

Membre de l'université Paris Lumières  
École doctorale 139 : Connaissance, langage, modélisation  
EA 4430 – CLInique PSYchanalyse Développement (CLIPSYD)

## Maxime Caru

### Étude des effets de l'activité physique en oncologie pédiatrique : des paramètres physiologiques aux paramètres psychologiques

Thèse présentée et soutenue publiquement le 15/06/2020

en vue de l'obtention du doctorat de **Psychologie** de l'Université Paris Nanterre  
sous la direction du Pr. Lucia Romo (Université Paris Nanterre), du Pr. Daniel Curnier  
(Université de Montréal) et du Pr. Laurence Kern (Université Paris Nanterre)

#### Jury :

Président-rapporteur	Dr. Benjamin Pageaux, Ph.D	Professeur adjoint, Université de Montréal
Directrice	Dr. Lucia Romo, Ph.D	Professeure des universités, Université Paris Nanterre
Directeur	Dr. Daniel Curnier, Ph.D	Professeur agrégé, Université de Montréal
Co-directrice	Dr. Laurence Kern, Ph.D	Maitre de conférences, Université Paris Nanterre
Membre du jury	Dr. Ahmed Jérôme Romain, Ph.D	Professeur adjoint, Université de Montréal
Membre du jury	Dr. Anne Vuillemin, Ph.D	Professeure, Université Côte d'Azur
Membre du jury	Dr. Éléonore Riesco, Ph.D	Professeure, Université de Sherbrooke
Représentante de la doyenne	Dr. Lise Gauvin, Ph.D	Professeure titulaire, Université de Montréal

# **Étude des effets de l'activité physique en oncologie pédiatrique : des paramètres physiologiques aux paramètres psychologiques**

*Présentée par*

**Maxime Caru**

Faculté de médecine, École de kinésiologie et des sciences de l'activité  
physique, Université de Montréal

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et PostDoctorales en vue  
de l'obtention du grade de *Philosophiæ doctor* (Ph.D) en Sciences de l'activité  
physique sous la direction du Dr. Daniel Curnier, du Dr. Lucia Romo et sous la  
co-direction du Dr. Laurence Kern

Février 2020

© Caru Maxime, 2020

Université de Montréal

Thèse présentée à l'Université de Montréal, Faculté de médecine, École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique et à l'Université Paris Nanterre, Département de Psychologie dans le cadre de la cotutelle internationale de thèse entre les deux établissements

---

*Cette thèse intitulée*

**Étude des effets de l'activité physique en oncologie pédiatrique : des paramètres physiologiques aux paramètres psychologiques**

*Présenté par*

**Maxime Caru**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Benjamin Pageaux, Ph.D.**

Président-rapporteur

**Daniel Curnier, Ph.D.**

Directeur de recherche (Université de Montréal)

**Lucia Romo, Ph.D.**

Directrice de recherche (Université Paris Nanterre)

**Laurence Kern, Ph.D.**

Co-directrice de recherche (Université Paris Nanterre)

**Ahmed Jérôme Romain, Ph.D.**

Membre du jury

**Anne Vuillemin, Ph.D.**

Examineur externe

**Éléonore Riesco, Ph.D.**

Examineur externe

**Lise Gauvin, Ph.D.**

Représentant de la doyenne

## RÉSUMÉ

La promotion de l'activité physique en oncologie pédiatrique est un aspect essentiel des soins pour le patient. En effet, l'activité physique améliore significativement la capacité fonctionnelle, le système musculosquelettique, le système immunitaire, le système cardiovasculaire, ainsi que la santé psychologique des patients atteints. La place de l'activité physique en oncologie pédiatrique est au cœur de cette thèse qui s'est inscrite dans une démarche de cotutelle internationale de thèse répondant à plusieurs questions que se posent les patients atteints de cancer pédiatrique et les survivants de cancer pédiatrique, notamment ceux de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Entre autres, « comment le cancer et ses traitements affectent ma santé à court, moyen et long terme ? » Et « comment l'activité physique peut-elle me venir en aide ? » L'objectif principal est de mieux comprendre le déconditionnement physique et les mécanismes potentiels qui en découle chez les survivants de la LLA, tandis que le second objectif est d'explorer l'impact du diagnostic du cancer et d'un programme d'activité physique sur le comportement en activité physique d'enfants atteints de cancer. Pour répondre à ces questions, cette thèse s'intéresse aux paramètres tant physiologiques que psychologiques.

Ainsi, les travaux réalisés au sein de cette thèse sont au nombre de cinq. Ils viennent préciser les effets des traitements contre le cancer sur la santé physique et psychologique des patients atteints ou ayant été atteints de cancer pédiatrique. La première étude de cette thèse vise à explorer les différences physiologiques entre les survivants de la LLA et la population canadienne en santé. Pour ces deux populations, les données en activité physique, ainsi que les données de condition cardiorespiratoire ont été comparées afin de fournir une meilleure compréhension des défis auxquels font face les survivants de la LLA au quotidien. La seconde étude vient apporter des réponses au déconditionnement physique des survivants de la LLA. Elle constitue la première étude au monde d'association génétique entre la condition cardiorespiratoire des survivants de la



LLA et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique (*trainability genes*). Son impact auprès des cliniciens, des survivants, des patients et de leur famille est significatif puisqu'elle pourrait permettre, dans un futur proche, d'offrir un meilleur suivi aux patients atteints de la LLA en adéquation avec leur profil génétique et leur condition cardiorespiratoire. La troisième étude de cette thèse explore les effets néfastes à long terme des traitements contre le cancer sur les paramètres électrophysiologiques. Cette étude vise à mieux comprendre le déconditionnement physique des survivants de la LLA, notamment en ce qui a trait à leur système nerveux autonome qui subit d'importants changements. Ces paramètres, étroitement liés au système nerveux sympathique et parasympathique, sont d'une importance capitale dans la pratique sécuritaire d'une activité physique. Finalement, les deux dernières études sont étroitement liées et font suite au constat alarmant observé chez les survivants de la LLA. En ce sens, ces études découlent aussi de l'intérêt de proposer un programme d'activité physique en oncologie pédiatrique. Ces travaux viennent s'intéresser aux mesures de la théorie du comportement planifié, de l'estime de soi et de la condition physique perçue d'enfants atteints de cancer qui sont en cours de traitements. Le quatrième article de cette thèse documente les effets du diagnostic de cancer sur les paramètres psychologiques cités précédemment et montre l'importance de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic. Le cinquième article peut être considéré comme une suite au quatrième article puisqu'il vient proposer un programme d'activité physique supervisé. Cette dernière étude montre les effets positifs de six semaines d'activité physique sur les paramètres physiologiques et psychologiques. Elle montre l'importance du support familial pour améliorer le comportement lié à l'activité physique des enfants et alerte les cliniciens sur le besoin réel et pressant de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic.

**Mots clés :** Oncologie Pédiatrique; Condition Cardiorespiratoire; Activité Physique; Comportement; Interventions Non-Pharmacologiques; Physiologie; Psychologie; Épidémiologie; Génétique; Électrophysiologie

## ABSTRACT

Physical activity promotion in pediatric oncology is an essential aspect of patient care. Indeed, physical activity significantly improves the functional capacity, musculoskeletal system, inflammatory system, immune system, cardiovascular system, as well as the psychological health of patients. Physical activity in pediatric oncology is central to this thesis, which was part of an international joint supervision approach, answering several questions posed by children with cancer and childhood cancer survivors, in particular those with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Among other things, "How does cancer and its treatments affect my health in the short, medium and long term?" And "How can physical activity help me?". The first aim is to better understand the physical deconditioning of childhood ALL survivors and the potential mechanisms that result from it. The second aim is to explore the impact of cancer diagnosis, as well as a supervised physical activity program on children's physical activity behavior during treatments. To answer these questions, this thesis focuses on physiological, epidemiological, genetic, electrophysiological and psychological parameters.

There are five works carried out within this thesis. They specify the effects of cancer treatments on the physical and psychological health of children with cancer and childhood ALL survivors. The first study in this thesis aims to explore the physiological differences between childhood cancer survivors (i.e., ALL survivors) and the healthy Canadian population. For these two populations, physical activity data, as well as cardiorespiratory fitness data, were compared in order to provide a better understanding of the daily challenges faced by childhood ALL survivors. The second study in this thesis provides answers to childhood ALL survivors' physical deconditioning. This study is the first in the exercise and oncology field to explore the genetic association between childhood ALL survivors' cardiorespiratory fitness and their trainability genes. These findings have an important impact on clinicians, patients, survivors and their families since they could allow, in the near future, to offer better follow-up to ALL patients, in line with

their genetic profile and their cardiorespiratory fitness. The third study in this thesis explores the harmful long-term effects of cancer treatments on the electrophysiological parameters of ALL survivors. This study aims to better understand the physical deconditioning of these survivors, especially in regard to their autonomic nervous system which undergoes significant changes. These parameters, closely linked to the sympathetic and parasympathetic nervous system, are of paramount importance in the safe practice of physical activity. Finally, the last two studies are closely linked and follow up on the alarming observation made in ALL survivors. In this sense, these studies also stem from the interest of proposing a physical activity program in pediatric oncology. This work focuses on measures of the theory of planned behavior, self-esteem and perceived physical condition of children with cancer who are undergoing treatment. The fourth article of this thesis documents the effects of cancer diagnosis on the psychological parameters mentioned above and shows the importance of providing children with cancer with physical activity support as soon as they are diagnosed. The fifth article can be considered as a follow-up to the fourth article since it proposes a supervised physical activity program in pediatric oncology. This latest study shows the positive effects of six weeks of physical activity on the physiological and psychological parameters. It shows the importance of family support to improve behavior linked to physical activity in children and alerts clinicians to the real and pressing need to provide children with cancer with support in physical activity as soon as they are diagnosed.

**Keywords:** Pediatric Oncology; Cardiorespiratory Fitness; Physical activity; Behavioral; Non-Pharmacological Interventions; Physiology; Psychology; Epidemiology; Genetic; Electrophysiology

*« I am submitting this report as my testimony because I don't want you to listen to me, I want you to listen to the scientists. I want you to unite behind science. And then I want you to take real action »*

- Greta Thunberg -

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>iii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>xiv</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>xv</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>xviii</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>xxi</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Le cancer.....</b>	<b>7</b>
1.1. Définitions du cancer .....	7
1.2. Développement de la cellule cancéreuse .....	9
1.3. Portrait épidémiologique .....	12
1.3.1. Portrait épidémiologique mondial.....	12
1.1.1. Portrait épidémiologique européen .....	15
1.1.2. Portrait épidémiologique en Amérique du Nord .....	16
1.2. Les différents types de cancers .....	20
1.2.1. International Classification of Diseases for Oncology .....	23
1.2.2. International Classification of Childhood Cancer .....	25
1.3. Les traitements contre le cancer .....	26
1.3.1. La chirurgie .....	27
1.3.2. La radiothérapie .....	28
1.3.3. La chimiothérapie.....	29
<b>2. L'activité physique en oncologie pédiatrique.....</b>	<b>31</b>
2.1. Les effets de l'activité physique sur la mortalité liée au cancer .....	34
2.2. Les effets de l'activité physique en oncologie.....	39
2.2.1. Les effets généraux de l'activité physique en oncologie.....	39

2.2.2.	Les effets spécifiques de l'activité physique en oncologie.....	45
2.3.	Les recommandations en matière d'activité physique en oncologie.....	50
2.3.1.	Les recommandations destinées aux adultes.....	50
2.3.2.	Les recommandations destinées aux enfants.....	51
2.3.3.	Les recommandations destinées aux survivants.....	52
2.3.4.	Les recommandations destinées aux oncologues.....	55
2.4.	L'adhésion aux recommandations en matière d'activité physique.....	57
2.5.	La prescription d'activité physique en oncologie.....	61
2.6.	La consommation maximale d'oxygène dans la prescription d'activité physique en oncologie.....	63
2.6.1.	La consommation maximale d'oxygène chez les survivants de cancer.....	63
2.6.2.	Mécanismes intervenant dans la limitation de la consommation maximale d'oxygène en oncologie.....	64
2.7.	Les principaux mécanismes biologiques de l'activité physique sur le cancer..	67
2.7.1.	Effets systémiques de l'activité physique.....	69
2.8.	Effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire.....	72
2.8.1.	Effets dose-réponse de l'activité physique sur la fonction immunitaire.....	73
2.8.2.	Effets de l'activité physique chronique et aiguë sur la fonction immunitaire.....	74
2.8.3.	Mécanismes influençant les effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire	75
2.8.4.	Effets de l'activité physique sur les biomarqueurs immunologiques.....	75
2.9.	Effets du cancer et de ses traitements sur le système nerveux autonome.....	79
2.9.1.	Mesures du système nerveux autonome.....	80
2.9.1.1.	Techniques de mesure invasive du système nerveux autonome.....	80
2.9.1.2.	Techniques de mesure non invasive du système nerveux autonome.....	81
2.9.2.	Effets des traitements contre le cancer sur le système nerveux autonome.....	84
2.10.	Effets épigénétiques de l'activité physique sur l'expression génétique.....	90
2.10.1.	L'héritabilité du comportement en activité physique.....	91
2.10.2.	Association génétique entre les gènes de la performance et de la santé, et les phénotypes de condition physique.....	92
2.10.2.1.	Principaux gènes impliqués dans la force et la puissance musculaire.....	95
2.10.2.2.	Principaux gènes impliqués dans la condition cardiorespiratoire et la pratique d'activité physique.....	96
2.10.3.	Importance des études d'associations génétiques en oncologie.....	97

<b>3. La psychologie en oncologie pédiatrique.....</b>	<b>98</b>
3.1. La qualité de vie en oncologie .....	100
3.1.1. Les différentes mesures de la qualité de vie.....	102
3.1.1.1. Questionnaires génériques de la qualité de vie.....	103
3.1.1.2. Questionnaires génériques de la qualité de vie destinés aux enfants et de leurs parents	104
3.1.1.3. Questionnaires spécifiques de la qualité de vie en oncologie .....	106
3.1.2. L'importance de la mesure de la qualité de vie dans la prise en charge .....	107
3.2. Bienfaits de l'activité physique sur les dimensions psycho-sociales en oncologie	108
3.3. Les barrières à l'adhésion et à la pratique d'activité physique.....	111
3.3.1. La fatigue liée au cancer comme barrière à l'adhésion et à la pratique de l'activité physique	112
3.3.1.1. Mesure et évaluation de la fatigue liée au cancer .....	115
3.3.1.2. Prise en charge des patients atteints de fatigue liée au cancer .....	117
3.3.2. La douleur liée au cancer comme barrière à l'adhésion et à la pratique de l'activité physique	119
3.3.2.1. Mesure et évaluation de la douleur liée au cancer .....	121
3.3.2.2. Prise en charge de la douleur liée au cancer .....	122
3.3.3. Les stratégies d'adhésion à la pratique de l'activité physique .....	124
3.3.4. La motivation à la pratique de l'activité physique.....	127
3.4. La théorie du comportement planifié comme modèle intégrateur.....	128
3.5. La condition physique perçue et l'estime de soi comme déterminantes de la pratique de l'activité physique.....	132
3.5.1. La condition physique perçue .....	133
3.5.2. L'estime de soi .....	134
<b>CHAPITRE 2 : TRAVAUX DE RECHERCHE RÉALISÉS .....</b>	<b>137</b>
<b>CHAPITRE 2.1 : Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance ont un niveau de condition cardiorespiratoire nettement inférieur à celui des Canadiens en santé malgré un niveau d'activité physique équivalent sur le plan clinique .....</b>	<b>141</b>
Résumé détaillé .....	143

Abstract.....	146
Introduction .....	147
Material and Methods .....	148
Participants .....	148
Cardiopulmonary exercise test.....	149
Physical activity assessment.....	150
Statistical analysis.....	151
Results.....	152
Discussion .....	160
References .....	166
<b>CHAPITRE 2.2 : Association génétique entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance.....</b>	<b>175</b>
Résumé détaillé .....	177
Abstract.....	180
List of abbreviation.....	181
Background.....	182
Methods .....	183
Study population .....	183
Measurements .....	183
Cardiopulmonary exercise test .....	183
Predicted maximum oxygen uptake.....	184
Cardiorespiratory fitness level.....	184
Whole Exome Sequencing (WES) .....	184
Power analysis .....	185
Association studies and statistical analysis.....	185
Results.....	187
Discussion .....	195
References .....	200



**CHAPITRE 2.3 : Les traitements contre le cancer à base de doxorubicine induisent des modifications significatives sur le système nerveux autonome cardiaque chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance .....225**

Résumé détaillé .....	227
Abstract.....	230
Introduction .....	231
Material and methods .....	231
<i>Participants</i> .....	231
<i>Heart rate variability (HRV)</i> .....	232
<i>Assessments of ejection fraction</i> .....	234
<i>Classification of ventricular arrhythmias</i> .....	234
<i>Statistical analysis</i> .....	234
Results .....	235
<i>Frequency domain HRV parameters</i> .....	237
<i>Time domain HRV parameters</i> .....	238
<i>Non-linear power spectral density HRV parameters</i> .....	239
<i>Classification of ventricular arrhythmias</i> .....	240
Discussion .....	241
References .....	247

**CHAPITRE 2.4 : L'impact du cancer sur les mesures de la théorie du comportement planifiées et des niveaux d'activité physique au cours des premières semaines suivant le diagnostic d'enfants atteints de cancer ...255**

Résumé détaillé .....	257
Abstract.....	260
Introduction .....	261
Material and Methods .....	262
<i>Participants</i> .....	262
<i>Procedure</i> .....	263
<i>Measurement</i> .....	263
Statistical analyses.....	265

Results .....	265
<i>Clinical Characteristics</i> .....	265
Discussion .....	273
References .....	279
<b>CHAPITRE 2.5 : Le comportement des enfants en matière d'activité physique à la suite d'un programme d'activité physique supervisé en oncologie pédiatrique .....</b>	<b>285</b>
Résumé détaillé .....	287
Abstract.....	290
Introduction .....	291
Material and Methods .....	292
<i>Participants</i> .....	292
<i>Procedure</i> .....	293
<i>Physical activity program</i> .....	293
<i>Measurement</i> .....	295
Statistical analysis.....	296
Results.....	297
<i>Clinical Characteristics</i> .....	297
<i>Evolution of Physical Activity Over the Physical Activity Program</i> .....	297
<i>Evolution of the TPB Measures Over the Physical Activity Program</i> .....	299
<i>Associations Between TPB Measures and MVLPA Over the Physical Activity Program...</i>	302
<i>Evolution of the Self-Reported Fitness Measures Over the Physical Activity Program</i> .....	302
<i>Evolution of Self-Esteem in the Physical Domain Over the Physical Activity Program</i> .....	307
Discussion .....	309
References .....	315
<b>CHAPITRE 3 : DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>321</b>
<b>1. Avancement des connaissances en oncologie pédiatrique : paramètres physiologiques .....</b>	<b>322</b>
3.1. Les effets du cancer et de ses traitements sur la condition cardiorespiratoire et les niveaux d'activité physique modérée à vigoureuse.....	323

3.2.	L'exploration des associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique.....	326
3.3.	Les tenants et aboutissants des effets secondaires à long terme des traitements 327	
3.4.	Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë sont à risque d'insuffisance cardiaque à long terme .....	330
<b>2.</b>	<b>Avancement des connaissances en oncologie pédiatrique : les paramètres psychologiques .....</b>	<b>332</b>
2.1.	Les effets du diagnostic du cancer en oncologie pédiatrique .....	332
2.2.	L'implémentation d'un programme d'activité physique auprès d'enfants atteints de cancer .....	333
<b>3.</b>	<b>Considération du sexe et du genre dans l'implémentation des programmes d'activité physique en oncologie pédiatrique .....</b>	<b>335</b>
3.1.	La distinction entre le sexe et le genre en oncologie .....	335
3.2.	L'accessibilité de l'activité physique aux survivantes.....	336
3.3.	Les prédispositions génétiques des survivantes à une faible condition cardiorespiratoire .....	337
3.4.	L'activité physique en oncologie pédiatrique doit être renforcée chez les survivantes.....	339
3.5.	La responsabilité des professionnels de la santé dans la promotion de l'activité physique auprès des survivantes .....	341
<b>4.</b>	<b>Perspectives cliniques en oncologie pédiatrique .....</b>	<b>342</b>
4.1.	Démontrer les bienfaits de l'activité physique à court terme.....	342
4.2.	Démontrer les bienfaits de l'activité physique à long terme.....	345
4.3.	Renforcer la pratique d'activité physique en oncologie pédiatrique.....	346
<b>5.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>347</b>

<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>348</b>
<b>ANNEXE 1 : Re: “Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk” by Berger et al. ....</b>	<b>407</b>
<b>ANNEXE 2 : Re: “Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice” by Kirizawa et al. ..</b>	<b>413</b>
<b>ANNEXE 3 : Sex and Gender Considerations After Surviving Acute Lymphoblastic Leukemia: An Exercise Oncology Context .....</b>	<b>421</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Découvertes singulières et événements majeurs dans le domaine du cancer entre 1863 et 2006.....	8
Tableau 2. Fractions préventives brutes et ajustées (PF = 1-OR) des effets indésirables sur la santé associée à la condition cardiorespiratoire et aux niveaux d'activité physique.....	48
Tableau 3. Questions de recherche liées à l'activité physique et à la survie du cancer.....	49
Tableau 4. Effet de l'exercice en aérobie et en résistance sur les variables de santé liées au cancer.....	53
Tableau 5. Les recommandations de santé publique en matière d'activité physique destinées aux professionnels de la santé.....	56
Tableau 6. Mécanismes biologiques possibles pouvant être impliqués dans l'association entre l'activité physique et le cancer.....	68
Tableau 7. Conditions médicales et psychosociales associées avec la fatigue liée au cancer.....	116
Tableau 8. Différence entre la douleur aiguë et la douleur chronique.....	120

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Division cellulaire d'une cellule non cancéreuse.....	10
Figure 2. Processus de développement d'un système d'approvisionnement en sang pour les cellules cancéreuses.....	11
Figure 3. Estimation mondiale de l'incidence et de la mortalité de cancer .....	12
Figure 4. Estimation de l'incidence des cancers en Amérique du Nord.....	16
Figure 5. Distribution des nouveaux cas de cancer au Canada, selon l'âge de 2008 à 2012.....	18
Figure 6. Distribution des cas de mortalité par cancer au Canada, selon l'âge de 2008 à 2012.....	19
Figure 7. Répartition proportionnelle des différents types de cancer dans le monde, selon le groupe d'âge, de 2001 à 2010 .....	22
Figure 8. Structure du code de topographie et du code morphologique proposé par la Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie.....	24
Figure 9. Les principaux avantages liés à la pratique d'activité physique .....	33
Figure 10. Relation dose-réponse entre la mortalité par cancer et l'activité physique chez les survivants du cancer .....	36
Figure 11. Risque relatif des effets de l'exercice sur la mortalité de patients atteints de cancer et de survivants de cancer .....	38
Figure 12. Effets secondaires anticipés des patients exposés aux traitements par chimiothérapie ou par radiothérapie .....	40
Figure 13. Risque de cardiomyopathie (A) et d'insuffisance cardiaque congestive (B) par rapport à la dose cumulative d'anthracycline reçue pendant les traitements.....	41
Figure 14. Probabilité d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire chez les survivants de cancer pédiatrique et la population générale Allemande selon l'âge .....	43
Figure 15. Probabilité d'être atteint d'une insuffisance cardiaque congestive chez les survivants de cancer pédiatrique et la population générale Allemande selon l'âge .....	44

Figure 16. Analyses multivariées des mesures de la condition physique associées à l'état de santé auto rapportée d'adultes survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë.....	47
Figure 17. Infographie sur les effets de l'exercice en aérobic et en résistance sur l'amélioration des variables de santé liées au cancer .....	54
Figure 18. Proportion des adultes âgés de 18 à 79 ans qui respecte les directives canadiennes en matière d'activité physique, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2012 et 2013 .....	59
Figure 19. Proportion des enfants et des jeunes âgés de 5 à 17 ans qui respectent les directives en matière d'activité physique, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2012 et 2013 .....	60
Figure 20. Application des principes de l'entraînement .....	62
Figure 21. Mécanismes métaboliques pouvant expliquer le déficit de l'aptitude cardiorespiratoire .....	66
Figure 22. Mécanismes hypothétiques reliant l'activité physique au risque de cancer ou au pronostic de cancer .....	69
Figure 23. Modèle explicatif des voies de régulation explicative entre l'alimentation et l'activité physique, la résistance à l'insuline et le développement du cancer de la prostate.....	71
Figure 24. Mécanismes provoqués par l'activité physique permettant de diminuer l'incidence et la croissance des tumeurs au sein de plusieurs modèles tumoraux de souris .....	78
Figure 25. Signal électrique obtenu par électrocardiogramme .....	82
Figure 26. Description schématique des perturbations du système nerveux autonome associées au cancer.....	85
Figure 27. Mécanismes impliqués dans les perturbations du système nerveux autonome de patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite .....	89
Figure 28. Distribution de la réponse du VO <sub>2</sub> max ajustée pour l'âge et le sexe au sein des familles et entre les familles .....	91

Figure 29. Carte des gènes de la performance humaine et de la santé (2006-2007) : chromosomes 1 à 12 .....	93
Figure 30. Carte des gènes de la performance humaine et de la santé (2006-2007) : chromosomes 13 à 22 et chromosomes X et Y .....	94
Figure 31. Modèle de Courneya (2001) sur l'activité physique et la qualité de vie pendant les traitements contre le cancer .....	110
Figure 32. Voies et facteurs clés susceptibles d'influencer la fatigue liée au cancer sur la base d'un modèle bio comportemental .....	114
Figure 33. Effets des interventions en activité physique sur la fatigue liée au cancer .....	118
Figure 34. Modèle multidimensionnel de la douleur.....	123
Figure 35. Étapes du changement de comportement selon le modèle transthéorique de Prochaska et de DiClemente .....	125
Figure 36. Représentation schématique de la théorie du comportement planifié avec les facteurs.....	130
Figure 37. Psychological Model for Physical Activity Participation .....	134
Figure 38. Modèle hiérarchique reliant l'estime de soi au soi physique.....	136
Figure 39. Relation entre le VO <sub>2</sub> pic et niveaux d'activité physique d'intensités modérée à élevée des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë et la population en santé canadienne.....	325
Figure 40. Association entre les traitements contre le cancer et le risque de maladie cardiovasculaire excessif chez les survivants de cancer pédiatrique .....	329
Figure 41. Framework Physical Exercise Across the Cancer Experience .....	344
Figure 42. Relations potentielles entre l'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence, ainsi que l'activité physique et la santé pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte .....	345



## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
ACE	Angiotensin-1 Converting Enzyme
ACSM	American College of Sports Medicine
ACTN3	$\alpha$ -Actinin-3 Protein
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AHA	American Heart Association
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
AMPD1	Adenosine Monophosphate Deaminase 1
ANS	Autonomic Nervous System
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body Mass Index
BPM	Battements par minute
cALL	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia
CASR	Calcium-Sensing receptor
CCM	Centre de Classification des Maladies
CICE	Classification Internationale du Cancer chez les Enfants
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIM-O	Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie
CIRC	Centre International de Recherches contre le Cancer
CRF	Cancer-Related Fatigue
CRP	Protéine C-Réactive
CYP19	Aromatase
DEX	Dexrazoxane
DFCI-ALL	Dana Farber Cancer Institute-Acute Lymphoblastic Leukemia
DOX	Doxorubicine
DRD2	Dopamine Receptor D2
ECG	Électrocardiographie
ECMS	Enquête Canadienne sur les Mesures de la Santé

FCC	Fondation Contre le Cancer
FDR	False Discovery Rate
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
HR	High Risk without cardio-protective agent dexrazoxane
HR+DEX	High Risk with cardio-protective agent dexrazoxane
HRV	Heart Rate Variability
IASP	International Association for the Study of Pain
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
ICDO	International Classification of Diseases for Oncology
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IDH	Indice de Développement Humain
IFIS	International Fitness Scale
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IL-10	Cytokines Anti-Inflammatoires
IL-10	Interleukine 10
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LEPR	Leptin Receptor
LLA	Leucémie Lymphoblastique Aiguë
LNH	Lymphomes Non Hodgkiniens
MAC	Mental Adjustment to Cancer scale
MAF	Minor allele frequency
MC4R	Melanocortin-4 receptor
mCAFT	modified Canadian Aerobic Fitness Test
MCS	Mental Composite Score
MET	Équivalent Métabolique
MVLPA	Moderate to Vigorous Physical Activity
MYLK	Myosin Light-Chain Kinase
Natural Killer Cells	Lymphocytes Natural Killer

NKC	Cellules Tueuses Naturelles
NKCA	Natural Killer Cytotoxic Activity
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCS	Physical Composite Score
PedsQL	Pediatric Quality of Life
PETALE	Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant
POEM	Pediatric Oncology Exercise Manual
PSI-25	Physical-Self Inventory-25
PSI-6	Physical-Self Inventory-6
PSPP	Physical Self-Perception Profile
SCC	Société Canadienne du Cancer
SF-12	12-item Short Form Health Survey
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SF-8	8-item Short Form Health Survey
SJUHC	Sainte-Justine University Health Center
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SNPs	Single-Nucleotide Polymorphism
SR	Standard risk
TINA	Taux d'Incidence Normalisé selon l'Age
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
TPB	Theory of Planned Behavior
TCP	Theorié du Comportement Planifié
VFC	Variabilité de la Fréquence Cardiaque
VIE	Valorization, Implication and Education
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
$\dot{V}O_2$ max	Consommation Maximale d'Oxygène (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
WCRF	World Cancer Research Fund
WES	Whole Exome Sequencing

## REMERCIEMENTS

Cette thèse a été préparée dans le cadre d'une convention de cotutelle internationale entre l'Université de Montréal, École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique (EKSAP), Faculté de médecine, Université de Montréal et l'Université Paris Nanterre, département de Psychologie, ED 139. Merci à la Fondation Charles-Bruneau, au Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales (CIQSS), ainsi que le Réseau canadien des Centres de données de recherche (RCCDR) pour leur soutien financier.

Mes premiers remerciements sont adressés à mon mentor, le **Dr Daniel Curnier**, qui est mon directeur de recherche depuis les six dernières années. Daniel m'a offert ma toute première opportunité en recherche et n'a cessé de croire en moi et de me supporter depuis ce jour. Tu m'as permis de développer mon esprit critique ainsi que mes compétences de jeune chercheur. Ces derniers mois ont été très significatifs puisque tu m'as permis d'être plus impliqué dans nos collaborations. Tu es une personne enthousiaste, optimiste, sincère et humaine. Une belle complicité s'est installée ces dernières années. Merci Daniel pour cette incroyable aventure qui ne fait en réalité que commencer.

Merci au **Dre Laurence Kern** avec qui j'ai la chance de pouvoir travailler depuis ces cinq dernières années. Tu m'as accueilli les bras ouverts quand je suis arrivé à l'Université Paris Nanterre et tu m'as permis de découvrir les rouages de la programmation en activité physique adaptée. Tu as cru en mes compétences et je ne t'en remercierai jamais assez. Ton éthique en recherche est un modèle pour moi. Merci Laurence pour ta joie de vivre et tes précieux conseils. De belles collaborations s'offrent à nous pour le futur.

Merci au **Dre Lucia Romo** qui m'a offert sa confiance dans le cadre de cette thèse et de mes recherches. Je me sens très chanceux d'avoir pu réaliser ma thèse sous ta direction et d'avoir pu discuter et partager mes idées avec toi. Tes

connaissances, ton expertise et ta disponibilité m'ont permis de pousser ma réflexion. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci Lucia de m'avoir accepté comme étudiant et j'espère de tout cœur avoir atteint nos objectifs.

Merci tout particulièrement au **Dr Daniel Sinnett**, au **Dre Caroline Laverdière**, au **Dr Sébastien Perreault**, au **Dre Maja Krajinovic**, au **Dr Serge Sultan**, au **Dre Valérie Marcil** et au **Dr Gregor Andelfinger** pour votre confiance en mes capacités de jeune chercheur. Vous m'avez soutenu pour d'ambitieuses recherches et vos précieux conseils ont été significatifs dans leurs réussites. J'en profite également pour remercier **Dre Claire Thomas-Junius** et **Dr Philippe Lopes** pour leur soutien inconditionnel tout au long de ces sept dernières années. Merci également à **Nicolas Jeansoulé** qui m'a accompagné et soutenu dans mes démarches académiques et scientifiques. Vous êtes des personnes très inspirantes et ce fut un honneur de pouvoir travailler et apprendre à vos côtés. Merci infiniment pour votre bienveillance.

Merci à **Dr François Lalonde** et à **Dr Hugo Gravel** qui ont été mes tout premiers collègues de recherche et collaborateurs. Vous m'avez permis d'évoluer dans un environnement stimulant puisque votre enthousiasme et vos précieux conseils ont été des déterminants importants dans la réussite de ma thèse. Merci infiniment pour votre confiance et votre bienveillance. Merci également à **Chantal Daigle**. Tu as toujours été disponible pour moi pour discuter, partager et m'aider lorsque j'en avais besoin. Tu es une personne que j'apprécie énormément et avec qui je ne me lasse pas de discuter de sciences.

Merci à **Jennifer Labonté** et **Élisabelle Gendron**. Ce fut une expérience très enrichissante de pouvoir vous accompagner tout au long de votre maîtrise. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je ne vous remercierai jamais assez pour votre aide précieuse. Merci à **Émilie Bertrand** avec qui j'ai le plaisir de pouvoir travailler depuis la dernière année. Ton écoute et ton dynamisme sont très appréciés. J'espère avoir pu te partager un maximum de mes connaissances, bien que tu

puisses toujours compter sur mon soutien. De belles études et collaborations s'offrent à nous. Finalement, merci aux **étudiants** dont j'ai croisé le chemin, que ce soit en tant qu'auxiliaire ou chargé de cours. Il est toujours très enrichissant et inspirant de pouvoir partager et discuter avec vous.

Merci tout particulièrement à mon meilleur ami, **Florian**, qui n'a jamais cessé de croire en moi. Ton enthousiasme, ta joie de vivre, ta force de caractère, ainsi que ta sensibilité sont des qualités que j'admire chez toi. Ta résilience est un modèle pour moi. Même si la distance nous sépare, je sais que **Stéphanie** prend soin de toi, comme tu prends soin d'elle. J'admire la personne que tu es et je suis très touché de pouvoir te compter parmi mes proches.

Merci tout particulièrement à mon meilleur ami d'enfance, **Mickaël**, avec qui j'ai fait les quatre cents coups alors que l'on était encore que des enfants. Nous avons grandi ensemble et je tiens à me rappeler de chaque moment que nous avons vécu avec nos amis. Tu es une personne très importante et je ne te remercierai jamais assez d'avoir cru en moi. Un clin d'œil particulier à **Vincent**.

Merci à **Jenny** qui est une personne en tout point incroyable. Tu as appris à me connaître très rapidement et à me soutenir dans mes projets. Je me souviendrai toujours de notre première rencontre et de toute ton énergie. Pourtant, j'ai l'impression que nous avons toujours été des amis et que j'ai toujours pu compter sur toi. Je pourrais passer ma vie à t'écouter tout en découvrant de nouveaux plats. Merci infiniment pour ton accueil chaleureux au sein de ta vie. Tu es une personne très importante pour moi.

Merci à mes trois belles amies, **Audrey**, **Élodie** et **Marine** qui m'ont permis de vivre de magnifiques aventures. Merci de m'avoir rappelé qu'il existait une vie en dehors des études. Merci de m'avoir permis de rentrer dans votre cercle. J'admire vos parcours et je me sens chanceux d'être votre ami. Vous êtes des personnes très importantes pour moi.

Merci très grandement à ma belle-famille avec qui je vis d'incroyables moments. Vous m'avez accueilli très chaleureusement dans votre famille et j'en suis très reconnaissant. La vie canadienne est plus formidable avec vous. Merci à **Dany** et **Steven** qui m'ont accepté dans la vie de leur fille. Vous êtes deux personnes incroyablement gentilles et chaleureuses. Votre intérêt pour ma personne et mes recherches me touchent énormément. Je n'aurais pu imaginer de meilleurs beaux-parents. Merci infiniment pour votre confiance et votre soutien.

Merci à **Gisèle, Gaëtan** et **Fleurette**. Vous êtes des personnes très inspirantes avec qui j'apprécie énormément discuter. Vous me permettez de découvrir le Canada et sa culture, et vous me le rendez extrêmement bien en vous intéressant à la mienne. Merci infiniment pour votre bienveillance.

Merci à **Charles-Étienne** qui ne cesse de m'impressionner par son dévouement et ses projets. Tu es une personne gentille, passionnée, sportive, généreuse, intéressée et à l'écoute. Tu poursuis tes rêves et pour ça je ne peux que te soutenir, t'appuyer et croire en toi. Merci de m'avoir accepté chaleureusement au sein de ton monde et de toujours me faire autant sourire.

Merci à **Jean-Félix** qui est une personne inspirante tant par ses connaissances que ses réalisations. À chacune de nos discussions, je redécouvre le monde et voyage avec toi au gré de tes mots. Tu m'as permis de mieux appréhender la politique canadienne tout en me la faisant apprécier (merci pour ta patience). Je me sens honoré de pouvoir partager avec toi mes belles expressions françaises.

Merci à **Caroline** pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Il est toujours agréable d'échanger avec toi, tout en vivant les histoires et les aventures que tu nous contes. J'apprends beaucoup de ta sagesse et m'en inspire au quotidien. Merci d'être une personne authentique et aussi gentille.

Merci du plus profond de mon cœur à **ma famille**, que ce soit **mes parents, mes grands-parents, mes oncles et mes tantes** qui n'ont jamais cessé de croire en moi, de me supporter, de m'écouter et de m'épauler. Vous avez toujours été présents, que ce soit sur le vélo ou sur les bancs de l'école sans jamais douter de mes capacités à performer. J'ai conscience de travailler beaucoup et de parfois louper d'importants moments, mais je tiens à vous remercier d'accepter mes absences. Vous êtes ce que j'ai de plus cher et je tiens à vous remercier pour votre amour. J'espère vous avoir rendu fiers et heureux de me voir enfin passer la ligne d'arrivée.

Merci à **mon papy** et à **ma mamie** qui font parti des personnes que j'aime et que j'admire le plus sur cette terre. Depuis ma naissance, j'ai toujours cherché à vous rendre fiers. Merci infiniment pour votre écoute, votre bonne humeur, votre enthousiasme, ainsi que votre amour inconditionnel. **Mamie** tu m'as appris à écouter, tandis que **papy** tu m'as appris à être résistant et à travailler dur pour atteindre mes objectifs. Votre douceur m'a fait grandir et m'a rendu patient. Je ne vous remercierai jamais assez d'être présents et de m'aimer. Vous êtes mes modèles et je vous aime.

Merci à **Didier**, mon tonton, qui est présent dans ma vie depuis le premier jour. Je me suis toujours senti supporté et écouté lorsque j'en avais le plus besoin. Tu es un confident avec qui j'apprécie passer de longues heures au téléphone ou de longues soirées à discuter dans le salon de chez papy et mamie. Nous avons toujours eu une complicité qui me fait plaisir à retrouver dès que nous nous voyons. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Tu es un modèle, je t'aime.

Merci à **Pauline**, ma cousine, avec qui je ne cesse de rire. Tu grandis bien trop rapidement et j'aimerais pouvoir être plus présent à tes côtés. Tu es sans aucun doute ma personne préférée que j'aime écouter. Ton enthousiasme, ton humour, ta gentillesse et ton intelligence font de toi une personne unique. Tu es



très importante à mes yeux et je serai toujours présent à tes côtés. Merci infiniment de rendre mes journées ensoleillées, de continuer à me faire rigoler et rêver. Je t'aime grandement ma cousine préférée.

Merci à **Cloé**, ma sœur, avec qui j'ai grandi et appris. Tu m'as permis d'apprécier les joies d'avoir une sœur, de s'obstiner, mais le plus important de s'aimer. Je suis admiratif de ton parcours. Tu es une personne incroyable qui se bat pour obtenir ce qu'elle veut. Tu es passionnée et déterminée ! Mes projets nous ont quelque peu éloignés ces dernières années, mais je reste un frère fier de sa sœur et admiratif. Je t'aime petite sœur.

Merci à **Ariane**, ma copine, qui est sans aucun doute la personne la plus inspirante et la plus généreuse que je connaisse. Tu es un modèle et une source de motivation qui m'aide à me dépasser dans tous mes projets. Ta positivité, ton enthousiasme, ta patience, ton écoute, ta douceur et ton respect m'aident à traverser de nombreuses étapes de ma vie. Je suis plus qu'ému de pouvoir traverser celle-ci à tes côtés et très heureux par la même occasion. Merci d'être présente chaque jour et de prendre soin de moi. Tu étais la pièce manquante à mon puzzle et je me sens aujourd'hui complet. Ariane je t'aime.

Mes derniers remerciements vont à **mes parents** puisque sans eux je ne serais pas là aujourd'hui à proposer la plus belle réalisation de mon jeune parcours académique. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez accompagné dans chacune de mes aventures. Je passe fièrement la ligne d'arrivée de l'une des plus longues étapes de ma vie et cela n'aurait pas pu être possible sans vous. Vous m'avez offert les meilleures conditions possibles pour que je puisse réussir. Je suis très fier d'être votre fils. Papa, Maman, je vous aime et je ne vous remercierai jamais assez de croire en moi et d'être présents.

## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent se propager à d'autres organes au sein de l'organisme. Cette maladie est un problème majeur de santé publique puisqu'elle figure parmi les principales causes de mortalité dans le monde, avec près de 8,2 millions de décès (Organisation Mondiale de la Santé, 2015). À l'échelle mondiale, les estimations de 2012 indiquaient que 8,7 millions de personnes avaient reçu un diagnostic de cancer l'année précédente, 22 millions au cours des trois dernières années et 32,6 millions durant les cinq dernières années (Bray, Ren, Masuyer, & Ferlay, 2013). En oncologie pédiatrique, le constat est tout aussi alarmant puisque chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, l'incidence du cancer chez les garçons est estimée à 95 000 nouveaux cas par an et est estimée à 70 000 nouveaux cas chez les filles (Ferlay et al., 2014). Les enfants (0 à 14 ans) représentent à eux seuls entre 0,5 % et 4,6 % du nombre total de nouveaux cas de cancer dans le monde (Ferlay et al., 2014). Au Canada, le cancer est considéré comme étant la principale cause de mortalité et est responsable de près de 30 % des décès (Statistique Canada, 2015b). Selon Statistique Canada, environ 23 personnes par heure reçoivent un diagnostic de cancer. Il est également rapporté que la prévalence des cancers chez les enfants est élevée et représente 1 % des nouveaux cas, soit près d'un millier d'enfants qui sont touchés chaque année par cette maladie (Canadian Cancer Society, 2016). Néanmoins, le cancer pédiatrique est l'une des maladies les plus combattues au monde avec un taux de survie très prometteur.

Le cancer pédiatrique était une maladie quasi incurable dans les années 1970, mais grâce à la recherche et aux avancées majeures en médecine, le cancer pédiatrique a atteint ces dernières années un taux de survie relative à 5 ans de plus de 80 % (Smith et al., 2010). Malheureusement, l'évolution des traitements et de la survie ne sont faits qu'au détriment d'une cohorte d'effets indésirables induisant différentes comorbidités (p. ex., maladies cardiovasculaires et métaboliques, troubles musculosquelettiques, problèmes de santé mentale) qui apparaissent plusieurs années après la fin des traitements (Sarfati, Koczwara, & Jackson, 2016). En outre, il est observé que les traitements à base d'anthracycline,

principalement utilisés en oncologie pédiatrique, augmentent le risque de cardiotoxicité (Hahn, Lenihan, & Ky, 2014), accroissent la sensibilité aux infections dues à l'immunosuppression (Kruijsen-Jaarsma, Revesz, Bierings, Buffart, & Takken, 2013) en plus d'altérer le bien-être physique et émotionnel des patients (Schmitz et al., 2010). Ajouté à cela, il a été établi que le repos excessif, ainsi que le manque d'activité physique chez les patients atteints d'un cancer pouvaient entraîner une diminution de leur état fonctionnel et de leur qualité de vie (Dimeo, 2000).

De nombreuses études se sont alors intéressées aux bienfaits de l'activité physique comme une composante essentielle dans les soins des patients atteints de cancer, tant au niveau physiologique que psychologique (Pedersen & Saltin, 2006). De ce fait, il a été montré que l'activité physique pouvait constituer un excellent moyen d'action pour atténuer les effets néfastes des traitements, améliorer la capacité fonctionnelle des patients et optimiser leur rétablissement (Pedersen & Saltin, 2006). L'activité physique tend également à réduire la détresse psychologique par une diminution de l'anxiété et des symptômes dépressifs des patients (Mock et al., 1997; Ryerson et al., 2016). Toutefois, bien que ces avantages soient maintenus après le diagnostic (Thomas, Kenfield, & Jimenez, 2016), près d'une personne sur deux ne respecte pas les recommandations en matière d'activité physique (Florin et al., 2007); ce qui constitue l'une des principales problématiques en oncologie pédiatrique.

La promotion de l'activité physique adaptée en oncologie pédiatrique est un aspect essentiel des soins pour le patient. En ce sens, l'activité physique améliore significativement la condition physique, la masse musculaire et la force musculaire des patients, en plus de favoriser le développement moteur des plus jeunes. La place de l'activité physique en oncologie pédiatrique est au cœur de cette thèse qui s'intitule : « Effets de l'activité physique en oncologie pédiatrique : étude des paramètres physiologiques et psychologiques ». Ce travail qui s'est inscrit dans une démarche de cotutelle internationale de thèse répond à plusieurs questions

que se posent les patients atteints de cancer pédiatrique et les survivants de cancer pédiatrique, notamment ceux de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Entre autres, « comment le cancer et ses traitements affectent ma santé à court, moyen et long terme ? » Et « comment l'activité physique peut-elle me venir en aide ? » L'objectif principal est de mieux comprendre le déconditionnement physique et les mécanismes potentiels qui en découle chez les survivants de la LLA, tandis que le second objectif est d'explorer l'impact du diagnostic du cancer et d'un programme d'activité physique sur le comportement en activité physique d'enfants atteints de cancer. Pour répondre à ces questions et à ces objectifs, cette thèse s'intéresse aux paramètres tant physiologiques que psychologiques.

Le premier chapitre de cette thèse intitulé « revue de littérature » est présenté sous trois grands thèmes. Dans un premier temps, il convient de discuter de l'aspect général du cancer, de ses données épidémiologiques et des avancées en matière de recherche et de médecine. Dans un deuxième temps, les bienfaits de l'activité physique en oncologie pédiatrique sont développés afin d'offrir au lecteur une revue exhaustive de la littérature sur le sujet. Finalement, ce chapitre vient discuter dans un troisième temps de l'aspect psychologique en oncologie pédiatrique, notamment en ce qui a trait au comportement du patient par rapport à l'activité physique.

Le deuxième chapitre de cette thèse, intitulé « travaux de recherche réalisés », met en lumière cinq travaux de recherche qui viennent préciser les effets des traitements contre le cancer sur la santé physique et psychologique des patients atteints ou ayant été atteints d'un cancer pédiatrique. La première étude de cette thèse vise à explorer les différences physiologiques entre les survivants de la LLA et la population canadienne en santé. Pour ces deux populations, les données en activité physique, ainsi que les données de condition cardiorespiratoire ont été comparées afin de fournir une meilleure compréhension des défis auxquels font face les survivants de la LLA au quotidien. La seconde étude vient apporter des réponses au déconditionnement physique des survivants

de la LLA. Elle constitue la première étude au monde d'association génétique entre la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique (*trainability genes*). Son impact auprès des cliniciens, des survivants, des patients et de leur famille est significatif puisqu'elle pourrait permettre, dans un futur proche, d'offrir un meilleur suivi aux patients atteints de la LLA en adéquation avec leur profil génétique et leur condition cardiorespiratoire. La troisième étude explore les effets néfastes à long terme des traitements sur les paramètres électrophysiologiques. Cette étude vise à mieux comprendre le déconditionnement physique de ces survivants, par l'étude de leur système nerveux autonome qui subit d'importants changements. Ces paramètres, étroitement liés au système nerveux sympathique et parasympathique, sont d'une importance capitale dans la pratique sécuritaire d'une activité physique. Finalement, les deux dernières études viennent s'intéresser aux mesures de la théorie du comportement planifié, de l'estime de soi et de la condition physique perçue d'enfants atteints de cancer qui sont en cours de traitements. En ce sens, le quatrième article de cette thèse documente les effets du diagnostic de cancer sur les paramètres psychologiques cités précédemment et montre l'importance de fournir un support en activité physique dès le diagnostic. Le cinquième article peut être considéré comme une suite au quatrième article puisqu'il vient proposer un programme d'activité physique supervisé. Cette dernière étude montre les effets positifs de six semaines d'activité physique sur les paramètres physiologiques et psychologiques d'enfants atteints de cancer. Elle montre l'importance du support familial pour améliorer le comportement lié à l'activité physique des enfants et alerte les cliniciens sur le besoin réel et pressant de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic.

Le troisième chapitre de cette thèse intitulé « discussion et conclusion » vient discuter les résultats des travaux présentés et vient conclure cette thèse.

## **CHAPITRE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE**

## 1. Le cancer

### 1.1. Définitions du cancer

Le cancer est une maladie complexe dont la définition a évolué au cours du temps. Le papyrus Ebers, considéré comme étant le papyrus médical le plus important de l'Égypte antique, décrit cette maladie pour la première fois en 1500 avant J.-C. Il est l'un des premiers documents faisant référence au cancer. C'est Hippocrate de Cos (460–377 avant. J.-C.), connu pour être le père fondateur de la médecine qui donne son nom au cancer en le nommant *karkinos* en référence aux crabes.

C'est à partir de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle que les premiers travaux et théories apparaissent pour expliquer le développement du cancer. Rudolf Virchow déduit l'origine cellulaire du cancer en 1863 (Virchow, 1863), tandis que Stephen Paget, en 1889, travaille sur l'hypothèse de la graine et du sol (Paget, 1889). En 1914, les travaux de Theodor Boveri mettent en lumière l'importance des mutations chromosomiques dans le développement du cancer (Boveri, 1914). Quelques années plus tard, Manchester (1995) suggérait l'existence d'un mécanisme inhibiteur dans chaque cellule normale pouvant empêcher le processus de division cellulaire. L'ensemble des découvertes singulières et des événements majeurs dans le domaine du cancer, entre 1863 et 2006, sont décrits dans le **Tableau 1** (DeVita Jr & Rosenberg, 2012).

Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses définitions ont été proposées pour décrire cette maladie complexe. Toutes s'accordent sur le fait que le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération anormale des cellules au sein des tissus de l'organisme (Cooper, 2000; Courneya, 2014; Davidoff, 2010; Holland, 1998). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme (Organisation Mondiale de la Santé, 2017).



**Tableau 1. Découvertes singulières et événements majeurs dans le domaine du cancer entre 1863 et 2006**

<b>Année</b>	<b>Découvertes ou événements</b>
1863	Origine cellulaire du cancer (Virchow)
1889	Hypothèse de la graine et du sol (Paget)
1914	Mutations chromosomiques dans le cancer (Boveri)
1937	Fondation du National Cancer Institute
1938	<b>2h/jour d'exercice réduit de 72% le taux d'apparition de carcinome chez les souris entraînées (Silversten)</b>
1944	Transmission de l'information cellulaire par l'ADN (Avery)
1950	Disponibilité des drogues contre le cancer via Cancer Chemotherapy National Service Center
1953	Structure de l'ADN (Watson & Crick)
1961	Décodage du code génétique
1970	Transcriptase inverse
1971	Enzymes de restriction
	Adoption de la loi nationale sur le cancer
1975	Hybridomes et anticorps monoclonaux Suivi des statistiques sur le cancer par le programme SEER
1976	Origine cellulaire des oncogènes rétroviraux
1979	Facteur de croissance épidermique et son récepteur
1981	Suppression de la croissance tumorale par p53
1984	Protéines G et signalisation cellulaire
1986	Gène du rétinoblastome
1990	Première baisse de l'incidence et de la mortalité du cancer
1991	Association entre la mutation du gène APC et cancer colorectal
1994	Syndromes génétiques du cancer Association entre le gène BRCA1 et le cancer du sein
2000	Séquençage du génome humain
2002	Épigénétique dans le cancer MicroARN dans le cancer
2005	Première baisse dans le nombre total de décès à cause du cancer <b>Le terme « Exercise Oncology » est pour la première fois nommé dans la littérature (Courneya et Friedenreich)</b>
2006	Interaction stromale tumorale
2010	<b>Premières recommandations en exercice et cancer (ACSM)</b>
2011- 2017	<b>Le domaine de l'exercice en oncologie connaît une croissance exponentielle (+281% RCTs)</b>
2018	<b>Mise à jour des recommandations en exercice et cancer (ACSM)</b>

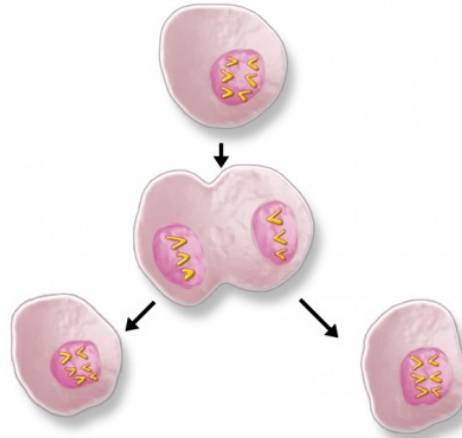
Source: Reproduit avec la permission de DeVita Jr, V. T., & Rosenberg, S. A. (2012). Two hundred years of cancer research. *New England Journal of Medicine*, 366(23), 2207-2214. Droit d'auteur à *Massachusetts Medical Society*.

## 1.2. Développement de la cellule cancéreuse

La progression des cellules cancéreuses dans l'organisme peut être très rapide, pouvant devenir, par la suite, fatale pour le patient. C'est pour cela qu'il est important de faire la distinction entre les tumeurs bénignes (sans gravité) et les tumeurs malignes (cancéreuses) (Cooper, 2000).

Une tumeur est définie comme toute prolifération anormale de cellules, qui peuvent être bénignes ou malignes. Une tumeur bénigne est caractérisée par un amas de cellules non cancéreuses au sein de l'organisme humain. À l'inverse de la tumeur maligne, la tumeur bénigne n'est pas un cancer. Elle se développe lentement localement, sans production de métastases et ne constitue pas un risque de récurrence si elle est enlevée complètement. Elle reste confinée à son emplacement d'origine et n'envahit pas les tissus normaux environnants. Cependant, la tumeur maligne, elle, est caractérisée par un amas de cellules cancéreuses et est considérée comme étant un cancer. L'amas de cellules cancéreuses est capable d'envahir les tissus normaux de l'organisme et de se propager rapidement au sein du système circulatoire ou lymphatique. Ces cellules cancéreuses sont appelées métastases.

Le cancer peut être une maladie locale située dans la zone d'origine de la masse ou une maladie avancée caractérisée par une dissémination vers d'autres parties du corps. Le corps humain est composé de milliards de cellules qui forment les tissus et les organes. Une cellule dite normale se réplique et, par la suite, se divise en deux cellules. Ce processus est appelé division cellulaire et est présenté dans la **Figure 1**.

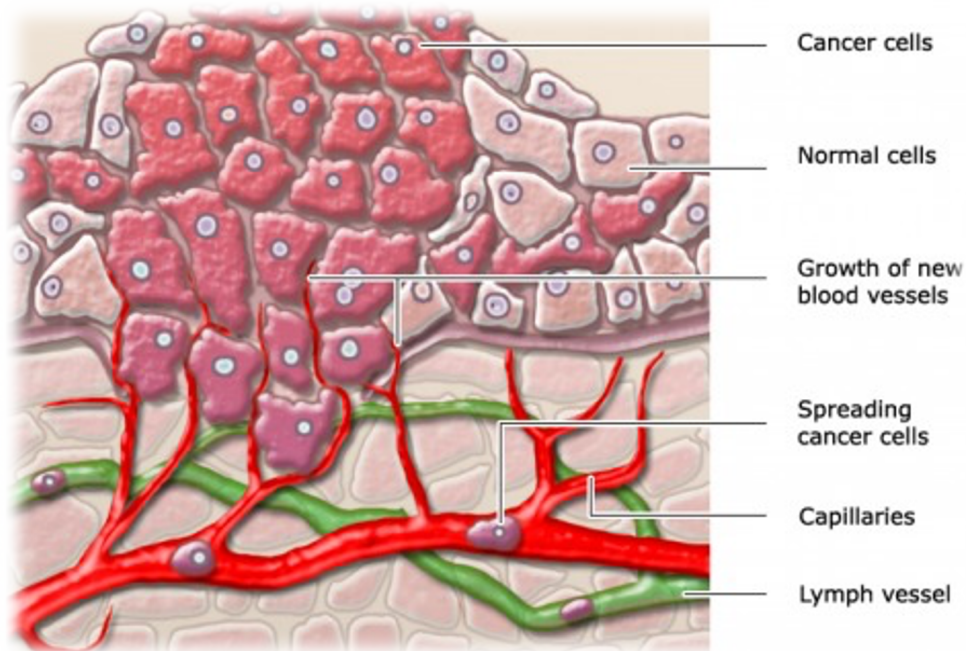


**Figure 1. Division cellulaire d'une cellule non cancéreuse**

Source: Reproduit avec la permission de l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2018). How do cancer cells grow and spread? Disponible à l'adresse url suivante : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH007259>

4 Droit d'auteur à l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

Chaque cellule a un rôle particulier au sein de l'organisme, ainsi qu'un ensemble de connaissances et d'instructions dans son ADN (c.-à-d., gènes). Dans certains cas, les gènes présents dans l'organisme peuvent être modifiés ou endommagés. Ce processus, appelé mutation, affecte les connaissances des cellules. Ces mutations génétiques entraînent un changement des cellules « normales » en cellules « anormales » dites cancéreuses. Les cellules cancéreuses se divisent et augmentent de manière désordonnée. Le système immunitaire ne peut alors plus remplir son rôle de défendre l'organisme contre les infections bactériennes ou virales. Ainsi, les cellules cancéreuses ne savent plus quand arrêter de se diviser ni quand mourir. Elles forment alors un amas de cellules cancéreuses, appelé tumeur. Pour continuer de vivre et de croître, ces tumeurs créent leur propre réseau sanguin, dû au manque d'apport en oxygène (hypoxie cellulaire), afin de fournir suffisamment d'oxygène, de glucose et d'hormones aux cellules. Ce processus de développement est appelé angiogenèse (**Figure 2**). Les cellules cancéreuses actives peuvent, par la suite, se propager dans le système sanguin ou lymphatique pour répéter le processus de formation d'une nouvelle tumeur cancéreuse. On parle alors de cancer métastatique.



**Figure 2. Processus de développement d'un système d'approvisionnement en sang pour les cellules cancéreuses**

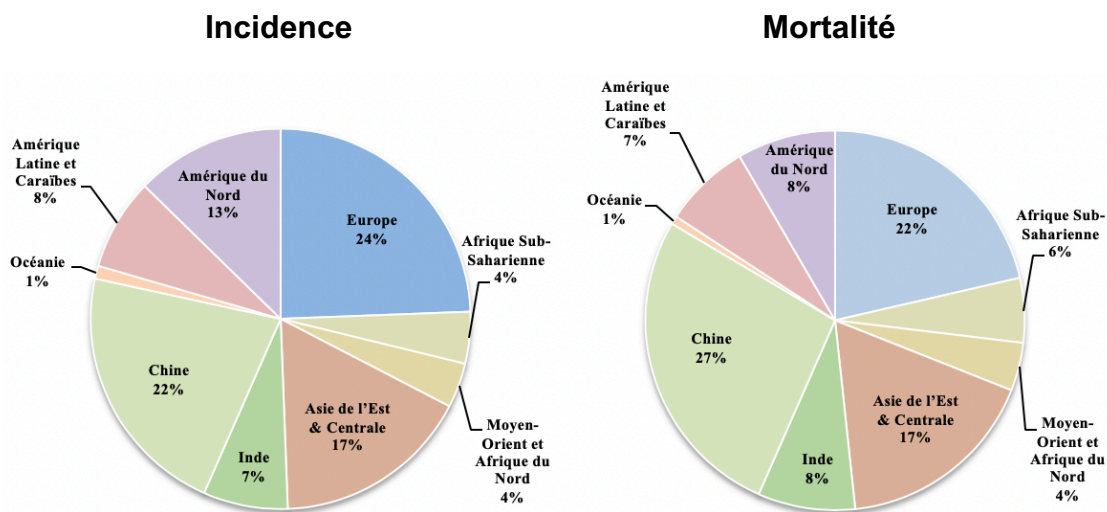
Source: Reproduit avec la permission de l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2018). How do cancer cells grow and spread? Disponible à l'adresse url suivante : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072594> Droit d'auteur à l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

Il est essentiel pour tous les professionnels de santé qui exercent en oncologie de bien connaître le processus de développement d'une cellule cancéreuse afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients. En 20 ans (entre les années 1980 et les années 2000), la prévalence des cancers chez les enfants a augmenté de 13 %, dont une partie de cette augmentation pourrait être due, selon l'OMS et le Centre International de Recherches contre le Cancer (CIRC), à une détection plus précoce et meilleure du cancer (Steliarova-Foucher et al., 2017).

### 1.3. Portrait épidémiologique

#### 1.3.1. Portrait épidémiologique mondial

Le cancer est désigné comme étant un problème majeur de santé publique à travers le monde qui figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité avec 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès (Ferlay et al., 2014; Organisation Mondiale de la Santé, 2015). L'estimation de l'incidence et de la mortalité mondiale de cancer est présentée dans la **Figure 3**. Il est estimé qu'en 2035, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer à tous les âges augmentera de 70 % par rapport aux estimations de 2012 (Ferlay et al., 2014; World Health Organization, 2017a).



**Figure 3. Estimation mondiale de l'incidence et de la mortalité de cancer**

Source: Synthèse de l'information à partir de Stewart, B., & Wild, C. P. (2016). *World cancer report 2014*. Geneva: International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization.

La prévalence est définie par le nombre de personnes qui ont reçu un diagnostic de cancer et qui sont encore en vie à un moment précis (Bray et al., 2013). Les estimations les plus récentes rapportent que chez les plus de 15 ans, 8,7 millions de personnes vivantes ont reçu un diagnostic de cancer l'année précédente, 22 millions au cours des trois dernières années et 32,6 millions au cours des cinq dernières années. La prévalence chez les enfants de 0 à 14 ans est de 95 000 cancers diagnostiqués chez les garçons et 70 000 chez les filles et représente entre 0,5 % et 4,6 % du nombre total de cas de cancer dans le monde (Ferlay et al., 2014). Une augmentation d'environ 1 % par an de l'incidence globale du cancer est rapportée chez les enfants au cours des trois dernières décennies du XX<sup>ème</sup> siècle (Europe, Amérique du Nord et Australie) (Baade et al., 2010a, 2010b; Kohler et al., 2011). Cette évolution de l'incidence est similaire à celle observée chez les adolescents (Kohler et al., 2011; Stiller et al., 2006).

Selon un rapport de l'OMS et du CIRC, le type de tumeur varie fortement avec l'âge du patient (Steliarova-Foucher et al., 2017). Globalement, les principaux cancers chez les enfants de 0 à 14 ans sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central (SNC), suivies des lymphomes (hors pays d'Afrique). Les leucémies représentent 36 % des cancers diagnostiqués chez les enfants de 0 à 4 ans et tendent à décroître avec l'âge (15 % chez les 15-19 ans), laissant place aux lymphomes et aux cancers du SNC. Il semblerait que 20 % des cancers survenant chez les adolescents (15-19 ans) soient des tumeurs principalement épithéliales (types histologiques les plus répandus chez les adultes). À noter que les tumeurs du système nerveux sympathique (c.-à-d., neuroblastome) sont plus fréquentes chez les enfants âgés de 0 à 4 ans que chez ceux de 15 à 19 ans (plus rare).

En 2012, 82 % des nouveaux cas de cancers et 93 % des décès sont survenus dans les pays les moins développés (Ferlay et al., 2014). Il est observé que la LLA est le diagnostic le plus fréquent de cancer chez l'enfant dans le monde. Toutefois, en Afrique subsaharienne, les enfants sont plus enclins à développer

les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) (souvent des lymphomes de Burkitt associés à une immunodéficience) et des sarcomes de Kaposi, en raison des expositions infectieuses spécifiques au Plasmodium, virus d'Epstein-Barr (Lymphocryptovirus) ou virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Parkin et al., 2003). En ce sens, le rapport mondial sur le cancer de l'OMS observe que plus de 60 % des cas de cancer dans le monde se produisent essentiellement en Afrique, en Asie, en Amérique centrale et en Amérique du Sud ; ces régions représentent à elles seules environ 70 % des décès par cancer (Stewart & Wild, 2016). Toutefois, il est rapporté qu'à l'échelle mondiale, pour tous les cancers combinés, les taux d'incidence les plus élevés sont associés aux pays à revenu élevé, à l'exemple de l'Amérique du Nord et de l'Europe occidentale qui ont accès aux technologies médicales les plus avancées (Stewart & Wild, 2016).

### 1.1.1. Portrait épidémiologique européen

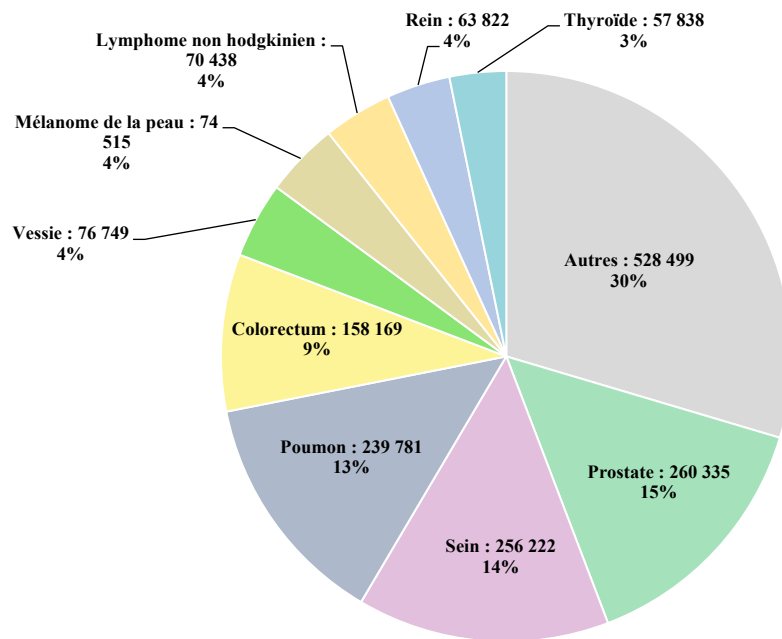
Selon l'Agence de recherche sur le cancer de l'OMS, 3,2 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués en Europe chaque année avec plus d'un million de décès (Coleman et al., 2003). Selon les données les plus récentes de 2012, l'incidence est estimée à 3,45 millions de nouveaux cas de cancer, dont 1,8 million d'hommes (53 %) et 1,6 million de femmes (47 %) (Ferlay et al., 2013). Selon l'Institut National du Cancer (2015) (INCa) le nombre de décès par cancer est estimé à environ 1,75 million dont 976 000 hommes (56 %) et 779 000 femmes (44 %). À la lumière de ces données épidémiologiques, le cancer est un problème de santé publique dans les pays européens tels que la France. Au cours des dernières décennies, 385 000 nouveaux cas de cancer par an et près de 150 000 décès (56 % d'hommes et 44 % de femmes) étaient recensés (Leone et al., 2015). L'institut de veille sanitaire (InVS) et l'INCa estiment à 211 000 les nouveaux cas de cancer chez l'homme et 174 000 les nouveaux cas chez la femme.

Les avancées en recherche et en médecine ont permis d'améliorer les taux de survie en oncologie pédiatrique. En effet, la survie globale à 5 ans pour tous les cancers combinés était de 81 % chez les enfants (0-14 ans) et 87 % chez les adolescents/jeunes adultes (15-24 ans) ayant reçu un diagnostic de cancer entre 1995 et 2002 (Gatta et al., 2009). Dans les années 1990, les taux d'incidence normalisés selon l'âge étaient de 140 cas par million d'enfants chez les 0-14 ans et de 193 cas par million chez les adolescents de 15 – 19 ans (Steliarova-Foucher et al., 2004). Au cours des trois dernières décennies, l'incidence globale a augmenté de 1 % par an chez les enfants et de 5 % par an chez les adolescents (Steliarova-Foucher et al., 2004). Il est essentiel de rappeler que la proportion de cancers qui surviennent chez les enfants est plus élevée dans les pays à faible indice de développement humain (IDH) que dans les pays où l'IDH est élevé ; l'Europe étant le plus faiblement exposée aux cancers chez l'enfant (Stewart & Wild, 2016).



### 1.1.2. Portrait épidémiologique en Amérique du Nord

En Amérique du Nord, le profil de la prévalence et les tendances épidémiologiques sont similaires à celles de l'Europe (Stewart & Wild, 2016). L'estimation mondiale de l'incidence des cancers en Amérique du Nord chez les enfants et les adultes est présentée dans la **Figure 4**.



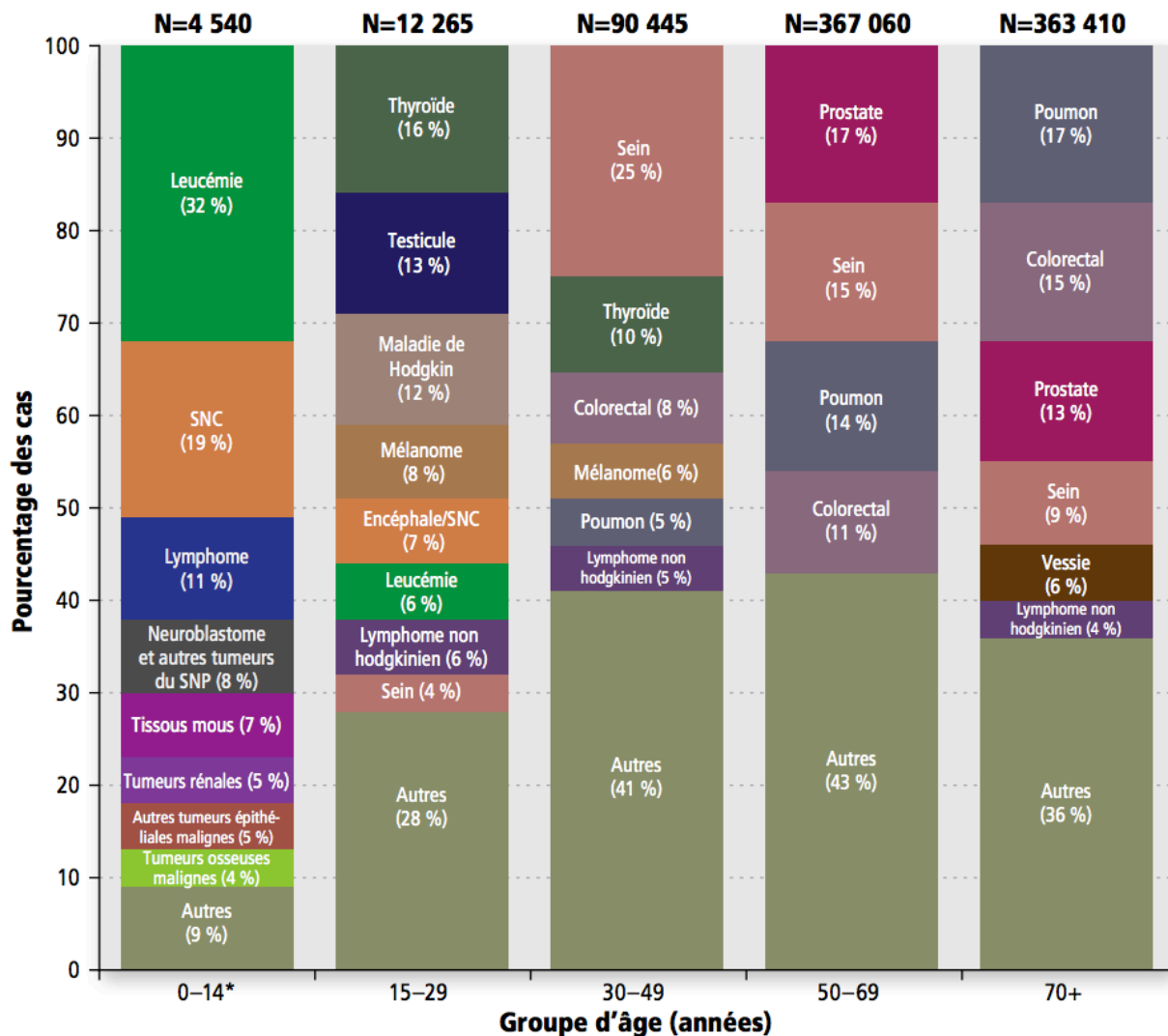
**Figure 4. Estimation de l'incidence des cancers en Amérique du Nord**

Source: Synthèse de l'information à partir de Stewart, B., & Wild, C. P. (2016). *World cancer report 2014*. Geneva: International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization.

Les avancées en recherche et en médecine ont contribué significativement à l'amélioration générale de la survie des patients atteints de cancer en Amérique du Nord permettant des taux de mortalité inférieurs à l'Amérique du Sud (Edwards et al., 2005).

En Amérique du Nord, la mortalité est inférieure à 15 % de l'incidence (Curado et al., 2007; Ferlay et al., 2014). Au Canada, le cancer est responsable de près de 30 % de tous les décès et représente la principale cause de mortalité (Statistique Canada, 2015b). Toutes les heures, environ 23 personnes reçoivent un diagnostic de cancer selon Statistique Canada. En 2016, les statistiques estimaient à 202 400 les nouveaux cas de cancer pouvant être diagnostiqués au cours d'une même année, soit environ 51 % chez les hommes et 49 % chez les femmes. Selon la société canadienne du cancer (SCC), près de la moitié des Canadiens seront atteints d'un cancer au cours de leur vie et un quart de ces derniers mourront des suites de cette maladie (Canadian Cancer Society, 2016). Il est estimé que 53 % de tous les décès par cancer surviendront chez les hommes et que 47 % surviendront chez les femmes. Chez les hommes, la probabilité d'être atteint d'un cancer est de 45 % (soit 1 sur 2,2) et de 42 % (soit 1 sur 2,4) chez les femmes. Cette probabilité varie selon le type de cancer, l'âge du patient et la province dans laquelle il vit (Canadian Cancer Society, 2016). Le taux d'incidence normalisé selon l'âge (TINA) est le plus élevé au Québec comparativement aux autres provinces canadiennes ; il est estimé à 542,4 pour 100 000 (51 900 nouveaux cas).

Au Canada, les enfants et les jeunes adultes représentent 1 % des nouveaux cas de cancer (Canadian Cancer Society, 2016). Entre 2008 et 2012, le cancer le plus diagnostiqué chez les enfants était la leucémie (32 %), les cancers du SNC (19 %) et les lymphomes (11 %) (**Figure 5**). La principale cause de décès chez les enfants et les jeunes adultes, entre 2008 et 2012, était due aux cancers de l'encéphale et du SNC (**Figure 6**). Le cancer pédiatrique était une maladie quasi incurable il y a 50 ans, mais grâce aux avancées en recherche et en médecine, les cancers pédiatriques ont atteint des taux de survie supérieurs à 80 % (Smith et al., 2010). Ces résultats sont très similaires à ceux des États-Unis dont la survie à 5 ans pour les tumeurs malignes en oncologie pédiatrique est d'environ 80 % (Jemal et al., 2006; Ries et al., 1999).

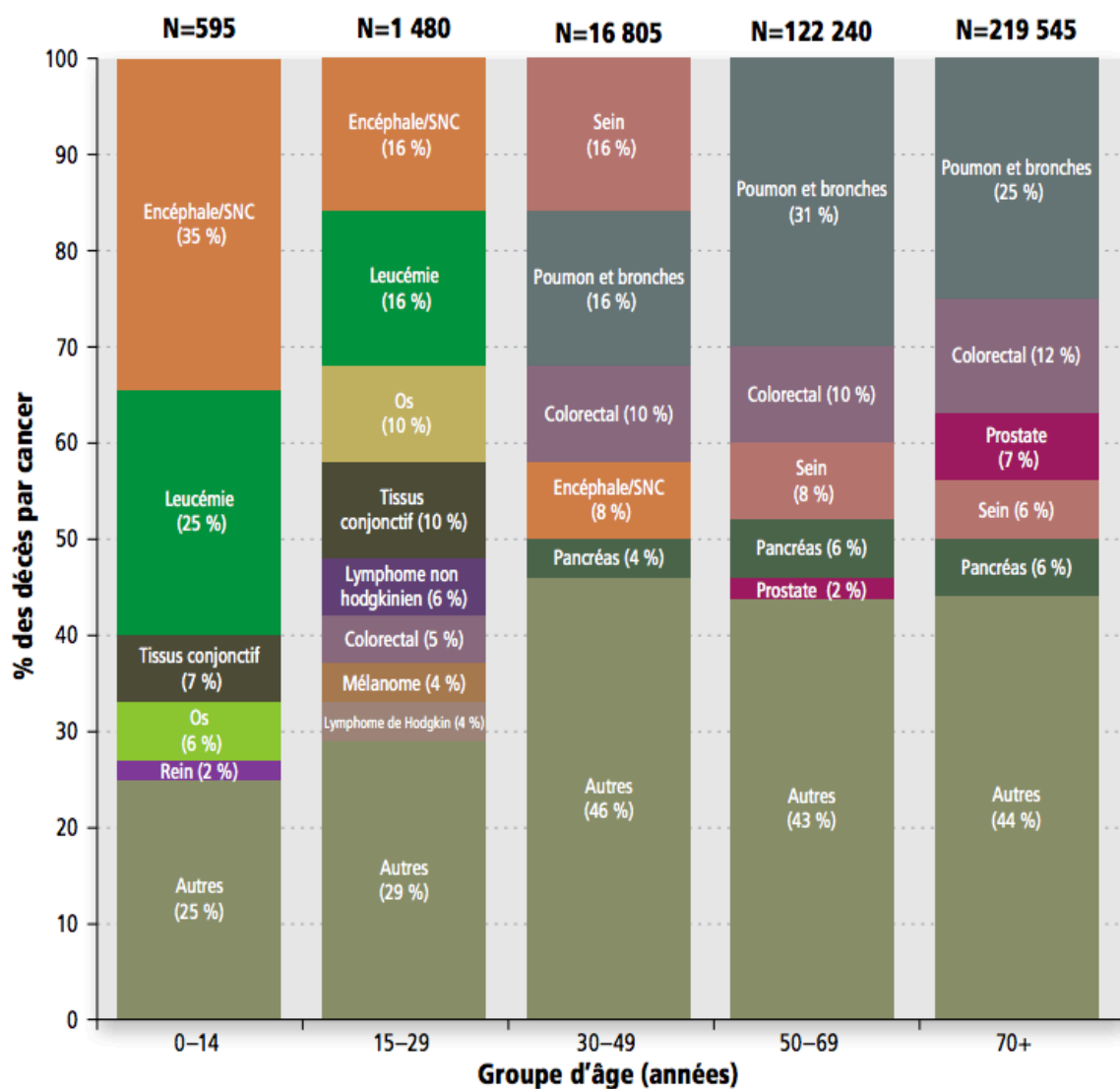


**Figure 5. Distribution des nouveaux cas de cancer au Canada, selon l'âge de 2008 à 2012**

Source: Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer, 2016 à partir de la base canadienne de données sur l'état civil – Décès, Statistique Canada analysé par la division de la surveillance des maladies chroniques, CPCMC, Agence de la santé publique du Canada

« N » correspond au nombre total de décès sur cinq ans (2006 à 2010) pour chaque groupe d'âge; SNC = système nerveux central; SNP = système nerveux périphérique

\* Classification des cancers chez l'enfant (0 à 14 ans) selon la CICE-3.



**Figure 6. Distribution des cas de mortalité par cancer au Canada, selon l'âge de 2008 à 2012**

Source: Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer, 2016 à partir de la base canadienne de données sur l'état civil – Décès, Statistique Canada analysé par la division de la surveillance des maladies chroniques, CPCMC, Agence de la santé publique du Canada

« N » correspond au nombre total de décès sur cinq ans (2008 à 2012) pour chaque groupe d'âge; SNC = système nerveux central

## 1.2. Les différents types de cancers

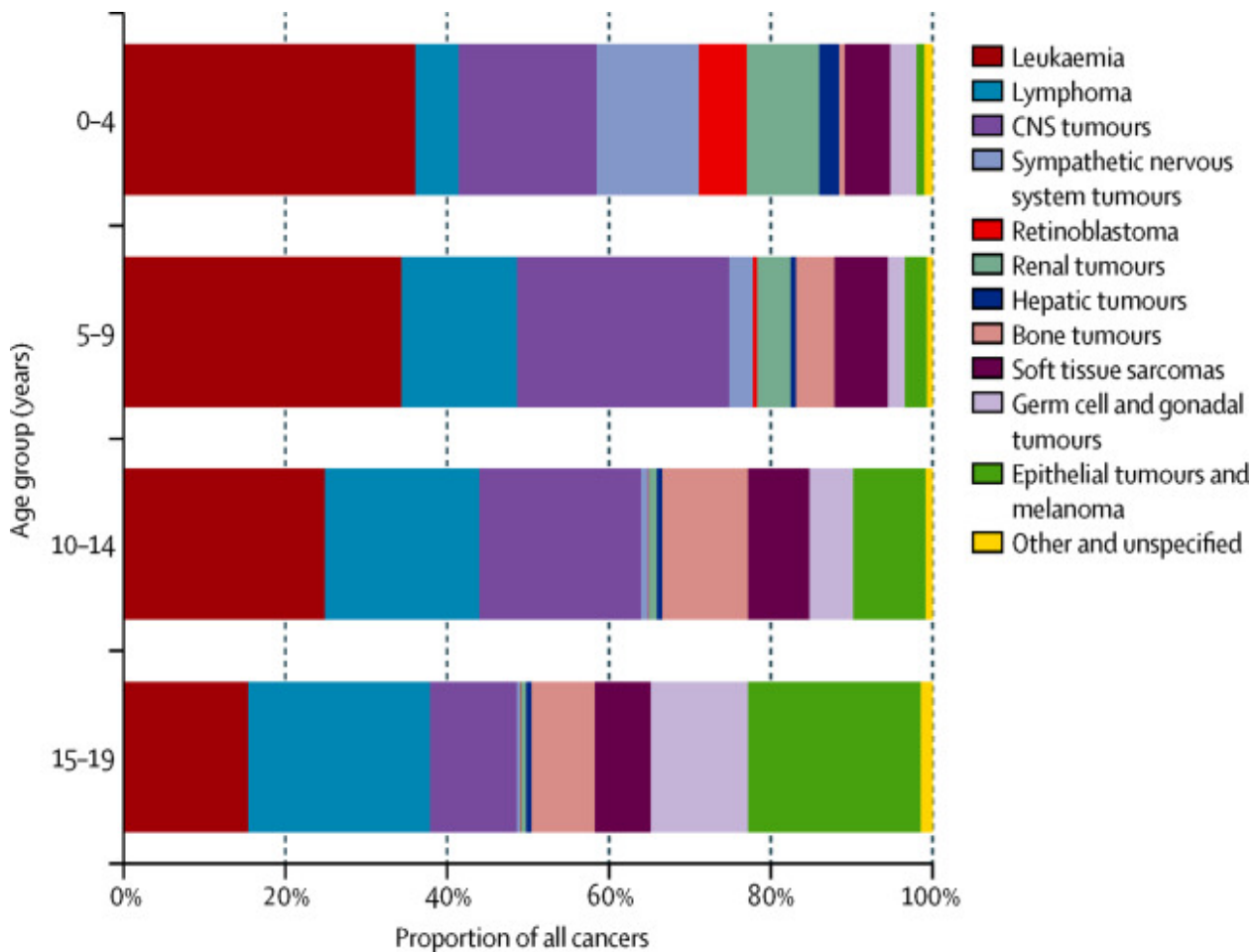
Un cancer est fréquemment considéré comme étant une seule et même maladie, bien que chaque cancer possède sa propre histologie et sa propre topographie. Tous les cancers sont ainsi répertoriés dans la classification internationale des maladies pour l'oncologie, troisième édition (Fritz et al., 2000a) ou dans la classification internationale du cancer chez les enfants, troisième édition (Steliarova-Foucher, Stiller, Lacour, & Kaatsch, 2005). Selon l'OMS, il existe plus de 100 types de cancers différents, nécessitant un diagnostic et un traitement unique (World Health Organization, 2017a); chacun est classé selon le type de cellule qui est initialement affectée. En raison de la complexité de cette maladie, les cancers ne font pas partie de la classification internationale des maladies (CIM-11).

Le type de tumeur varie d'une population à une autre (Bao et al., 2009; Moreno, Loria, Abriata, & Terracini, 2013) et varie fortement avec l'âge (**Figure 7**) (Steliarova-Foucher et al., 2017). Selon l'INCa, la fondation contre le cancer (FCC) et la SCC dont le rayonnement est mondial, il est possible de répartir les cancers dans trois grandes catégories :

- **Les cancers dits solides** sont caractérisés par un amas de cellules localisé dans l'organisme. Cet amas de cellules, appelé tumeur solide, est plus ou moins volumineux en raison du stade de la maladie et de la multiplication excessive de cellules cancéreuses ou non cancéreuses. Elles peuvent se développer dans n'importe quel tissu de l'organisme. Une très grande majorité des cancers sont solides. On distingue deux types de tumeurs qui sont les carcinomes et les sarcomes. Les carcinomes se développent sur les tissus qui recouvrent les surfaces externes (p. ex., peau, muqueuse des orifices) et internes (p. ex., tube digestif, glandes) de l'organisme, tandis que les sarcomes se développent au niveau des tissus conjonctifs (p. ex., os, muscle, graisse, vaisseaux).

- **Les cancers dits liquides ou cancers sanguins** sont caractérisés par des cellules cancéreuses circulant dans le sang ou la lymphe dispersées dans l'organisme. Les cancers hématologiques représentent 40 % à 60 % des cancers au cours des 15 premières années de vie (Stewart & Wild, 2016). On distingue deux types de cancers qui sont les leucémies et les lymphomes. La leucémie est une maladie qui se caractérise par la multiplication anarchique d'un grand nombre de globules blancs immatures qui, s'ils quittent la moelle osseuse et circulent dans le sang, peuvent envahir tous les organes. La LLA est reconnue pour être le cancer pédiatrique le plus diagnostiqué au monde (Ward, DeSantis, Robbins, Kohler, & Jemal, 2014). Cette maladie mérite une attention toute particulière dans le cadre de cette thèse puisque la LLA est considérée comme étant le cancer le plus répandu chez l'enfant, représentant 25% des cas de cancer pédiatrique. Ainsi, les leucémies sont connues pour être des cancers du sang et de la moelle osseuse, tandis que les lymphomes sont connus pour être des cancers du système lymphatique. Les lymphomes se développent à partir de cellules du système immunitaire (c.-à-d. les lymphocytes) qui peuvent se développer dans les ganglions lymphatiques ou dans d'autres organes (p. ex., tube digestif, peau, cerveau). Il existe deux grands types de lymphomes qui sont les lymphomes hodgkiniens (présence de cellules de Sternberg) et les lymphomes non hodgkiniens.

- **Les cancers dits métastatiques** sont caractérisés par une dissémination (c.-à-d., propagation) des cellules cancéreuses à travers l'organisme par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour coloniser un autre site, loin de la tumeur d'origine. Ces cellules cancéreuses (c.-à-d. métastases) ne constituent pas la tumeur primitive. En effet, la nature d'un cancer est toujours déterminée par son point de départ. Elles peuvent se développer, de préférence, dans les poumons, le foie, les os et le cerveau. Les tumeurs du SNC et les tumeurs osseuses représentent une grande proportion de cancers (Stewart & Wild, 2016).



**Figure 7. Répartition proportionnelle des différents types de cancer dans le monde, selon le groupe d'âge, de 2001 à 2010**

Source: Reproduit avec la permission de Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H. Y., & Stiller, C. A. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. Droit d'auteur à Elsevier.

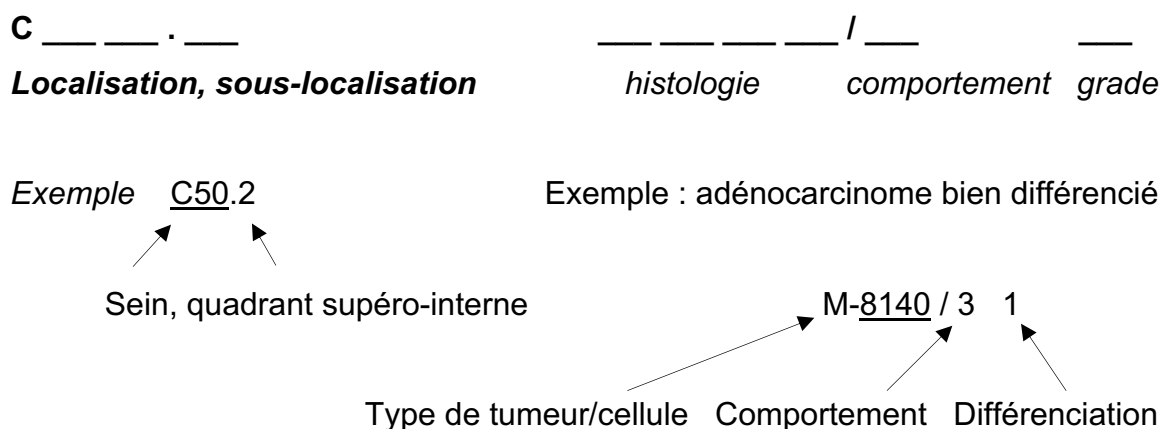
### 1.2.1. International Classification of Diseases for Oncology

L'*International Classification of Diseases for Oncology (ICDO)*, également appelé la Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie (CIM-O), est une classification proposée pour la première fois par l'OMS en 1976 (World Health Organization, 1976). Elle vise à proposer des recommandations sur le contenu et la structure (topographie) du chapitre Tumeurs, ainsi que sur la morphologie des cancers afin d'apporter des informations complémentaires à la Classification Internationale des Maladies (CIM-9). En 1990, le groupe de travail du Centre de Classification des Maladies (CCM) de l'OMS et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ont écrit la seconde édition du CIM-O permettant d'avoir accès à un double système de classification et de codage portant à la fois sur la topographie et la morphologie de la pathologie (Percy, Muir, Holten, & Organization, 1990). En effet, les oncologues avaient besoin de connaître l'incidence et le taux de survie qui diffèrent en fonction des types histologiques des tumeurs en plus de la localisation ou de la topographie d'une tumeur. Cette démarche a pour objectif d'optimiser la prise de décision pour un traitement ou l'aboutissement de leurs recherches.

La version la plus récente de la CIM-O-3, utilisant l'axe de topographie de la COM-10, a été élaborée par un groupe de travail regroupant le CIRC et l'OMS afin de préciser le codage de la morphologie des tumeurs et tout particulièrement des lymphomes et des leucémies (Fritz et al., 2000a). En définitive, le CIM-O-3 permet de préciser le codage du site (topographie) et l'histologie (morphologie) des néoplasmes d'une tumeur ou d'un cancer, généralement obtenus à partir d'un rapport de pathologie. Les codes de la partie « topographie » sont composés de quatre caractères et sont compris entre C00.0 et C80.9 (Fritz et al., 2000d). Les codes de la partie « morphologie » comportent cinq chiffres compris entre M-8000/0 et M-9989/3. Les quatre premiers chiffres représentent le terme histologique précis (Fritz et al., 2000b), tandis que le cinquième chiffre représente le code de comportement (c.-à-d. tumeur maligne ou tumeur bénigne) (Fritz et al., 2000c). Un dernier chiffre indique le grade histopathologique ou le degré de



différenciation (Fritz et al., 2000e). Selon Fritz et al (2000a), ce caractère numérique supplémentaire permet d'identifier le type de cellules (c.-à-d. T, B, NK ou nulle) pour les lymphomes et les leucémies. Le code complet proposé par le CIM-O-3 indique la localisation topographique, le terme histologique précis, le comportement et le grade histopathologique ou de différenciation de la tumeur (**Figure 8**).



**Figure 8. Structure du code de topographie et du code morphologique proposé par la Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie**

Source: Synthèse de l'information à partir de Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed.). Geneva: World Health Organization.

### 1.2.2. International Classification of Childhood Cancer

L'*International Classification of Childhood Cancer (ICCC)*, soit la Classification Internationale du Cancer chez les Enfants (CICE) propose une normalisation dans la classification des cancers pédiatriques afin de faciliter la présentation et la comparaison des données démographiques (Steliarova-Foucher et al., 2005). La première édition de la CICE (Birch & Marsden, 1987) a été dirigée par le CIRC qui souhaitait ajouter des informations qui ne figuraient pas dans le CIM-O-1 (World Health Organization, 1976) en proposant un document qui pouvait être appliqué spécifiquement aux cancers pédiatriques. En effet, les cancers pédiatriques sont très spécifiques et différents de ceux chez l'adulte. Le CIM-O-1 proposait une classification par rapport au site d'origine primaire des tumeurs. Or, l'objectif de Birch et Marsden (1987) était de proposer une classification des tumeurs sur la morphologie qui était plus adaptée aux cancers pédiatriques. En 1990, le CCM de l'OMS et le CIRC écrivaient la seconde édition du CIM-O (Percy et al., 1990) qui arrivait peu après la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (World Health Organization, 1992). La mise à jour des codages des tumeurs et des cancers introduits dans le CIM-O-2 a permis l'écriture de la seconde édition de la CICE validée par près de deux cents professionnels disposants d'une excellente expertise en oncologie (Kramarova & Stiller, 1996). La CICE-2 permettait la mise à jour des informations spécifiques aux cancers pédiatriques devenant par la suite la norme pour la présentation des données internationales sur l'incidence et la survie du cancer chez les enfants (Parkin et al., 1998).

La dernière version de la CICE a été publiée en 2005 par l'équipe du Dr. Steliarova-Foucher et a été examinée par un panel d'experts en oncologie pédiatrique (Steliarova-Foucher et al., 2005). Le développement des méthodes de diagnostics et l'avancement des connaissances par les études génétiques et pathologiques ont permis de préciser le codage morphologique des lymphomes et des leucémies (Fritz et al., 2000a). La CICE-3 vient alors préciser les connaissances acquises dans le codage des néoplasmes.

### 1.3. Les traitements contre le cancer

Au cours des trente dernières années, le taux de survie relatif à cinq ans a augmenté de 20 % chez les personnes caucasiennes et de 24 % chez les personnes afro-américaines (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). Cette amélioration du taux de survie est notamment due aux progrès des traitements contre le cancer et de la médecine, fortement supportés par l'avancée des recherches dans ce domaine. La détection précoce et l'amélioration des traitements pour le cancer ont entraîné, dans les années 2000, une augmentation du taux de survie estimée à 68 % chez les adultes (Courneya, 2014) et à 80 % chez les enfants dans les pays à revenu élevé (Pritchard-Jones et al., 2013; Stiller, Kroll, & Eatock, 2007).

Au sein de la population pédiatrique, le taux de survie relatif à cinq ans a augmenté de 22 % entre 1975-1977 et 1996-2004 (58 % à 80 %, respectivement) (San Juan, Wolin, & Lucia, 2011). Cette augmentation du taux de survie a également eu pour conséquence d'augmenter le nombre de survivants de cancer pédiatrique (> 500 000 survivants en 2020) et leur espérance de vie en tant que survivant (~ 60 ans) (Smith, Link, & Effinger, 2020; Yeh et al., 2020). Malheureusement, les survivants de cancer pédiatrique présentent un risque élevé de récurrence de la maladie ou de développement d'une tumeur maligne secondaire à l'âge adulte (Fairey, Courneya, Field, & Mackey, 2002). Dans le but d'éviter toute récurrence, les survivants de cancer pédiatrique font l'objet d'un suivi régulier par les oncologues, cardiologues et professionnels de la santé, même à l'âge adulte. Ceci est d'autant plus important que beaucoup de survivants de cancer pédiatrique rapportent des effets indésirables à court et à long terme en raison des traitements caractérisés par une fatigue accrue (Ganz & Bower, 2007), une sensibilité accrue aux infections dues à l'immunosuppression et une qualité de vie réduite (Spence, Heesch, & Brown, 2010; Winter, Muller, Hoffmann, Boos, & Rosenbaum, 2010). Selon Oeffinger et al. (2006), un tiers des survivants de cancer pédiatrique ont des complications médicales sévères ou mortelles 30 ans après le diagnostic.

Les trois principaux traitements contre le cancer sont la chirurgie, la radiothérapie, la thérapie systémique (p. ex., traitement médicamenteux) ou la chimiothérapie (Courneya, 2001). L'objectif de ces traitements est de réduire la tumeur (c.-à-d., cellules cancéreuses) tout en préservant les tissus sains adjacents (c.-à-d., cellules saines) (Ling et al., 1993; Okunieff, Morgan, Niemierko, & Suit, 1995). Leurs rôles sont de guérir le patient, réduire le risque de récurrence, augmenter la durée de vie et la qualité de vie (Institut National du Cancer, 2008). En raison du fait que cette thèse s'intéresse aux enfants atteints de cancer et aux survivants de cancer pédiatrique (LLA), les trois principaux types de traitements contre le cancer sont présentés ci-dessous afin de mieux comprendre la complexité de ces derniers.

### **1.3.1. La chirurgie**

La chirurgie est un traitement local du cancer qui a pour objectif d'examiner, de retirer la tumeur, les ganglions correspondants et les éventuelles métastases, ainsi que de réparer les tissus (Institut National du Cancer, 2017b). Elle s'adresse aux formes localisées de cancers, découverts à un stade précoce. La chirurgie est considérée comme étant le principal traitement contre les tumeurs solides. L'objectif de ce traitement est de guérir le cancer par l'ablation totale de la tumeur (méthode de traitement la plus efficace). On parle également d'exérèse de la tumeur ou de la lésion cancéreuse. La chirurgie peut aussi être proposée comme traitement préventif ou prophylactique dans le but de prévenir ou de réduire le risque de cancer ; comme cela peut être le cas pour le cancer du sein. De plus, certains utilisent la chirurgie pour prélever un échantillon de tissus du corps humain (biopsie) afin d'examiner la présence des cellules cancéreuses. Dans certains cas, la chirurgie peut être utilisée en combinaison avec d'autres traitements (p. ex., radiothérapie, chimiothérapie). Le choix de la technique dépend de différents critères tels que le type de cancer et son stade, l'emplacement de la tumeur, la taille de cette dernière, le but de la chirurgie et l'état général de santé du patient. Selon l'INCa, les techniques médicales les plus couramment utilisées sont la chirurgie conventionnelle, la chirurgie dite mini-

invasive, la cryochirurgie (froid intense délivré par cryosonde), la radiofréquence (chaleur produite par micro-ondes), la chirurgie au laser (réaction photochimique) et la radiochirurgie stéréotaxique (traitement neurochirurgical). L'exposition à ces différentes chirurgies est susceptible de provoquer des effets secondaires chez de nombreux patients dépendamment du type de chirurgie réalisée, de la zone opérée et de l'état de santé du patient. La douleur est l'un des principaux effets secondaires liés à la chirurgie. Elle se manifeste en raison des lésions subies au niveau des tissus lors de l'intervention. La nausée et les vomissements sont également des symptômes courants postopératoires dus notamment à l'anesthésie générale ou à la prise de traitements médicamenteux préopératoire.

### **1.3.2. La radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers qui a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en préservant les tissus sains (Institut National du Cancer, 2009, 2017c). La radiothérapie utilise des rayonnements, appelé radiation, qui sont administrés à très fortes doses pour induire des dommages aux cellules cancéreuses. Elle affecte l'ADN (acide désoxyribonucléique) des cellules cancéreuses, les empêchant de croître et de se diviser. La radiothérapie, lorsqu'elle est appliquée avant la chirurgie est dite néo-adjuvante (ou préopératoire). Elle joue un rôle dans la réduction de la taille de la tumeur afin de faciliter l'ablation de cette dernière. Dans le cas où le traitement est administré après la chirurgie, la radiothérapie est dite adjuvante (ou postopératoire), elle joue un rôle dans la destruction des cellules cancéreuses qui restent dans l'organisme et réduit le risque de récurrence. Comme pour la chirurgie, le choix du traitement dépend de différents critères tels que le type de cancer, son stade et son grade, la topographie et la morphologie de la tumeur, et l'état de santé général du patient. Néanmoins, la radiation semble la plus efficace juste avant la division cellulaire (c.-à-d., phase G<sub>2</sub>) ou au cours de la division (c.-à-d., mitose ou phase M). Selon l'INCa, on distingue la radiothérapie externe de la curiethérapie. La radiothérapie externe consiste à émettre des rayons en faisceaux qui traversent la peau pour

atteindre la tumeur, tandis que la curiethérapie consiste à émettre des sources radioactives qui sont implantées directement à l'intérieur du corps du patient (de façon temporaire ou permanente). L'un des principaux effets secondaires concerne l'irradiation des tissus environnants sains, qui ne peuvent pas être évités totalement, provoquant un risque d'altération de cellules saines au sein de l'organisme. De fortes brûlures peuvent également être observables chez le patient. Ainsi, dans certains cas, la radiothérapie métabolique est favorisée. Elle est un type de traitement utilisé en oncologie qui est caractérisée par l'administration d'une substance radioactive par voie orale ou par voie intraveineuse. Néanmoins, on identifie deux types d'effets secondaires. Les effets secondaires immédiats, aigus ou précoces qui apparaissent pendant le traitement et dans les semaines qui suivent, et les effets secondaires tardifs qui regroupent les complications et les séquelles. À l'inverse de la chirurgie, la radiothérapie n'est pas douloureuse.

### **1.3.3. La chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement local pour lequel les médicaments, qui sont des substances chimiques, agissent localement contre les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions afin de les détruire ou de les empêcher de se multiplier (Institut National du Cancer, 2008, 2017a). L'une des particularités de la chimiothérapie est que la biodisponibilité des traitements est quasi immédiate en raison de son mode de traitement par voie intraveineuse, même si dans certains cas, une médication par voie orale est proposée. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules anormales, dont celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie. Comme pour la chirurgie et la radiothérapie, le choix du traitement dépend de différents critères qui ont été énoncés ci-dessus. Généralement, la chimiothérapie est utilisée comme traitement unique, en complément à la radiothérapie ou pour traiter des métastases. Toutefois, selon l'INCa, il est usuel que le médecin propose une chimiothérapie néo-adjuvante permettant de réduire la taille de la tumeur pour faciliter son opération. Il est possible qu'elle soit proposée postopératoire afin de

détruire les cellules cancéreuses restantes dans l'organisme et réduire le risque de récurrence locale ou à distance. Les principaux effets secondaires de ce traitement peuvent être les nausées, vomissements, alopecie, fatigue, baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes.

Les anthracyclines (c.-à-d., agents chimiothérapeutiques) sont proposées dans près de 60 % des cas de cancer pédiatrique (Ruggiero et al., 2008). Dans le cas des enfants atteints de LLA, la doxorubicine (c.-à-d., anthracycline) est le traitement chimiothérapeutique le plus commun et fait donc l'objet d'une attention toute particulière dans les travaux de cette thèse. Ces enfants sont exposés à une forte cardiotoxicité plusieurs années après la fin de leurs traitements provoquant des conséquences néfastes sur leur santé à long terme (Hitchcock-Bryan, Gelber, Cassady, & Sallan, 1986; Ruggiero et al., 2008). Dans le but de contrer ces effets néfastes à long terme, la pratique régulière d'activité physique dans la population pédiatrique a été démontrée comme étant une stratégie efficace pour réduire les effets cardiotoxiques des traitements contre le cancer.

Depuis les vingt dernières années, l'activité physique est de plus en plus utilisée comme moyen de prévention secondaire et tertiaire en oncologie (Friedenreich & Orenstein, 2002). Ainsi, il existe une implication importante de l'activité physique en oncologie pédiatrique pour aider les patients atteints de cancer à retrouver une bonne capacité fonctionnelle, ainsi qu'une bonne capacité cardiorespiratoire leur permettant d'être autonomes dans leur vie quotidienne. Néanmoins, ceci constitue un défi dans le système de soins des patients puisqu'il est observé que l'aptitude physique de ces derniers est significativement réduite pendant et après les traitements contre le cancer (Aznar et al., 2006). Le déclin de la condition physique aggrave les difficultés reliées à la réalisation des activités de la vie quotidienne et réduit la tolérance aux traitements contre le cancer (Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007).

## 2. L'activité physique en oncologie pédiatrique

En oncologie, il a été démontré qu'une majorité des patients atteints de cancer réduisent de manière significative leur pratique d'activité physique après un diagnostic de cancer et que près d'une personne sur deux ne respecte pas les recommandations en matière d'activité physique (Florin et al., 2007; Riebe, Ehrman, Liguori, & Magal, 2018). À long terme, cela peut avoir des conséquences néfastes pour les patients atteints de cancer et les survivants, dont une fonction cardiorespiratoire réduite, une diminution de la force musculaire et une condition physique faible (Jenney, Faragher, Jones, & Woodcock, 1995). Ainsi, face à l'inactivité physique des patients atteints de cancer (c.-à-d., les patients qui n'atteignent pas les recommandations en matière d'activité physique) (Lemay et al., 2019) et du constat alarmant de l'OMS, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux bienfaits de l'activité physique en oncologie.

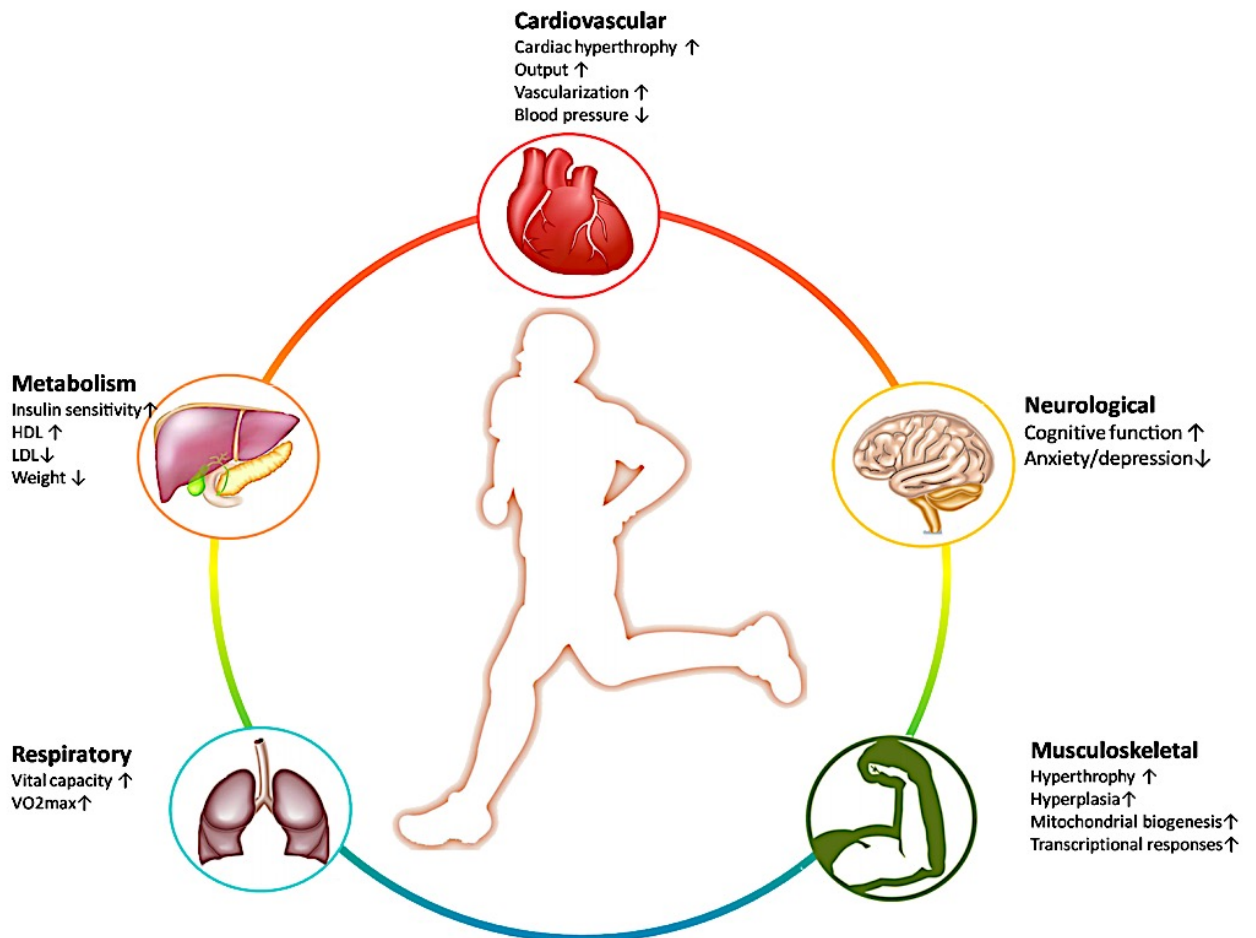
Cet aspect est renforcé par la constitution de l'OMS qui définit la santé comme étant « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». La sédentarité ou « comportement sédentaire », définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à la dépense de repos en position assise ou allongée (1,5 MET) (Tremblay et al., 2017), est le quatrième facteur de risque de décès dans le monde. À titre d'exemple, la sédentarité est la cause principale de 21 % à 25 % des cancers du sein ou du côlon chez l'adulte (Organisation Mondiale de la Santé, 2018).

En opposition à l'inactivité physique et la sédentarité, l'activité physique est définie par « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation significative de la dépense énergétique » (Organisation Mondiale de la Santé, 2016). En oncologie, l'activité physique est un paramètre important à étudier, tout comme la condition cardiorespiratoire, qui est un aspect essentiel dans la prévention et le traitement de plusieurs maladies chroniques, telles que



les maladies cardiovasculaires (Anderson et al., 2016), les troubles métaboliques (p. ex., diabète, obésité) (Braith & Stewart, 2006), les maladies neurologiques (Brown, Peiffer, & Martins, 2013), les troubles musculosquelettiques (Bassel-Duby & Olson, 2006) et le cancer (Liu et al., 2011). Les avantages de l'activité physique sur la santé humaine sont reconnus depuis de nombreuses années (Roh, Rhee, Chaudhari, & Rosenzweig, 2016) et l'étude des paramètres physiologiques et psychologiques rend la démarche fascinante. À titre d'exemple, l'activité physique provoque des perturbations généralisées dans de nombreux tissus et organes de l'organisme humain (**Figure 9**) (Hawley, Hargreaves, Joyner, & Zierath, 2014) permettant notamment d'améliorer la condition physique des patients et des survivants de cancer.

La condition physique (Chomistek, Chasman, Cook, Rimm, & Lee, 2013), définie comme étant un ensemble d'attributs lié à la santé ou à la capacité athlétique qui combine les facteurs physiques, techniques, tactiques et mentaux de la performance sportive (American College of Sports Medicine, 2013; Caspersen, Powell, & Christenson, 1985), a fait l'objet d'une attention toute particulière par les chercheurs dans le domaine de l'oncologie. Par exemple, il est observé que chez les survivants de la LLA, près de deux tiers des survivants ont des problèmes de santé chroniques à long terme (Nathan, Wasilewski-Masker, & Janzen, 2009). Parmi ces problèmes, on retrouve les troubles cardiaques, les problèmes métaboliques, l'obésité, la diminution de la masse osseuse, la détérioration de la santé mentale, ainsi que le déconditionnement physique. À la lumière de ces observations, il apparaît que la condition cardiorespiratoire et l'activité physique sont extrêmement importantes en oncologie tant de façon générale (adultes) que spécifique (enfant); comme nous en discuterons dans ce chapitre.



**Figure 9. Les principaux avantages reliés à la pratique d'activité physique**

Source: Reproduit avec la permission de Wang, H., Liang, Y., & Li, Y. (2017). Non-coding RNAs in exercise. *Non-coding RNA Investigation*, 1(3). Droit d'auteur à Nancy International Ltd Subsidiary AME Publishing Company.

## 2.1. Les effets de l'activité physique sur la mortalité liée au cancer

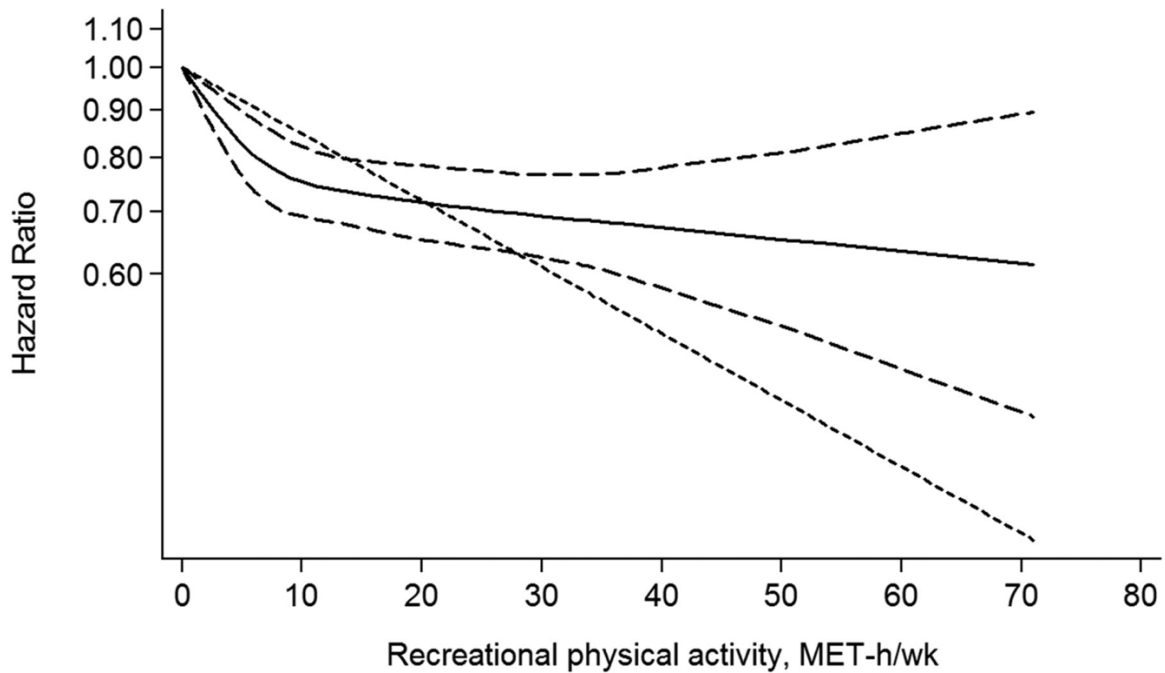
Les effets de l'activité physique sur la mortalité liée au cancer sont très prometteurs. De façon générale, la littérature observe une réduction du risque de mortalité globale associée à l'activité physique (de Glas et al., 2014; Ibrahim & Al-Homaidh, 2011; Irwin et al., 2011). Dans les dix dernières années, des corrélations inverses entre l'activité physique et la mortalité ont été observées chez les survivants de cancer pédiatrique (Scott et al., 2018). Toutefois, les premières études concernent les cancers de l'adulte, notamment chez les femmes.

L'une des premières recherches traitant des effets de l'activité physique sur la mortalité liée au cancer date de 2009. Cette étude d'observation, incluant près de 1 970 femmes atteintes de cancer du sein s'est intéressée à l'intensité de l'activité physique (c.-à-d., intensité faible, moyenne, élevée) par estimation de l'équivalent métabolique (MET) (Sternfeld et al., 2009). Les auteurs ont observé une réduction de 42 % du risque de mortalité global chez les femmes qui pratiquent des activités physiques d'intensité modérée à élevée (entre 3 - < 6 METs et  $\geq 6$  METs). Ces résultats concordent avec ceux de Holmes, Chen, Feskanich, Kroenke, and Colditz (2005) quelques années auparavant qui avaient constaté qu'une activité physique  $\geq 9$  METs (p. ex., course à pieds à 8km/h) permettait une réduction ajustée du risque relatif de près de 50 % chez les femmes atteintes de cancer du sein, comparativement à celles qui avaient une dépense  $\leq 3$  METs.

En 2016, il a été observé que la participation à une activité physique régulière pouvait réduire la mortalité liée au cancer de près de 44 % par rapport à une personne ne pratiquant pas d'activité physique (Ammitzboll et al., 2016). Un comportement en activité physique supérieur aux recommandations permet de réduire le risque de mortalité par cancer, la récurrence du cancer et la mortalité toutes causes confondues (Cormie, Zopf, Zhang, & Schmitz, 2017). L'activité physique d'intensité modérée (c.-à-d., 60 %  $\dot{V}O_2$  pic) est associée à une amélioration de la mortalité liée au cancer, en plus d'augmenter les taux de survie

à long terme (Irwin, 2009; Monninkhof et al., 2007; Neilson, Friedenreich, Brockton, & Millikan, 2009).

Dans une méta-analyse, compilant 71 études de cohortes prospectives chez l'adulte, l'effet dose-réponse de l'activité physique sur la mortalité par cancer a été étudiée (Li et al., 2016). Les résultats montrent une relation inverse entre l'activité physique et la mortalité par cancer. Les auteurs mettent en évidence que la mortalité par cancer réduit de 2 % pour chaque 1 MET-h/semaine en dessous de 10 METs-h/semaine (**Figure 10**). À savoir qu'1 MET-h/semaine représente la valeur en MET de l'activité physique multipliée par le nombre d'heures hebdomadaire. Ainsi, au-delà de 15 METs-h/semaine d'activité physique, la mortalité par cancer diminue de 35 % et réduit de 5 % pour chaque 10 METs-h/semaine d'activité physique supplémentaire. Un rôle protecteur de l'activité physique a également été observé chez les Nord-Américains et les survivants du cancer dans les 10 années suivant la guérison (Li et al., 2016).

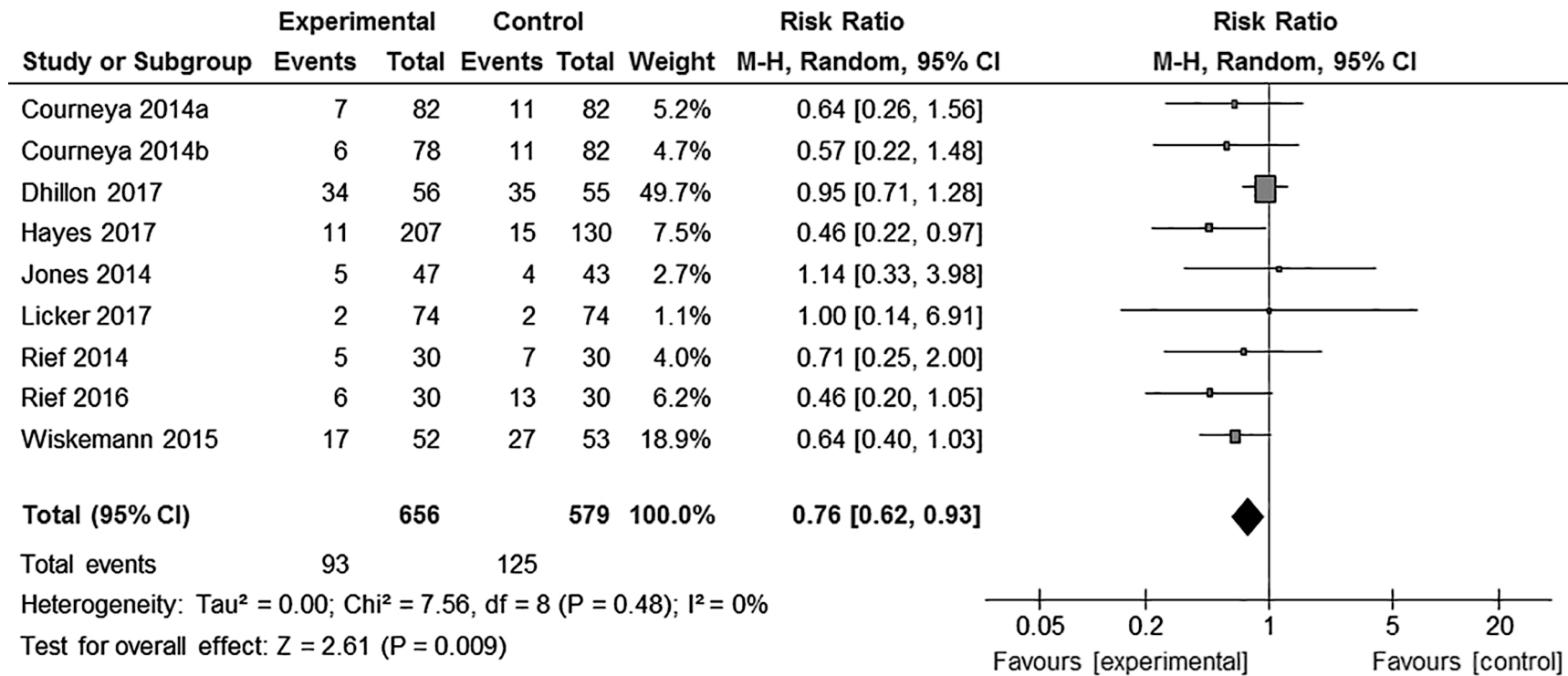


**Figure 10. Relation dose-réponse entre la mortalité par cancer et l'activité physique chez les survivants du cancer**

Source: Reproduit avec la permission de Li, T., Wei, S., Shi, Y., Pang, S., Qin, Q., Yin, J., Deng, Y., Chen, Q., Wei, S., Nie, S., & Liu, L. (2016). The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*, 50(6), 339-345. Droit d'auteur à *BMJ Publishing Group Ltd*.

Les effets de l'activité physique sur la mortalité liée au cancer sont fort encourageants d'autant plus que l'activité physique peut contribuer à diminuer le risque de développer un cancer. Les données en oncologie pédiatrique sont plus limitées dû au caractère novateur du suivi épidémiologique des survivants de cancer pédiatrique. Toutefois, il a été publié une étude d'association prenant en considération les niveaux d'activité physique vigoureux ( $\geq 9$  METs) par rapport au risque de mortalité de 15 450 survivants de cancer pédiatrique (Scott et al., 2018). Les auteurs observent une incidence cumulative de la mortalité toutes causes confondues de 11,7 % pour les survivants qui ne pratiquaient pas d'activité physique, 8,6 % pour ceux qui pratiquaient entre 3 et 6 METs/heure par semaine, 7,4 % pour ceux qui pratiquaient entre 9 et 12 METs/heure par semaine et 8 % pour ceux qui pratiquaient entre 15 et 21 METs/heure par semaine. Sur un suivi de 8 ans (N=5 689), l'activité physique régulière était associée à une réduction de 40 % du taux de mortalité.

Dans la continuité des travaux de Scott et al., 2018, les effets de l'exercice sur la mortalité de 656 patients atteints de cancer ont été récemment étudiés dans une revue systématique et méta-analyse (Morishita et al., 2020). Ainsi, l'activité physique a été démontrée pour réduire significativement le risque de mortalité tant chez les patients atteints de cancer que chez les survivants de cancer (RR= 0,76, 95% CI= 0,40-0,93,  $I^2= 0\%$ ,  $P= 0,009$ ,  $n= 1235$ ) (**Figure 11**). Les auteurs spécifient que cette méta-analyse révèle également que l'activité physique a un effet favorable sur la récurrence de cancer (Morishita et al., 2020).



**Figure 11. Risque relatif des effets de l'exercice sur la mortalité de patients atteints de cancer et de survivants de cancer**

Source: Reproduit avec la permission de Morishita, S., Hamaue, Y., Fukushima, T., Tanaka, T., Fu, J. B., & Nakano, J. (2020). Effect of Exercise on Mortality and Recurrence in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*, 19: 1–10. Droit d'auteur à SAGE Publications.

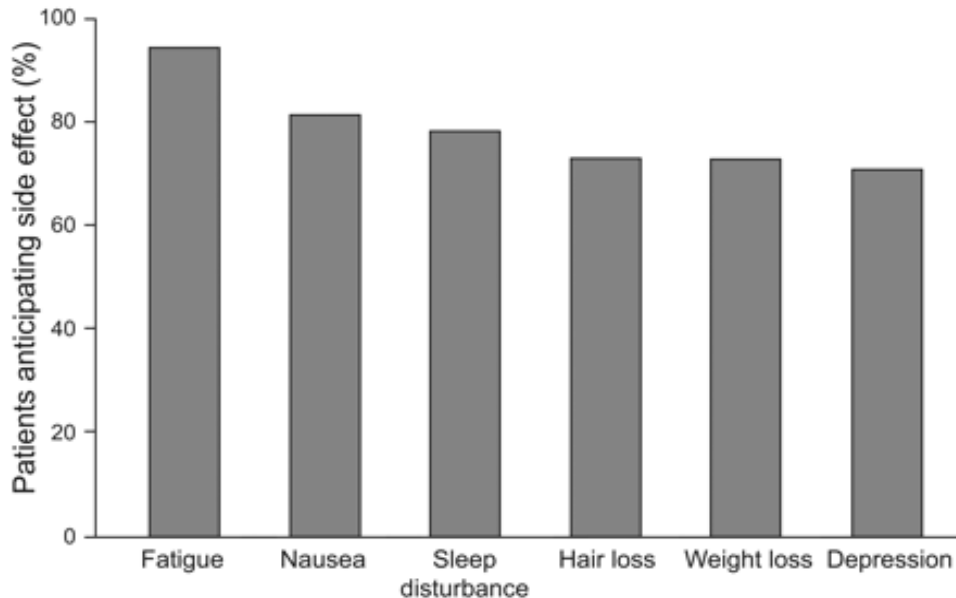
## **2.2. Les effets de l'activité physique en oncologie**

Au cours des dernières décennies, les preuves scientifiques ont fait évoluer les mentalités concernant la pratique d'activité physique en oncologie. Dans le passé, les médecins conseillaient habituellement aux patients souffrant de maladies chroniques de se reposer et d'éviter les efforts physiques (Dimeo, 2000). Toutefois, depuis les vingt dernières années, la pratique d'activité physique est considérée comme une composante essentielle dans le traitement de plusieurs maladies, dont le cancer. Il est établi que le repos excessif et le manque d'activité physique peuvent entraîner un déconditionnement physique sévère ayant pour conséquence une réduction de l'état fonctionnel et de la qualité de vie des patients souffrant de cancer (Dimeo, 2000). Par l'intégration de l'activité physique dans les soins des patients, l'objectif thérapeutique est de minimiser les effets secondaires de la maladie tout en améliorant la qualité de vie à long terme (Huang & Ness, 2011). Ainsi, les effets de l'activité physique en oncologie seront présentés selon les effets généraux et spécifiques.

### **2.2.1. Les effets généraux de l'activité physique en oncologie**

L'amélioration des thérapies et des traitements contre le cancer a permis d'augmenter la survie des patients atteints de cancer, mais a également augmenté le risque de toxicité cardiaque (c.-à-d., cardiotoxicité) à court et à long terme des survivants de cancer pédiatrique (Keats et al., 2016). De nombreux survivants présentent un risque accru de développer des troubles cardiovasculaires (c.-à-d., insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, accidents vasculaires cérébraux) plusieurs années après la fin des traitements (Chen, Colan, & Diller, 2011; Gurney et al., 2012; Mertens et al., 2008). Les traitements contre le cancer ont été associés à un certain nombre d'effets néfastes tant au niveau des paramètres physiologiques qu'au niveau des paramètres psychologiques durant la phase de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (**Figure 12**).

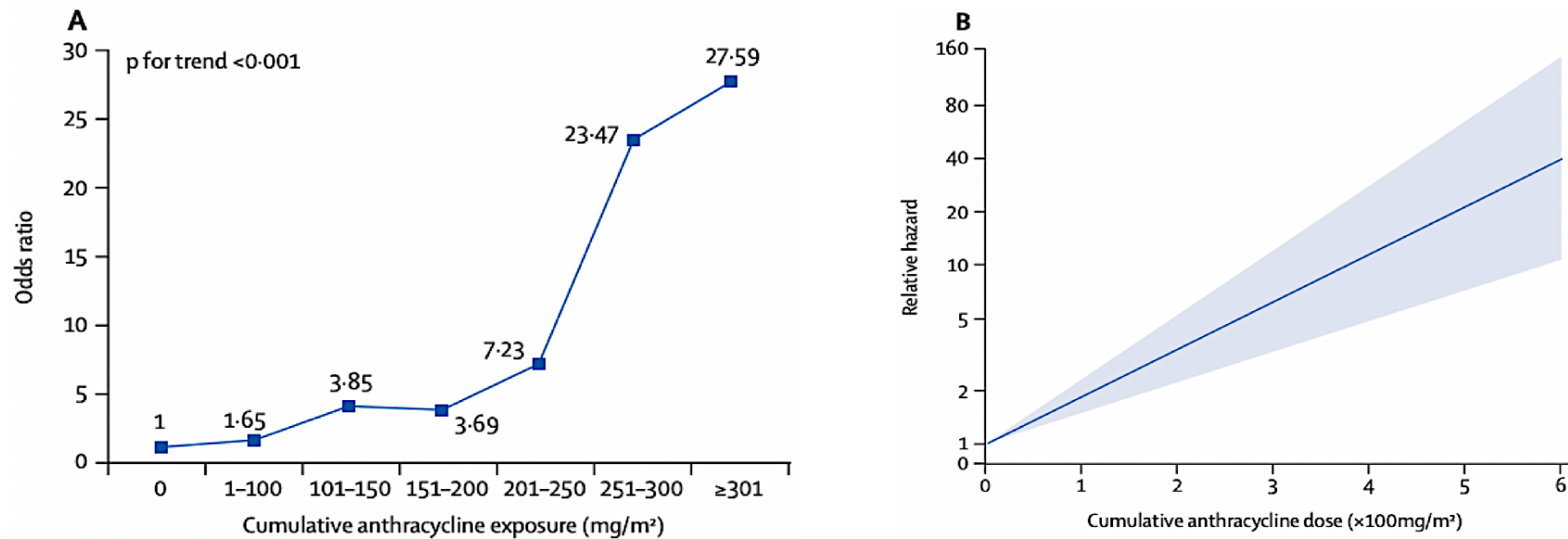




**Figure 12. Effets secondaires anticipés des patients exposés aux traitements par chimiothérapie ou par radiothérapie**

Source: Reproduit avec la permission de Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The oncologist*, 12(Supplement 1), 4-10 à partir des données de Hofman, M., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Hickok, J. T., Mustian, K. M., Moore, D. F., Wade, J.L., & Fitch, T. R. (2004). Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects. *Cancer*, 101(4), 851-857. Droit d'auteur à *John Wiley and Sons*.

En référence à la **Figure 12**, d'autres effets néfastes liés aux traitements méritent d'être cités au niveau des paramètres cardiovasculaires. Il apparaît que les traitements contre le cancer ont des effets néfastes sur la fonction du ventricule gauche, l'hypertension, les arythmies, l'ischémie cardiaque, les maladies péricardiques et valvulaires, les cardiomyopathies et l'insuffisance cardiaque congestive (Higgins, O'Halloran, & Chang, 2015; O'Hare, Sharma, Murphy, Mookadam, & Lee, 2015). Ainsi, il existe une relation dose-réponse entre l'exposition cumulative aux anthracyclines reçue pendant les traitements contre le cancer et le risque de cardiomyopathie exposant les survivants de cancer pédiatrique à des maladies cardiovasculaires (**Figure 13**).

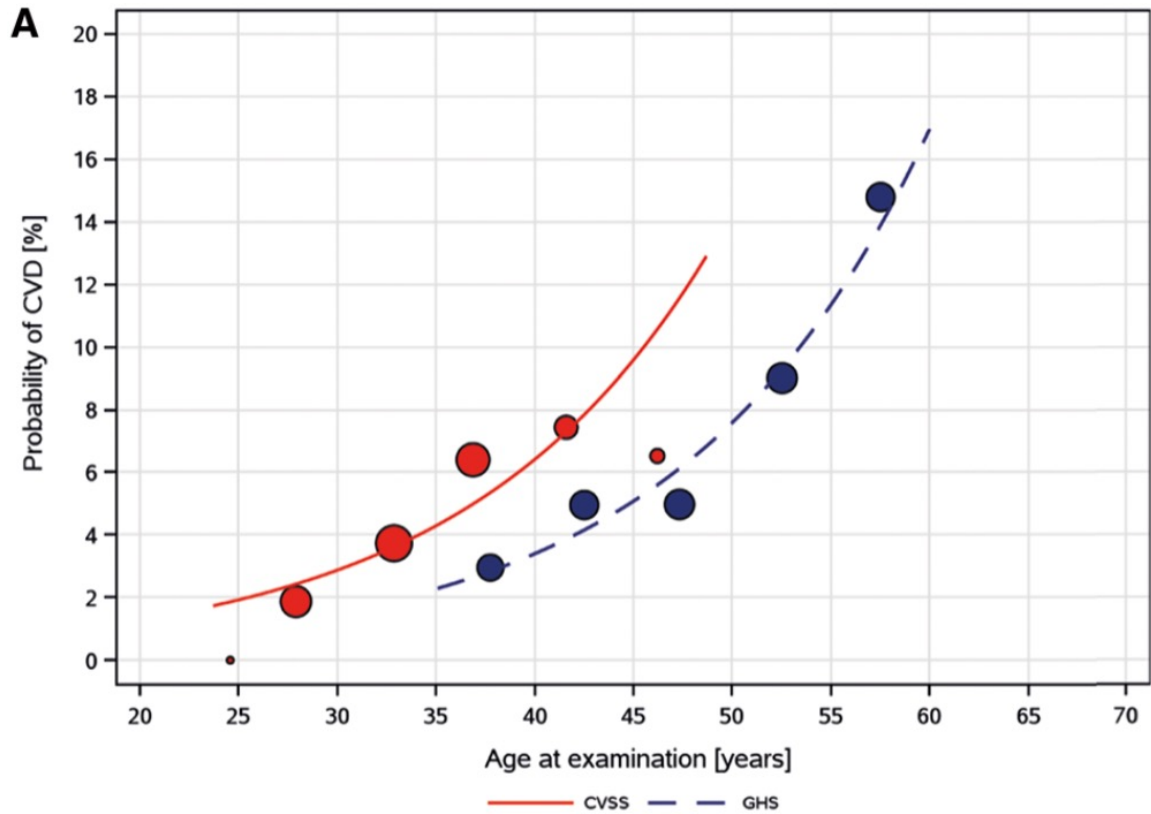


**Figure 13. Risque de cardiomyopathie (A) et d'insuffisance cardiaque congestive (B) par rapport à la dose cumulative d'anthracycline reçue pendant les traitements**

Source: Reproduit avec la permission d'Armenian, S. H., Hudson, M. M., Mulder, R. L., Chen, M. H., Constine, L. S., Dwyer, M., Nathan, P. C., Tissing, W. J. E., Shankar, S., Sieswerda, E., Skinner, R., Steinberger, J., van Dalen, E. C, van der Pal, H., Wallace, W. H., Levitt, G., Kremer, L. C. M., & International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. (2015). Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*, 16(3), e123-e136. Droit d'auteur à Elsevier.

En ce sens, le risque de maladie cardiovasculaire chez les survivants de cancer pédiatrique est deux fois supérieur à celui de la population générale (Faber et al., 2018). De plus, les survivants de cancer pédiatrique seraient sept fois plus susceptibles d'être atteints d'une insuffisance cardiaque congestive que la population générale. La probabilité de développer une maladie cardiovasculaire et une insuffisance cardiaque congestive est estimée à 2,9 % et 0,8 % à l'âge de 30 ans, augmentant à 9,6 % et 2,3 % à 45 ans (**Figures 14 et 15**) (Faber et al., 2018).

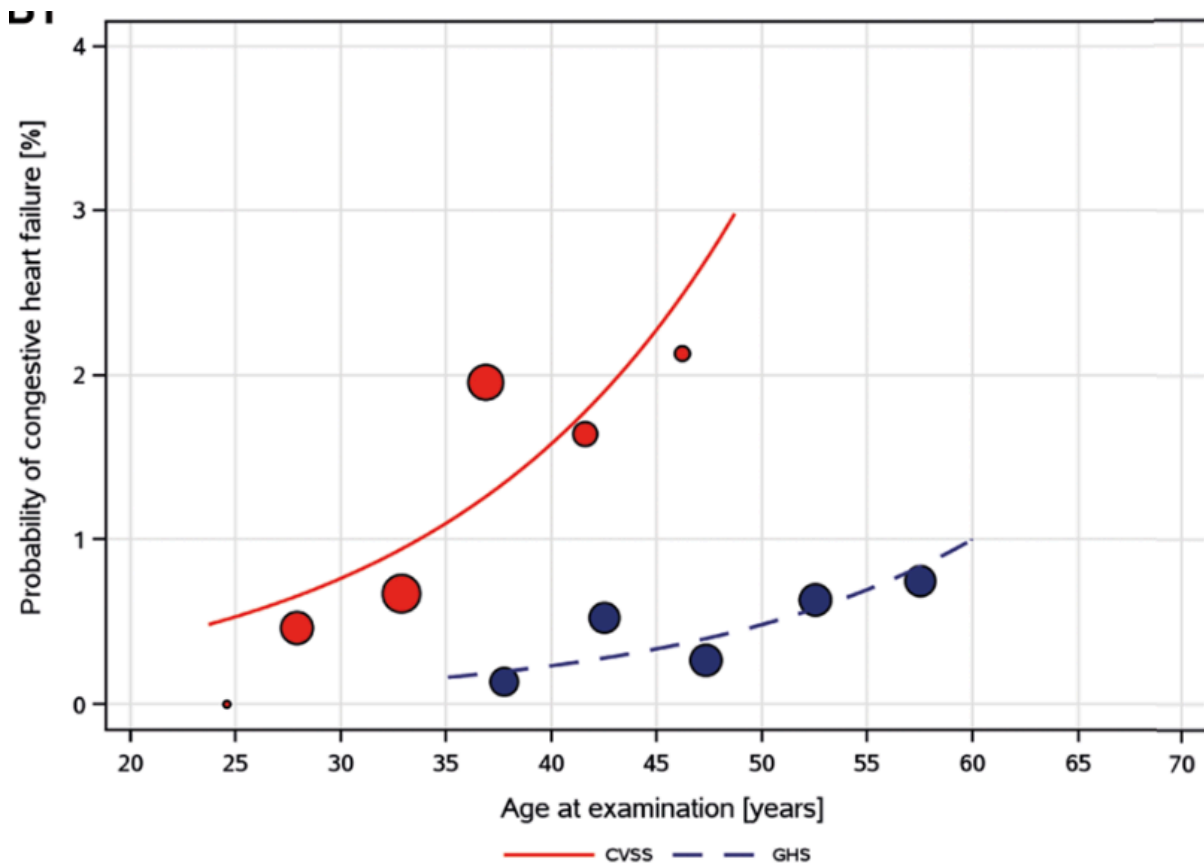
L'activité physique régulière constitue une excellente solution pour atténuer les effets néfastes au niveau des paramètres cardiovasculaires. Par une prise en charge adaptée, l'activité physique aérobie peut optimiser le rétablissement des patients atteints de cancer et des survivants de cancer pédiatrique (Pedersen & Saltin, 2006). Ceci est d'autant plus intéressant, car il a été démontré que les avantages de l'activité physique sont maintenus après le diagnostic (Thomas et al., 2016). Ainsi, l'implémentation de l'activité physique en oncologie pédiatrique est prometteuse, d'autant plus que les preuves scientifiques montrent des effets significatifs de l'activité physique sur de nombreux paramètres physiologiques et psychologiques (Burnham & Wilcox, 2002). Ces résultats sont également observés chez ceux recevant une chimiothérapie à forte dose suivie d'une autogreffe de cellules souches provenant du sang périphérique (Dimeo, Fetscher, Lange, Mertelsmann, & Keul, 1997) et chez ceux ayant subi une transplantation de la moelle osseuse (Dimeo et al., 1996).



**Figure 14. Probabilité d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire chez les survivants de cancer pédiatrique et la population générale Allemande selon l'âge**

CVSS caractérise les survivants de cancer pédiatrique (ligne rouge) et GHS caractérise l'étude intitulée « Gutenberg Health Study » qui étudie la population générale Allemande (ligne bleue).

Source: Reproduit avec la permission de Faber, J., Wingerter, A., Neu, M. A., Henninger, N., Eckerle, S., Münzel, T., Lackner, K. J., Beutel, M. E., Blettner, M., Rathmann, W., Peter, A., Meisinger, C., Linkohr, B., Neuhauser, H., Kaatsch, P., Spix, C., Schneider, A., Merzenich, H., Panova-Noeva, M., Prochaska, J. H., & Wild, P. S. (2018). Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal*, 39(17), 1555-1562. Droit d'auteur à Oxford University Press.



**Figure 15. Probabilité d'être atteint d'une insuffisance cardiaque congestive chez les survivants de cancer pédiatrique et la population générale Allemande selon l'âge**

CVSS caractérise les survivants de cancer pédiatrique (ligne rouge) et GHS caractérise l'étude intitulée « Gutenberg Health Study » qui étudie la population générale Allemande (ligne bleue).

Source: Reproduit avec la permission de Faber, J., Wingerter, A., Neu, M. A., Henninger, N., Eckerle, S., Münzel, T., Lackner, K. J., Beutel, M. E., Blettner, M., Rathmann, W., Peter, A., Meisinger, C., Linkohr, B., Neuhauser, H., Kaatsch, P., Spix, C., Schneider, A., Merzenich, H., Panova-Noeva, M., Prochaska, J. H., & Wild, P. S. (2018). Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal*, 39(17), 1555-1562. Droit d'auteur à Oxford University Press.

### 2.2.2. Les effets spécifiques de l'activité physique en oncologie

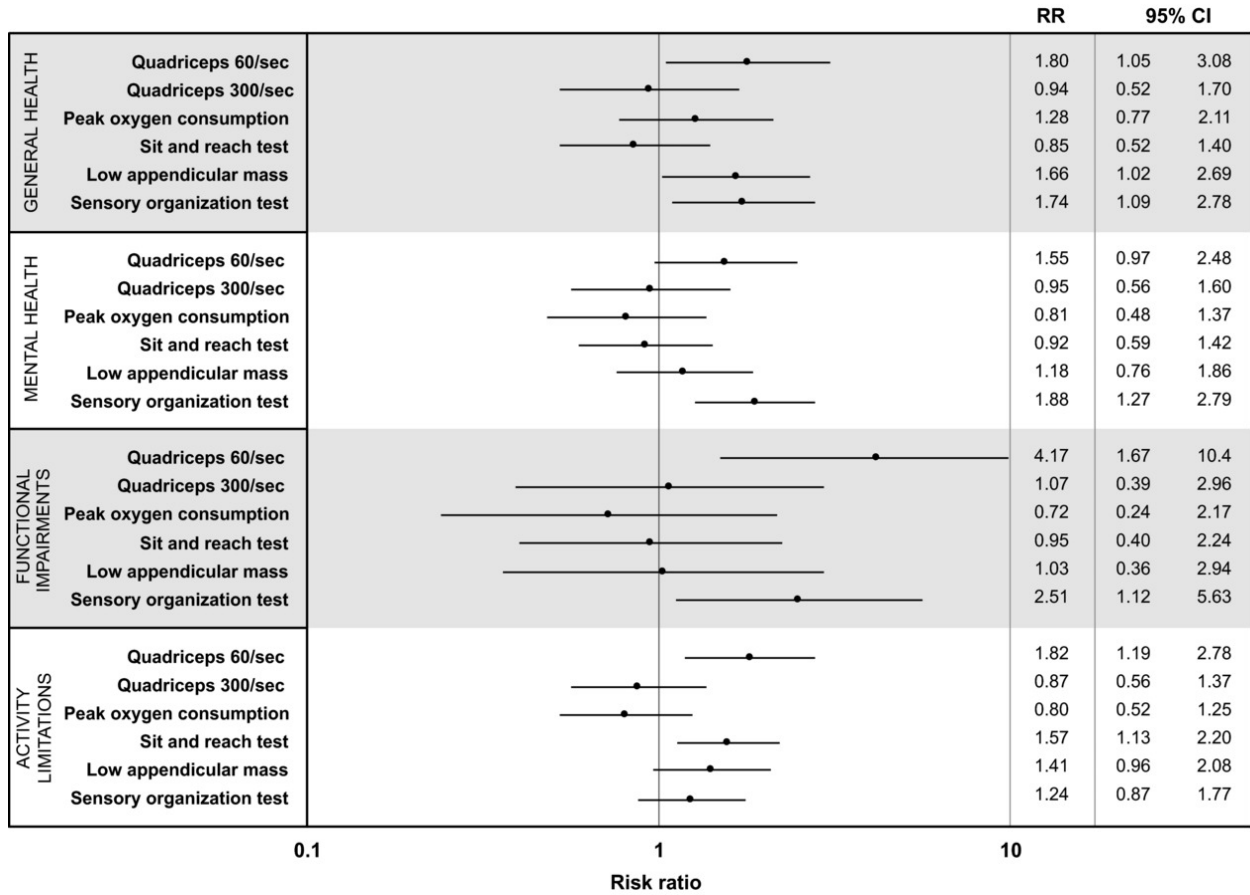
Une bonne condition cardiorespiratoire ( $\geq 100\%$   $\dot{V}O_2$  pic prédit) pendant l'enfance est considérée comme étant la pierre angulaire de la prévention des maladies liées au mode de vie (Andersen et al., 2006; Ekelund et al., 2012). De plus, de faibles niveaux d'activité physique peuvent aggraver l'apparition des effets néfastes liés aux traitements contre le cancer (Jarvela et al., 2010; San Juan et al., 2011; Soares-Miranda et al., 2013). Selon Elbe et al. (2016), un niveau élevé de condition cardiorespiratoire ( $\geq 100\%$   $\dot{V}O_2$  pic prédit) permettrait de combattre l'inactivité physique chez l'enfant. Toutefois, afin de maintenir ses effets, il est essentiel que la pratique d'activité physique s'enregistre sur une base durable, saine et régulière (Elbe et al., 2016).

Les enjeux de l'activité physique en oncologie pédiatrique diffèrent légèrement de ceux que l'on retrouve chez l'enfant en santé. En effet, les interventions en activité physique auprès d'enfants atteints de cancer se concentrent essentiellement sur l'amélioration de l'aptitude physique, ainsi que sur la force musculaire (Wolin, Ruiz, Tuchman, & Lucia, 2010). Huang and Ness (2011) ont trouvé des effets positifs de l'activité physique aérobie et en résistance sur la force musculaire, la flexibilité et la capacité cardiorespiratoire ( $VO_2$  max), tandis que Baumann, Bloch, and Beulertz (2013) ont démontré la faisabilité de l'activité physique en oncologie pédiatrique. Ces résultats sont encourageants pour les patients atteints de cancer, pour les survivants, les cliniciens et les familles. Les effets de l'activité physique en tant que traitement adjuvant et lors des traitements par chimiothérapie sont montrés comme étant efficaces auprès d'enfants (Soares-Miranda et al., 2013).

Ceci est d'autant plus important que l'amélioration des traitements en oncologie pédiatrique (Smith et al., 2010) et l'augmentation du taux de survie ont provoqué une augmentation du risque de développer des effets indésirables à long terme (Nightingale et al., 2011).

Une récente étude réalisée par les équipes du St. Jude Children's Research Hospital, s'est intéressée aux associations entre les composantes de la condition physique (c.-à-d., condition cardiorespiratoire, flexibilité, composition corporelle, force musculaire et endurance) et l'état de santé (c.-à-d., état de santé général, santé mentale, déficiences fonctionnelles, limitations d'activité) de survivants de la LLA (Wilson et al., 2018). Cette étude a montré qu'une bonne condition cardiorespiratoire influençait positivement l'état de santé auto rapportée des survivants de la LLA (**Figure 16**). Dans une autre population de survivants de LLA dont les données sont issues de l'étude PETALE, Lemay et al. (2019) ont montré l'importance de maintenir une bonne condition cardiorespiratoire plusieurs années après la fin des traitements. En effet, une bonne condition cardiorespiratoire ( $\geq 100\% \dot{V}O_2$  pic prédit) et un bon niveau d'activité physique aérobie ( $\geq 150$  min/semaine) induisent une action préventive pour de nombreuses variables liées aux effets néfastes des traitements contre le cancer : obésité, dyslipidémie, résistance à l'insuline, syndrome métabolique, santé cardiovasculaire, osseuse, cognitive et psychologique. Parmi elles, l'obésité, la dépression, la densité minérale osseuse et la dyslipidémie, pour ne citer que les principales, sont influencées positivement par de bons niveaux cardiorespiratoires et d'activité physique. Ces résultats (**Tableau 2**) sont cohérents avec ceux rapportés chez les survivants de cancer pédiatrique qui ont été atteints du lymphome de Hodgkin (Jones et al., 2014).

Il existe de plus en plus de preuves sur l'importance des programmes d'activité physique en oncologie pédiatrique (Baumann et al., 2013; Huang & Ness, 2011; San Juan et al., 2011; Soares-Miranda et al., 2013), ainsi que sur leurs bienfaits à long terme. Néanmoins, tel qu'adressé par Courneya, Rogers, Campbell, Vallance, and Friedenreich (2015), il reste un grand nombre de questions à élucider dans le domaine de l'activité physique et la survie du cancer pour mesurer l'intégralité des bénéfices de l'activité physique en oncologie pédiatrique (**Tableau 3**).



**Figure 16. Analyses multivariées des mesures de la condition physique associées à l'état de santé auto rapportée d'adultes survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë**

Source: Reproduit avec la permission de Wilson, C. L., Howell, C. R., Partin, R. E., Lu, L., Kaste, S. C., Mulrooney, D. A., Ching-Hon, P., Lanctot, J. Q., Srivastava, D. K., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Ness, K. K. (2018). Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, e27286. Droit d'auteur à John Wiley and Sons.



	cardiorespiratory fitness ( $\dot{V}O_2$ peak ratio - for 10% increments)		Physical activity level ( $\geq 150$ min MVLP/week)	
	PF (95% CI)		PF (95% CI)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
<b>Obesity</b>	0.24 (0.11 to 0.36)**	0.30 (0.15 to 0.43)**	0.53 (0.22 to 0.72)**	0.25 (-0.35 to 0.59)
BMI $\geq 30$	0.18 (-0.03 to 0.35)	0.29 (0.07 to 0.46)**	0.63 (0.20 to 0.83)*	0.35 (-0.64 to 0.74)
High % total body fat	0.10 (-0.05 to 0.23)	0.22 (0.03 to 0.38)**	0.69 (0.48 to 0.82)**	0.55 (0.10 to 0.78)*
High waist circumference	0.10 (0.04 to 0.33)*	0.25 (0.08 to 0.38)**	0.26 (-0.27 to 0.57)	-0.08 (-1.03 to 0.42)
<b>Dyslipidemia</b>	0.20 (0.05 to 0.32)**	0.20 (0.04 to 0.33)*	0.32 (-0.13 to 0.59)	0.05 (-0.72 to 0.47)
Low HDL-chol.	0.18 (0.01 to 0.32)*	0.21 (0.03 to 0.35)**	0.47 (0.02 to 0.71)*	0.36 (-0.27 to 0.68)
High LDL-chol.	0.07 (-0.14 to 0.24)	0.01 (-0.25 to 0.22)	0.00 (-0.94 to 0.48)	-0.78 (-3.06 to 0.23)
High triglycerides	0.16 (-0.07 to 0.35)	0.17 (-0.10 to 0.37)	0.52 (-0.08 to 0.78)	0.34 (-0.68 to 0.74)
<b>Insulin resistance</b>	0.15 (-0.05 to 0.32)	0.16 (-0.06 to 0.33)	0.54 (0.07 to 0.77)*	0.45 (-0.20 to 0.75)
<b>Metabolic syndrome</b>	0.14 (-0.14 to 0.34)	0.18 (-0.13 to 0.40)	0.29 (-0.73 to 0.71)	-0.19 (-2.63 to 0.61)
<b>Reduced ejection fraction</b>	0.07 (-0.13 to 0.24)	0.04 (-0.18 to 0.22)	-0.12 (-1.05 to 0.39)	-0.09 (-1.2 to 0.46)
<b>Hypertension</b>	-0.07 (-0.36 to 0.16)	-0.2 (-0.59 to 0.1)	-0.97 (-3.33 to 0.11)	-1.66 (-5.82 to -0.03)*
<b>Cognitive impairments</b>	0.15 (-0.02 to 0.29)	0.09 (-0.11 to 0.25)	0.16 (-0.47 to 0.52)	0.21 (-0.46 to 0.57)
<b>Anxiety</b>	0.13 (-0.16 to 0.35)	0.13 (-0.17 to 0.35)	0.06 (-1.31 to 0.62)	0.14 (-1.32 to 0.68)
<b>Depression</b>	0.26 (0.03 to 0.44)	0.26 (0.02 to 0.43)**	0.76 (0.34 to 0.91)	0.81 (0.39 to 0.94)**
<b>Low LS-BMD</b>	0.19 (0.02 to 0.33)*	0.18 (-0.02 to 0.33)	0.46 (-0.01 to 0.71)	0.60 (0.20 to 0.80)**
<b>Vertebral fracture</b>	0.09 (-0.09 to 0.25)	0.05 (-0.18 to 0.23)	-0.13 (-1.04 to 0.38)	-0.05 (-1.01 to 0.45)

**Tableau 2. Fractions préventives brutes et ajustées (PF = 1-OR) des effets indésirables sur la santé associée à la condition cardiorespiratoire et aux niveaux d'activité physique**

PF, preventive fraction; OR, odds ratio; CI, confidence interval; MVLP, moderate and vigorous leisure physical activities; BMI, body mass index; HDL-chol., high-density lipoprotein cholesterol; LDL-chol., low density lipoprotein cholesterol; LS-BMD, lumbar spine bone mineral density. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

Models for all outcome variables were adjusted for age, sex and age at diagnosis. Obesity, dyslipidemia, insulin resistance and metabolic syndrome were also adjusted for diet, corticosteroids cumulative dose (CS), and exposure to radiotherapy (CRT); reduced ejection fraction for ALL risk category, and exposure to dexrazoxane; hypertension for CS and CRT; cognitive impairments for CS, CRT, and methotrexate doses; low BMD for CS and z-score height; vertebral fractures for CS and low BMD.

Source: Reproduit avec la permission de Lemay, V., Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Alos, N., Lefebvre, G., Levy, E., Lippé, S., Marcil, V., Sultan, S., Bertout, L., Krajcinovic, M., Laverdière, C., Raboisson, M-J., Sinnett, D., Andelfinger, G., & Curnier, D. (2019). Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. Droit d'auteur à Wolters Kluwer Health, Inc.

**Tableau 3. Questions de recherche liées à l'activité physique et à la survie du cancer**

#	Questions liées à l'activité physique et au cancer
1	L'activité physique réduit-elle le risque de récurrence de cancer et/ou améliore-t-elle la survie?
2	L'activité physique influence-t-elle les décisions relatives aux traitements contre le cancer, les taux d'achèvement et/ou la réponse?
3	Quelle est la prescription d'activité physique optimale pour les survivants de cancer?
4	Quel est le rôle du comportement sédentaire dans la survie liée au cancer?
5	Quelles sont les interventions les plus efficaces pour induire un changement dans le comportement d'activité physique pour les survivants de cancer?
6	Quelles variables du cancer modifient la réponse à l'activité physique?
7	Quels sont les problèmes de sécurité liés à l'activité physique chez les survivants de cancer?
8	Quels symptômes spécifiques du cancer peuvent être contrôlés par l'activité physique?
9	Quel est le rôle de l'activité physique chez les survivants de cancer atteints d'une maladie avancée?
10	Comment traduire la recherche en activité physique dans un contexte de pratique clinique et communautaire en oncologie?

Source: Reproduit avec la permission de Courneya, K. S., Rogers, L. Q., Campbell, K. L., Vallance, J. K., & Friedenreich, C. M. (2015). Top 10 research questions related to physical activity and cancer survivorship. *Research quarterly for exercise and sport*, 86(2), 107-116. Droit d'auteur à Taylor & Francis.

### **2.3. Les recommandations en matière d'activité physique en oncologie**

Les recommandations en matière d'activité physique sont très importantes en oncologie pédiatrique. En effet, l'objectif est de pouvoir proposer au patient le meilleur suivi possible, peu importe le moment de la prise en charge. Récemment, le *World Cancer Research Fund (WCRF)* a réaffirmé que le risque de cancer était affecté par notre mode de vie et qu'un mode de vie actif était protecteur contre la mortalité par cancer (Wiseman, 2008; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Néanmoins, les recommandations spécifiques pour la programmation (c.-à-d., Fréquence, Intensité, Temps, Type) de l'activité physique sont encore floues en oncologie (Barbaric, Brooks, Moore, & Cheifetz, 2010; Li et al., 2016). Pour mieux comprendre leur complexité, la section suivante présente les recommandations en matière d'activité physique destinées aux adultes, aux enfants et aux survivants de cancer. Cette démarche a pour but de proposer au lecteur une revue exhaustive de la littérature à cet égard.

#### **2.3.1. Les recommandations destinées aux adultes**

Au sein de la population d'adultes atteints de cancer, l'*American College of Sports Medicine (ACSM)* et l'*American Heart Association (AHA)* recommande un minimum de 30 minutes d'activité physique régulière, 5 fois par semaine, à intensité modérée (Lightfoot, 2011; Pate et al., 1995) tel que proposé par l'OMS pour les personnes saines. Il est ainsi rapporté que pour les adultes atteints de cancer, trente minutes d'activité physique par jour sont suffisantes pour induire une diminution du risque de cancer (Campbell & McTiernan, 2007). Toutefois, l'intensité de l'activité physique est très importante. En effet, les activités physiques dites de ménage (intensité faible et intermittente) ont moins d'avantages bénéfiques pour la santé des patients comparativement aux activités d'intensité plus élevée (Mishra et al., 2012; Pescatello & American College of Sports Medicine, 2014). L'étude d'Ammitzboll et al. (2016) révèle qu'il est parfois difficile de mesurer l'intensité et la durée d'une activité physique de loisir par rapport à une activité physique planifiée (p. ex., exercice physique) qui est souvent composée

d'une intensité d'effort prévue et d'une durée fixe (selon le modèle Fréquence, Intensité, Durée, Type) (Pescatello & American College of Sports Medicine, 2014). De nombreuses études se sont alors intéressées aux recommandations optimales d'activité physique pour les adultes atteints de cancer. L'étude de Speck, Courneya, Masse, Duval, and Schmitz (2010) en est ainsi un excellent exemple dont les grandes lignes sont :

- Entraînement physique en endurance supervisé ou à domicile principalement de type aérobie, ou;
- Entraînement combiné à un entraînement en résistance (c.-à-d., intensité modérée à 50-75 % d'un paramètre physiologique prédéterminé (fréquence cardiaque prédite maximale ou de réserve));

De façon générale, les programmes d'activité physique étaient réalisés à raison de deux à trois fois par semaine, pendant 10 à 60 minutes pendant 12 à 15 semaines (Speck et al., 2010).

### **2.3.2. Les recommandations destinées aux enfants**

Les recommandations en matière d'activité physique destinées aux enfants atteints de cancer sont bien moins développées que celles chez l'adulte. Pour cause, chaque cancer pédiatrique est unique et l'approche doit donc être personnalisée, adaptée et individualisée à chaque patient. Néanmoins, l'*American Heart Association (AHA)* et l'*American Academy of Pediatrics (AAP)* recommandent au minimum 60 minutes d'activité physique par jour pour les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans (Kavey et al., 2006). Ces recommandations sont similaires à celles proposées par l'OMS ou encore les recommandations canadiennes en matière d'activité physique qui recommandent au minimum 3 heures d'activité physique par jour pour les enfants de 1 à 4 ans. Chacun s'accorde ainsi sur le fait que l'activité physique prescrite au cours des traitements contre le cancer est sécuritaire et bénéfique pour les patients (Wolin et al., 2010). Il n'existe pas à ce jour de ligne directrice précise en matière d'activité

physique pour les enfants atteints de cancer (Braam et al., 2013; Klika, Tamburini, Galanti, Mascherini, & Stefani, 2018). Toutefois, un rapport canadien fait état de lignes directrices en matière d'activité physique pour les patients en oncologie pédiatrique (Pediatric Oncology Exercise Manual (POEM)).

### 2.3.3. Les recommandations destinées aux survivants

L'*American College of Sports Medicine (ACSM)* recommande aux survivants de cancer de réaliser au minimum 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine ou un minimum de 75 minutes d'activité physique d'intensité vigoureuse, en plus de participer deux fois par semaine à des séances de renforcement musculaire (Schmitz et al., 2010). Ces recommandations suivent celle de l'OMS qui recommande un minimum de 2h30 d'activité physique d'intensité modérée (3 à <6 MET) ou 1h30 d'activité physique d'intensité vigoureuse ( $\geq 6$  METs) par semaine (Ainsworth et al., 2000; Haskell et al., 2007; US Department of Health Human Services, 2008; World Health Organization, 2017b).

Récemment, l'ACSM a procédé à une mise à jour de ses recommandations en matière d'activité physique auprès des survivants de cancer (Campbell et al., 2019). En ce sens, un minimum de trois entraînements aérobies par semaine pendant un minimum de 30 minutes pour au moins 8 à 12 semaines est recommandé. Il apparaît que l'ajout d'entraînements en résistance -aux entraînements aérobies- au minimum deux fois par semaine (au moins deux séries de 8 à 15 répétitions et au moins 60% d'un maximum de répétition) serait bénéfique pour les survivants de cancer (Campbell et al., 2019). Ces nouvelles lignes directrices (**Tableau 4** et **Figure 17**) viennent répondre à un besoin important dans la population de survivants de cancer (Patel et al., 2019), dont les niveaux de condition cardiorespiratoire sont très faibles (Scott, Nilsen, Gupta, & Jones, 2018).

**Tableau 4. Effet de l'exercice en aérobie et en résistance sur les variables de santé liées au cancer**

	<b>Aérobie seulement</b>	<b>Résistance seulement</b>	<b>Combinaison</b>
<b>Évidence forte</b>			
Fatigue liée au cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (30min/ session)</li> <li>• Intensité modérée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2x/ sem (2 séries de 12-15reps)</li> <li>• Principaux groupes musculaires</li> <li>• Intensité modérée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (30min/ session) à intensité modérée</li> <li>• 2x/ sem (2 séries de 12-15reps) à intensité modérée - Principaux groupes musculaires</li> </ul>
Qualité de vie liée à la santé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem (30-60min/ session)</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2x/ sem (2 séries de 8-15reps)</li> <li>• Principaux groupes musculaires</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem (20-30min/ session) à intensité modérée</li> <li>• 2x/ sem (2 séries de 8-15reps) à intensité modérée à vigoureuse - Principaux groupes musculaires</li> </ul>
Fonctionnement physique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (30-60min/ session)</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem (2 séries de 8-12reps)</li> <li>• Principaux groupes musculaires</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (20-40min/ session) à intensité modérée</li> <li>• 2-3x/ sem (2 séries de 8-12reps) à intensité modérée à vigoureuse - Principaux groupes musculaires</li> </ul>
Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (30-60min/ session)</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	Preuves insuffisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem (20-40min/ session) à intensité modérée à vigoureuse</li> <li>• 2x/ sem (2 séries de 8-12reps) à intensité modérée à vigoureuse - Principaux groupes musculaires</li> </ul>
Dépression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x/ sem (30-60min/ session)</li> <li>• Intensité modérée à vigoureuse</li> </ul>	Preuves insuffisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem (20-40min/ session) à intensité modérée à vigoureuse</li> <li>• 2x/ sem (2 séries de 8-12reps) à intensité modérée à vigoureuse - Principaux groupes musculaires</li> </ul>
<b>Évidence modérée</b>			
Santé osseuse	Preuves insuffisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3x/ sem + entraînement impact</li> <li>• Intensité modérée</li> </ul>	Preuves insuffisantes
Sommeil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4x/ sem (30-40min/ session)</li> <li>• Intensité modérée</li> </ul>	Preuves insuffisantes	Preuves insuffisantes

*Intensité modérée (40% à 59% de la fréquence cardiaque de réserve ou VO<sub>2</sub> de réserve) et intensité vigoureuse (60% à 89% de la fréquence cardiaque de réserve ou VO<sub>2</sub> de réserve)*

Source: Adapté et traduit à partir de Campbell, K., Winters-Stone, K., Wiskemann, J., May, A., Schwartz, A., Courneya, K., Zucker, D., Matthews, C., Ligibel, J., Gerber, L., Morris, S. Patel, A., Hue, T., Perna, F., Schmitz, K. (2019). Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(11), 2375-2390. Droit d'auteur à l'American College of Sports Medicine.

## POUR LES PERSONNES ATTEINTES D'UN CANCER PENDANT ET APRÈS LEURS TRAITEMENTS

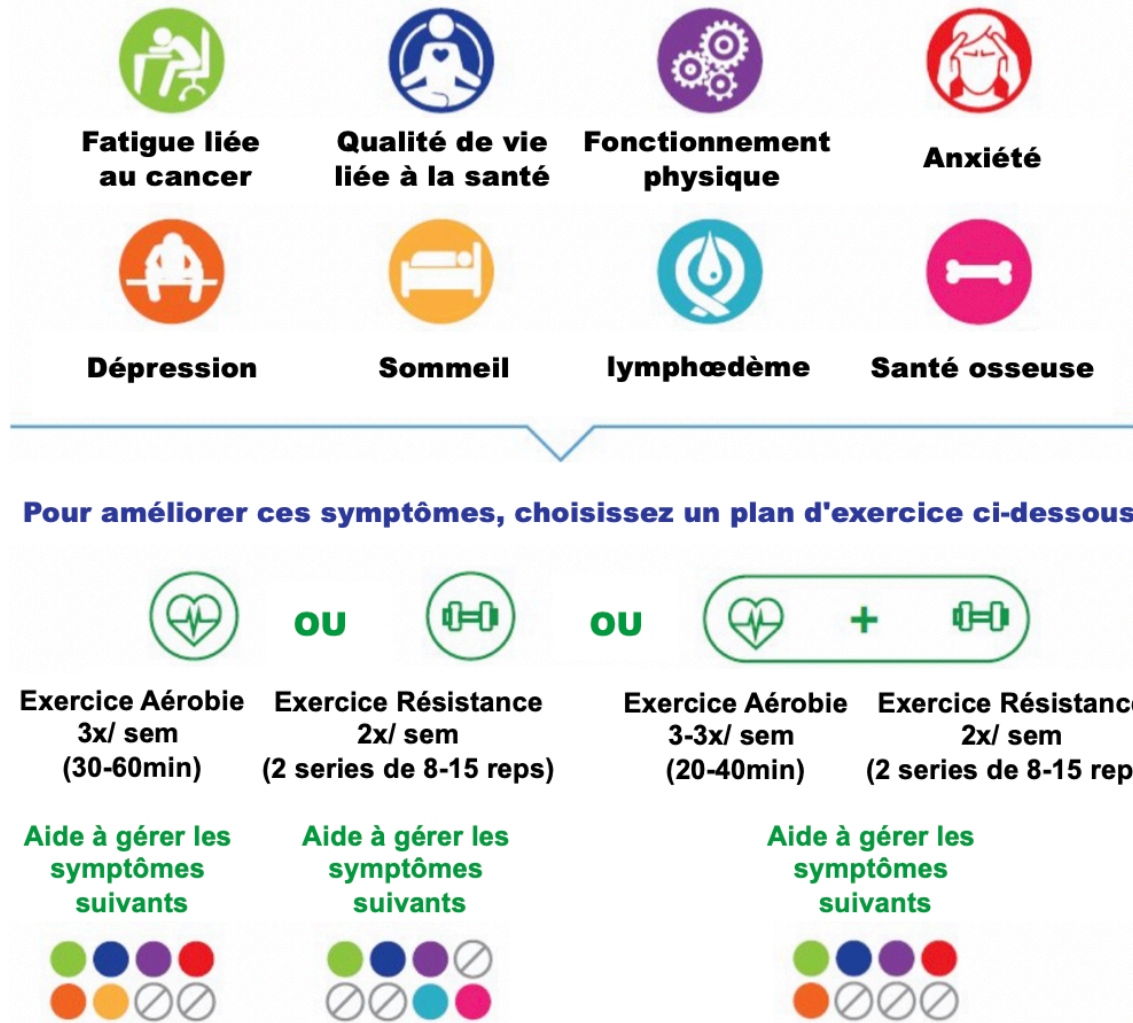


Figure 17. Infographie sur les effets de l'exercice en aérobie et en résistance sur l'amélioration des variables de santé liées au cancer

Source: Adapté et traduit à partir de Campbell, K., Winters-Stone, K., Wiskemann, J., May, A., Schwartz, A., Courneya, K., Zucker, D., Matthews, C., Ligibel, J., Gerber, L., Morris, S. Patel, A., Hue, T., Perna, F., Schmitz, K. (2019). Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(11), 2375-2390. Droit d'auteur à l'American College of Sports Medicine.

En ce qui a trait aux enfants survivants de cancer, l'activité physique est considérée comme étant sécuritaire (Speck et al., 2010). Le rapport POEM (2015) fait état de certaines lignes directrices en matière d'activité physique pour les survivants de cancer pédiatrique, tout comme chez les enfants atteints de cancer. Toutefois, aucun rapport officiel révisé par les pairs et publié n'est actuellement disponible pour la population de survivants de cancer pédiatrique.

#### **2.3.4. Les recommandations destinées aux oncologues**

Tous les professionnels de la santé devraient conseiller à leurs patients de pratiquer une activité physique quotidienne. Aux États-Unis, les recommandations en matière d'activité physique ont été systématisées par les médecins (US Department of Health and Human Services, 2000). Au Canada, *Cancer Care Ontario* a formulé des recommandations à l'intention des professionnels de la santé (Marrett, Theis, & Ashbury, 2000) dont une liste de recommandations sur les moyens appropriés de transmettre les lignes directrices en matière d'activité physique (**Tableau 5**).

Les récentes recommandations en matière d'activité physique de l'ACSM, destinées aux patients atteints de cancer, intègrent les oncologues dans le processus de promotion de l'activité physique en oncologie, au même titre que les professionnels de la santé (Schmitz et al., 2019). Ainsi, Schmitz et al., (24 experts en exercice en oncologie) mettent l'emphase sur les bienfaits de l'activité physique dans le processus de soins, en plus du rôle important qu'ont les oncologues vis-à-vis des saines habitudes de vies de leurs patients. Ceci est d'autant plus important que les auteurs nous informent que seulement 9 % des infirmières et entre 19 % à 23 % des oncologues orientent leurs patients vers des programmes d'activité physique. Néanmoins, l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* a récemment publié que 78,9 % (n = 766 / 971) des oncologues aux États-Unis étaient prêts à recommander à leurs patients de faire de l'activité physique, ce qui est encourageant (Ligibel et al., 2019).



**Tableau 5. Les recommandations de santé publique en matière d'activité physique destinées aux professionnels de la santé**

---

Pour la prévention du cancer, les recommandations en matière d'activité physique devraient être incluses en tant que prévention primaire.

---

Tous les messages en faveur de l'activité physique devraient adresser la réduction du risque de cancer plutôt que celui de la prévention du cancer.

---

Pour réduire le risque de cancer, l'activité physique devrait être composée d'au moins 30 à 45 minutes d'activité modérée à vigoureuse presque tous les jours de la semaine.

---

Des exemples d'activités physiques modérées et vigoureuses devraient être fournis aux patients. Ces activités physiques devraient être adaptées à divers groupes d'âge, de sexe et de culture.

---

Les messages en lien avec l'activité physique devraient prendre en considération la capacité cardiorespiratoire de la population. Par exemple, 45 minutes d'activité physique vigoureuse est plus adaptée pour les enfants, tandis que 30 minutes d'activité physique modérée est plus appropriée aux personnes âgées. De plus, les niveaux d'activité recommandés pour les personnes sédentaires devraient être initialement inférieurs à ceux qui sont déjà actifs.

---

Les messages en lien avec l'activité physique peuvent être liés à d'autres messages de réduction des risques, comme le maintien d'un poids corporel sain.

---

L'activité physique doit être encouragée à tous les âges.

---

La promotion de l'activité physique est nécessaire auprès des politiques et des soutiens environnementaux.

---

Un système de surveillance et de mesure devrait être mis en place pour suivre les niveaux d'activité physique de la population.

---

Source: Reproduit avec la permission de Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*, 132(11), 3456S-3464S. Droit d'auteur à Oxford University Press.

## 2.4. L'adhésion aux recommandations en matière d'activité physique

La section précédente a démontré la complexité des recommandations en matière d'activité physique qui semblent être, à ce jour, une copie conforme des recommandations pour la population en santé. Ainsi, certaines équipes de recherche ont questionné la pertinence de ces recommandations en matière d'activité physique pour les patients atteints de cancer (Redondo, Morales, Lucia, & Prieto, 2019). En ce sens, les dernières recommandations de l'ACSM ont pour ambition de se démarquer des précédentes recommandations dans le but de renforcer la médecine fondée sur les preuves scientifiques en exercice en oncologie (Campbell et al., 2019; Schmitz et al., 2010)

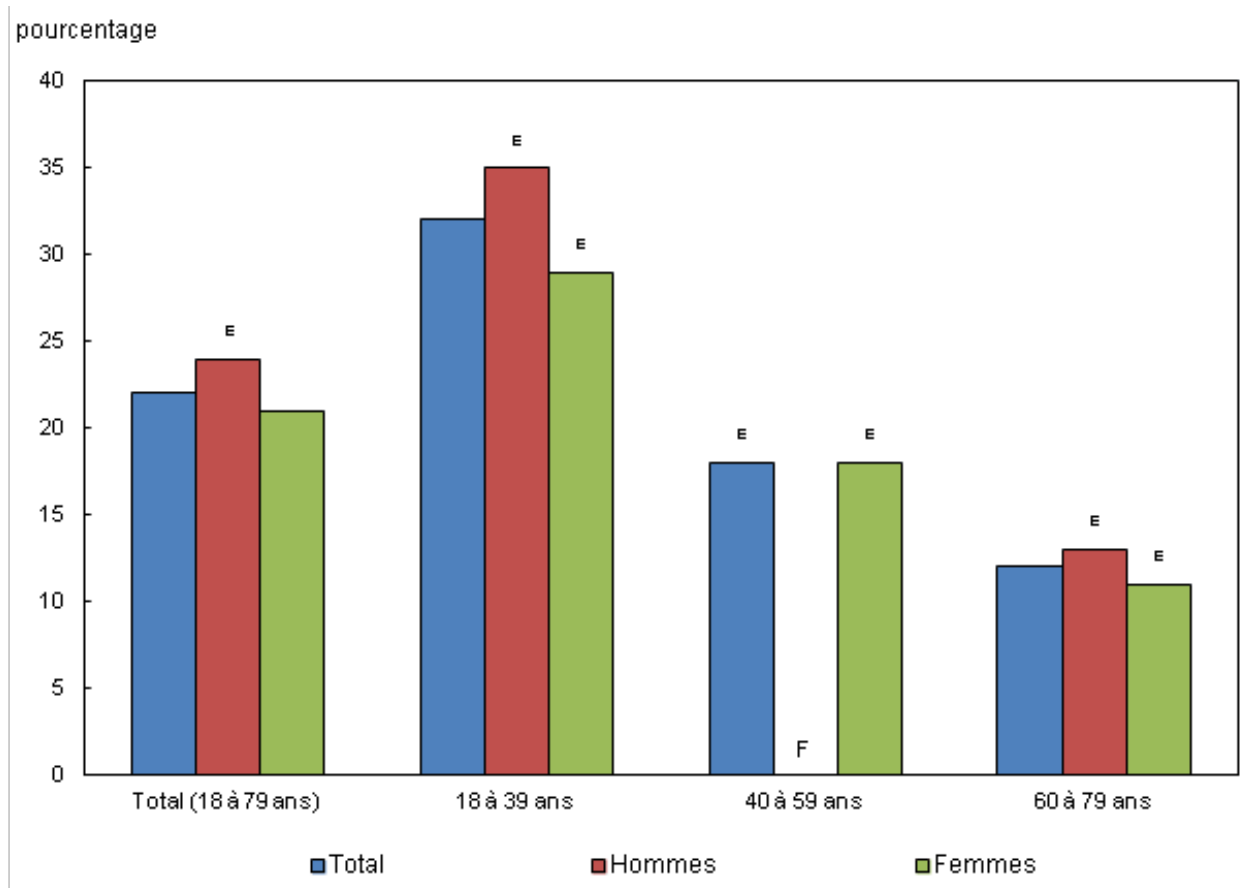
Au-delà des recommandations en matière d'activité physique, il existe un problème sous-jacent bien plus grave qui doit être pris en considération le plus rapidement possible par les professionnels de la santé et les chercheurs. En effet, ce sont près de 53 % des patients atteints de cancer qui ne respectent pas les lignes directrices en matière d'activité physique (Florin et al., 2007). Ces chiffres sont problématiques dans un contexte où la promotion de l'activité physique en oncologie pédiatrique est un enjeu majeur dans le processus de soins au patient. Toutefois, des résultats similaires, voire plus inquiétants, sont observés dans la population générale tant chez l'adulte que chez l'enfant mettant en évidence une problématique sociétale.

Au Canada, au sein d'une cohorte de plus de 5 000 personnes, l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) de 2012 à 2013 a observé que quatre adultes sur cinq ne respectaient pas les recommandations en matière d'activité physique (150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée par semaine) (Statistique Canada, 2015a). Dans cette même étude, l'âge a été démontré comme étant un facteur déterminant dans le respect des directives canadiennes en matière d'activité physique (**Figure 18**) (Statistique Canada, 2015a). Ce constat se veut être tout aussi inquiétant chez les enfants puisque le rapport de Statistique Canada sur l'activité physique observe que 87 % des

garçons et 94 % des filles âgés de 5 à 17 ans pratiquent moins de 60 minutes d'activité physique modérée à vigoureuse chaque jour (**Figure 19**) (Statistique Canada, 2017). Aux États-Unis, l'INCa a surveillé l'activité quotidienne de plus de 7 000 personnes par l'intermédiaire d'accéléromètres et a constaté que le pourcentage de personnes actives diminue fortement avec l'âge (Troiano et al., 2008). Cette étude rapporte que 42 % des enfants âgés de 6 à 11 ans pratiquaient en moyenne 30 à 60 minutes d'activité physique par jour.

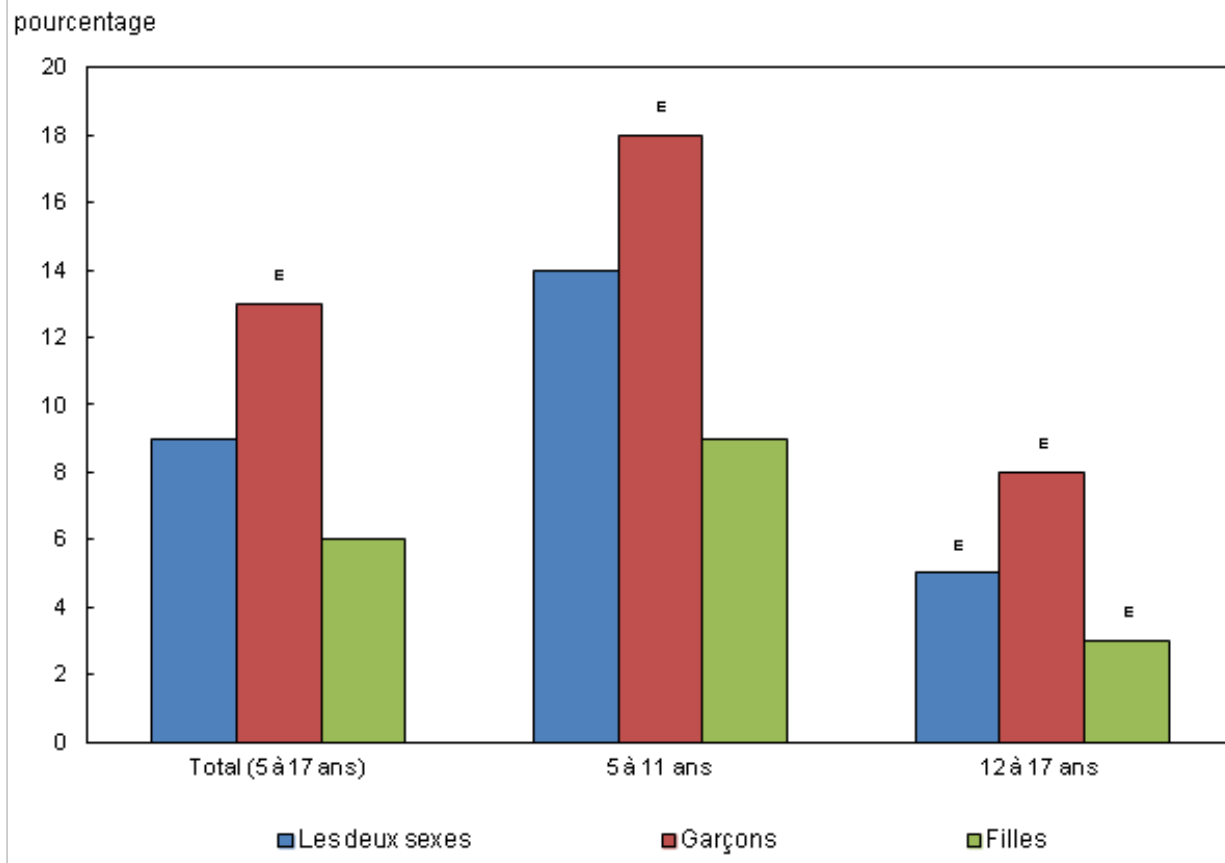
Comparativement aux études chez les personnes saines, une étude, réalisée sur 2 648 adultes survivants de la LLA a montré que 44 % des patients ne suivaient pas les recommandations en matière d'activité physique et qu'ils étaient plus de 74 % à être inactifs plus de 23 ans après la fin de leurs traitements (Florin et al., 2007). D'autres études ayant utilisé des accéléromètres (Braam et al., 2016; Tillmann, Darlington, Eiser, Bishop, & Davies, 2002) ou ayant utilisé la dépense énergétique (par calorimétrie indirecte ou par la méthode de l'eau doublement marquée) (Ness et al., 2015; Reilly, Ventham, Ralston, Donaldson, & Gibson, 1998) pour mesurer les niveaux d'activité physique ont démontré des niveaux tout aussi faibles chez les patients atteints de cancer, comparativement à la population générale.

Ainsi, il apparaît que les enfants atteints de cancer et les survivants de cancer pédiatrique ont de la difficulté à respecter les recommandations en matière d'activité physique, tout comme leurs pairs sains (voir chapitre 3.3, les barrières à l'adhésion et à la pratique d'activité physique). La promotion de l'activité physique est une chose, tandis que l'éducation aux bienfaits de l'activité physique en est une autre. Pour soutenir ces propos, il a été démontré qu'après une seule consultation avec un physiologiste de l'exercice sur les bienfaits de l'activité physique, ce sont plus de 75 % des survivants de cancer pédiatrique qui augmentent leurs niveaux d'activité physique (Mizrahi et al., 2019). En ce sens, il est essentiel d'agir au plus tôt avec cette population à haut risque de déconditionnement physique et de les aider tout au long du processus de soins.



**Figure 18. Proportion des adultes âgés de 18 à 79 ans qui respecte les directives canadiennes en matière d'activité physique, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2012 et 2013**

Source: À partir du rapport de Statistique Canada (2015) sur l'activité physique directement mesurée chez les adultes, 2012 et 2013. Disponible à l'adresse url suivante : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14135-fra.htm>



**Figure 19. Proportion des enfants et des jeunes âgés de 5 à 17 ans qui respectent les directives en matière d'activité physique, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2012 et 2013**

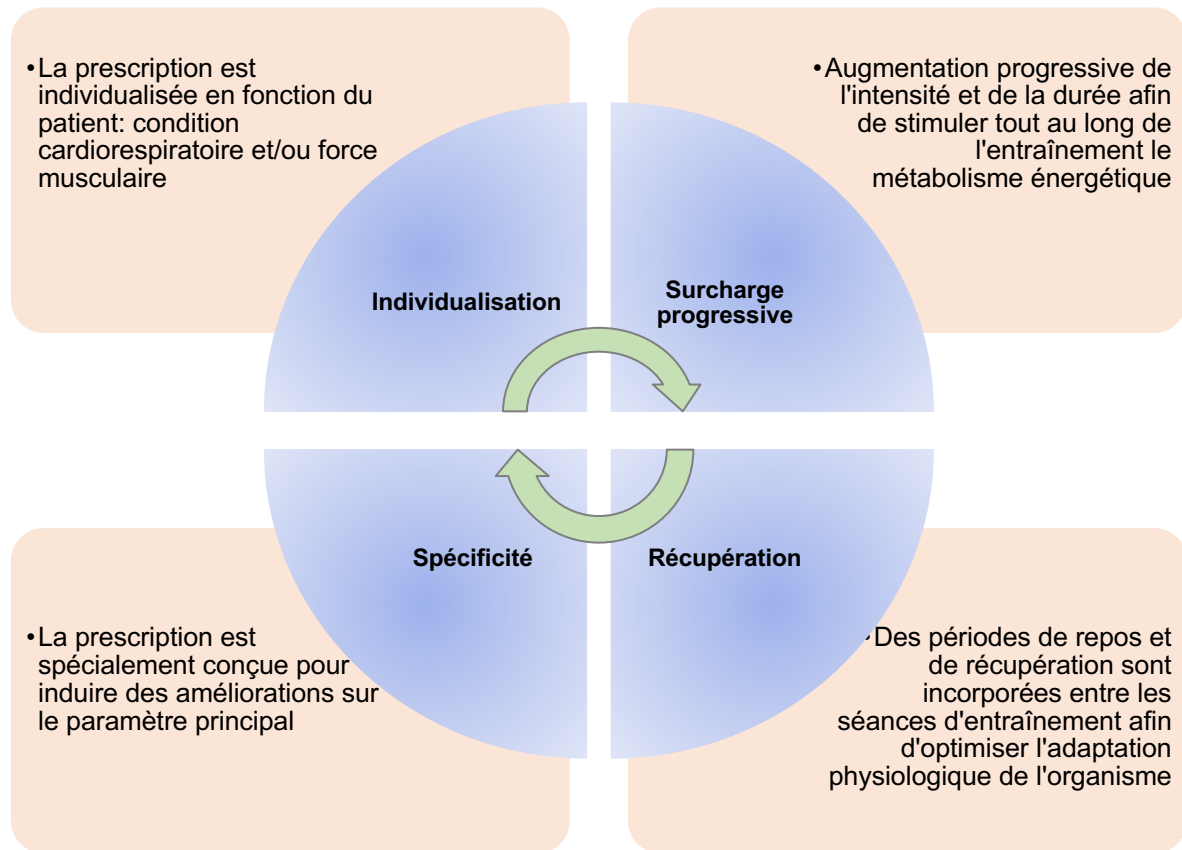
Source: À partir du rapport de Statistique Canada (2015) sur l'activité physique directement mesurée chez les enfants et les jeunes, 2012 et 2013. Disponible à l'adresse url suivante : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14136-fra.htm>

## 2.5. La prescription d'activité physique en oncologie

La prescription d'activité physique en oncologie pédiatrique est un aspect tout aussi important que les recommandations en matière d'activité physique. Tout comme les recommandations, il apparaît que la dose optimale d'activité physique en oncologie pédiatrique n'a pas encore été mise en évidence. Il existe à cet égard, plusieurs examens de la littérature (revue systématique et méta-analyses) qui ont évalué l'efficacité d'un programme d'activité physique en oncologie (Craft, Vaniterson, Helenowski, Rademaker, & Courneya, 2012; Fong et al., 2012; Knols, Aaronson, Uebelhart, Fransen, & Aufdemkampe, 2005).

Globalement, la nature de la prescription d'activité physique, basée sur le modèle FITT, est similaire entre les différentes études (66 études de haute qualité signalées), mais il semble exister un degré d'hétérogénéité élevé dans l'utilisation de l'activité physique pour manipuler l'adaptation physiologique (Speck et al., 2010). Cet aspect ne peut être exclu, d'autant plus que depuis les dernières décennies la programmation liée à l'activité physique a été continuellement affinée afin d'ajuster et d'optimiser avec précision les performances humaines (c.-à-d., individualisation), que l'on soit une personne en santé ou non, rendant ainsi difficile l'utilisation de la prescription d'activité physique « générique » (Sasso et al., 2015).

Le concept d'individualisation est défini comme l'application personnalisée de l'entraînement à l'état physiologique du patient. Celui-ci doit prendre en compte l'individualisation de l'entraînement et la spécificité de l'entraînement, la surcharge progressive, ainsi que le repos et la récupération (**Figure 20**). Toutefois, ce processus ne semble pas être considéré, ou que très rarement, dans des populations cliniques. Ces principes fondamentaux de la physiologie de l'exercice humaine doivent être respectés afin de pallier à l'empirisme (Campbell, Neil, & Winters-Stone, 2012; Winters-Stone, Neil, & Campbell, 2014), tout en incluant les paramètres psychologiques (p. ex., les attentes, les croyances, la motivation et la perception du risque) qui sont propres au patient.



**Figure 20. Application des principes de l'entraînement**

Source: Reproduit avec la permission de Sasso, J. P., Eves, N. D., Christensen, J. F., Koelwyn, G. J., Scott, J., & Jones, L. W. (2015). A framework for prescription in exercise-oncology research. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 6(2), 115-124. Droit d'auteur à John Wiley and Sons.

## **2.6. La consommation maximale d'oxygène dans la prescription d'activité physique en oncologie**

L'individualisation de l'entraînement ne doit pas être limitée uniquement aux athlètes de haut niveau. En effet, elle doit être appliquée au sein de la population générale, ainsi qu'au sein des populations cliniques donc pathologiques. La consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_2$  max) est utilisée pour connaître la condition physique, la condition cardiorespiratoire ou encore l'aptitude cardiorespiratoire d'une personne. Elle permet également l'individualisation des protocoles d'entraînements dans la population générale et plus récemment clinique. Le  $\dot{V}O_2$  max, appelé également capacité maximale aérobie, est connu pour être la référence en physiologie de l'exercice selon l'OMS (Shephard et al., 1968). Il est déterminé à partir de l'équation de Fick selon la formule :  $\dot{V}O_2 = \text{débit cardiaque (Q)} \times \text{la différence artérioveineuse (a-v } O_2)$ . La meilleure façon de mesurer cette valeur est d'atteindre un effort maximal lors d'un test d'effort cardiopulmonaire sur ergocycle ou tapis (Balke & Ware, 1959).

### **2.6.1. La consommation maximale d'oxygène chez les survivants de cancer**

La population de survivants de cancer pédiatrique a connu ces dernières années une attention toute particulière en ce qui concerne leur consommation maximale d'oxygène. En effet, des recherches se sont intéressées aux survivants de la LLA et ont observé qu'ils avaient des valeurs de  $\dot{V}O_2$  max nettement inférieures à celles de la population générale. La première étude sur le sujet date des années 1990. L'équipe précurseur de ces recherches est celle de Lipshultz et al. (1991) qui a observé que près de 34 % des survivants de la LLA avaient des durées d'efforts inférieurs à ceux prédits lors d'un test d'effort maximal. En outre, les résultats ont montré que 48 % des patients ayant reçu des doses cumulatives élevées de doxorubicine ( $>228\text{mg/m}^2$ ) avaient des durées d'efforts inférieurs à ceux prévus. van Brussel, Takken, Lucia, van der Net, and Helders (2005) ont, quant à eux, observé plus récemment une réduction de la valeur de  $VO_2$  max



d'environ 6 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> chez les survivants de la LLA, comparativement à une population en santé.

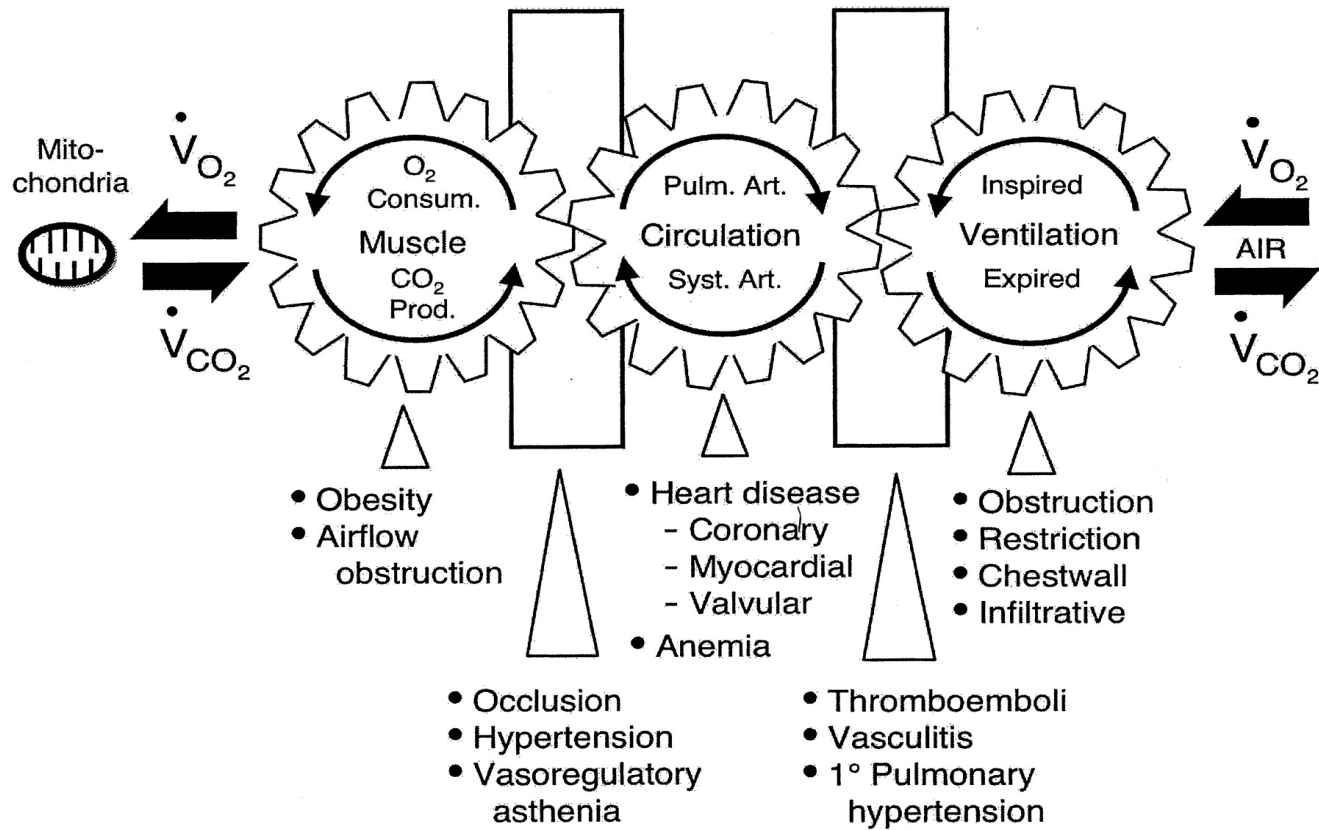
### **2.6.2. Mécanismes intervenant dans la limitation de la consommation maximale d'oxygène en oncologie**

Selon certaines conditions, la consommation maximale d'oxygène,  $\dot{V}O_2$  max, peut être limitée par différents mécanismes empêchant le patient d'atteindre un effort maximal ou de maintenir un certain niveau d'effort (pourcentage de  $\dot{V}O_2$  max). Le déficit de l'aptitude cardiorespiratoire peut être expliqué par la réponse cardiovasculaire, la réponse mitochondriale au niveau musculaire, les transporteurs dans le système circulatoire ou par la fonction pulmonaire (**Figure 21**). Par exemple, l'apport maximal d'oxygène à la périphérie, c'est-à-dire par la fonction cardiaque, peut être un des facteurs limitants pour le patient (Saltin & Calbet, 2006). Le  $\dot{V}O_2$  max varie également selon le sexe, l'âge, la maladie ou les déficiences physiologiques des patients, qui sont des paramètres à prendre en considération lors de la prise en charge du patient. De plus, le  $\dot{V}O_2$  max peut être déterminé par le niveau d'entraînement physique du patient (Brooks, Fahey, & White, 1996). Ainsi, une personne entraînée n'aura pas la même capacité physique qu'une personne non entraînée.

Chez les personnes atteintes de cancer, notamment chez celles traitées par anthracyclines, le déficit de l'aptitude cardiorespiratoire peut être expliqué, en partie, par la réponse cardiovasculaire. En effet, les effets délétères dus aux traitements contre le cancer et qui induisent des effets cardiotoxiques, des troubles structurels et des troubles fonctionnels au sein du myocarde pourraient expliquer ce déficit (Johnson et al., 1997; Lipshultz et al., 2005). Il est rapporté que les agents chimiothérapeutiques (c.-à-d., anthracyclines) sont associés à une cardiotoxicité potentiellement liée à la dose, définie comme une chute de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 10 % à <53 % (Plana et al., 2014). En ce sens, la fonction pulmonaire, fortement affectée par les traitements, pourrait elle aussi expliquer le déficit de l'aptitude cardiorespiratoire (Jenney, Faragher,

Jones, & Woodcock, 1995). Cependant, aucune modification de la fonction pulmonaire au repos chez les survivants de la LLA n'a été observée, comparativement à une population en santé. Toutefois, au niveau périphérique, une diminution de l'ordre de 50 % de la capacité d'extraction de l'oxygène au niveau musculaire pendant l'activité physique a été mise en évidence (Lanfranconi et al., 2014). Ceci pourrait s'expliquer par les effets néfastes de la vincristine et des corticostéroïdes qui favoriseraient l'atrophie musculaire des patients (Lanfranconi et al., 2014).

Les mécanismes intervenant dans la limitation de la consommation maximale d'oxygène en oncologie pédiatrique peuvent être nombreux et nécessitent une attention particulière chez les patients atteints de cancer ou les survivants de cancer pédiatrique. Il est à déplorer un manque évident de preuve scientifique chez les enfants atteints de cancer en ce qui a trait à leur consommation maximale d'oxygène pendant la durée de leur traitement. Ceci est notamment expliqué par le fait que les chercheurs se sont davantage intéressés au niveau d'activité physique de ces enfants atteints de cancer, plutôt qu'à leur niveau de condition cardiorespiratoire (mesurée à partir du  $\dot{V}O_2$  max). La principale explication est que le cancer et les traitements affectent la condition physique des enfants atteints de cancer ; ceci ayant pour conséquence de rendre difficile la passation d'un test d'effort maximal cardiopulmonaire dans cette population, surtout pendant la phase de traitement.



**Figure 21. Mécanismes métaboliques pouvant expliquer le déficit de l'aptitude cardiorespiratoire**

Source: Reproduit avec la permission de Milani, R. V., Lavie, C. J., & Mehra, M. R. (2004). Cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 110(4), e27-e31 et de Wasserman K, Hansen J, Sue D, R Casaburi, Whipp B. Principes de test d'exercice et d'interprétation. Philadelphie, Pa: Lea et Febiger; 1999. Droit d'auteur à *Wolters Kluwer Health, Inc.*

## 2.7. Les principaux mécanismes biologiques de l'activité physique sur le cancer

L'activité physique est un paramètre largement mesuré en oncologie pédiatrique. Il permet notamment de mieux comprendre les effets néfastes qu'ont les traitements et le cancer sur les patients. L'étude des mécanismes biologiques qui lient l'activité physique au cancer est importante pour de multiples raisons (McTiernan, 2008). La première raison concerne les associations supposées entre l'activité physique et le cancer; si des mécanismes plausibles peuvent être identifiés et reproduits dans des études expérimentales, alors cela pourrait fournir des preuves solides pour la mise en œuvre d'interventions en activités physiques. La deuxième raison concerne l'identification des mécanismes qui pourraient, s'ils étaient identifiés, aider à définir les prescriptions optimales en activité physique. La troisième raison concerne la conception d'autres modalités de prévention et de traitement du cancer. En effet, l'identification des mécanismes biologiques liant l'activité physique au cancer permettrait d'offrir de nouvelles perspectives à la biologie du cancer.

Les recommandations concernant l'activité physique et le cancer ne seront optimales que lorsque les mécanismes biologiques de l'activité physique envers le cancer seront connus et compris (Friedenreich & Orenstein, 2002). Les lignes directrices de plusieurs organisations nationales (Rock et al., 2012) recommandent la réalisation de 75 à 150 minutes d'activité physique par semaine à intensité modérée à vigoureuse, ainsi que deux séances ou plus d'entraînement en résistance par semaine. Selon Newton, Taaffe, Chambers, Spry, and Galvão (2018), il s'agit de recommandations génériques inefficaces et inaccessibles pour de nombreux patients atteints de cancer. À ce jour, il n'existe pas de doses ou de périodes optimales où l'activité physique maximise, à un niveau physiologique, ses bienfaits sur le cancer. Une compréhension des mécanismes biologiques dans leur association avec l'activité physique et le cancer est nécessaire pour comprendre les effets de l'activité physique sur la maladie (**Tableau 6**).

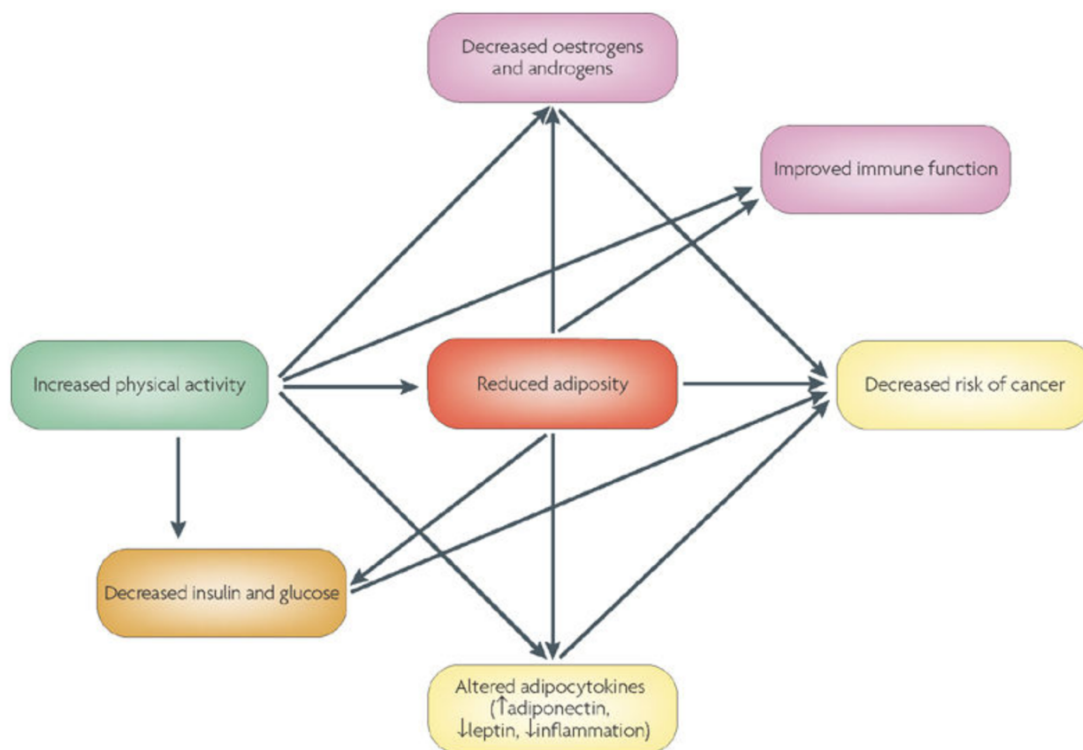
**Tableau 6. Mécanismes biologiques possibles pouvant être impliqués dans l'association entre l'activité physique et le cancer**

<b>Mécanismes possiblement impliqués</b>	<b>Raisonnement</b>
Prédisposition génétique des personnes habituellement actives	Les facteurs constitutionnels influencent la sélection athlétique ou l'intérêt pour l'activité physique et la susceptibilité au cancer.
Augmentation des défenses immunitaires antitumorales par l'activité physique Amélioration des systèmes de défense antioxydants	L'activité physique peut augmenter le nombre et l'activité des macrophages, des cellules tueuses activées par les lymphokines et de leurs cytokines régulatrices; elle peut augmenter la prolifération lymphocytaire induite par les mitogènes.
Diminution de l'insuline circulante et du glucose Diminution de l'insuline et des facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF)	L'activité physique à haute intensité augmente la production de radicaux libres, tandis que l'activité physique chronique améliore les défenses des radicaux libres en régulant à la hausse les activités des enzymes libres et des niveaux antioxydants. L'ampleur des changements induits par l'activité physique dans les défenses oxydantes est inconnue. Une activité physique accrue peut diminuer les taux d'insuline et d'IGF-I biodisponibles, ces deux facteurs améliorant la division des cellules normales et inhibant la mort cellulaire.

Source: Reproduit avec la permission de Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*, 132(11), 3456S-3464S adapté de Friedenreich, C. M. (2001). Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(4), 287-301. Droit d'auteur à Oxford University Press.

### 2.7.1. Effets systémiques de l'activité physique

Il existe plusieurs mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique peut influencer de manière positive le risque de cancer ou le pronostic de ce dernier (**Figure 22**). La figure ci-dessous démontre que l'activité physique permet de réduire la quantité de tissus adipeux ce qui amène à réduire la production d'hormones sexuelles, d'insuline, de leptine et de marqueurs inflammatoires. La réduction de ces paramètres a pour conséquence de réduire l'exposition aux hormones carcinogènes et aux peptides permettant de diminuer le risque de cancer. Les preuves scientifiques à cet égard sont principalement issues dans cette section d'études animales ou d'études chez l'adulte atteint de cancer.



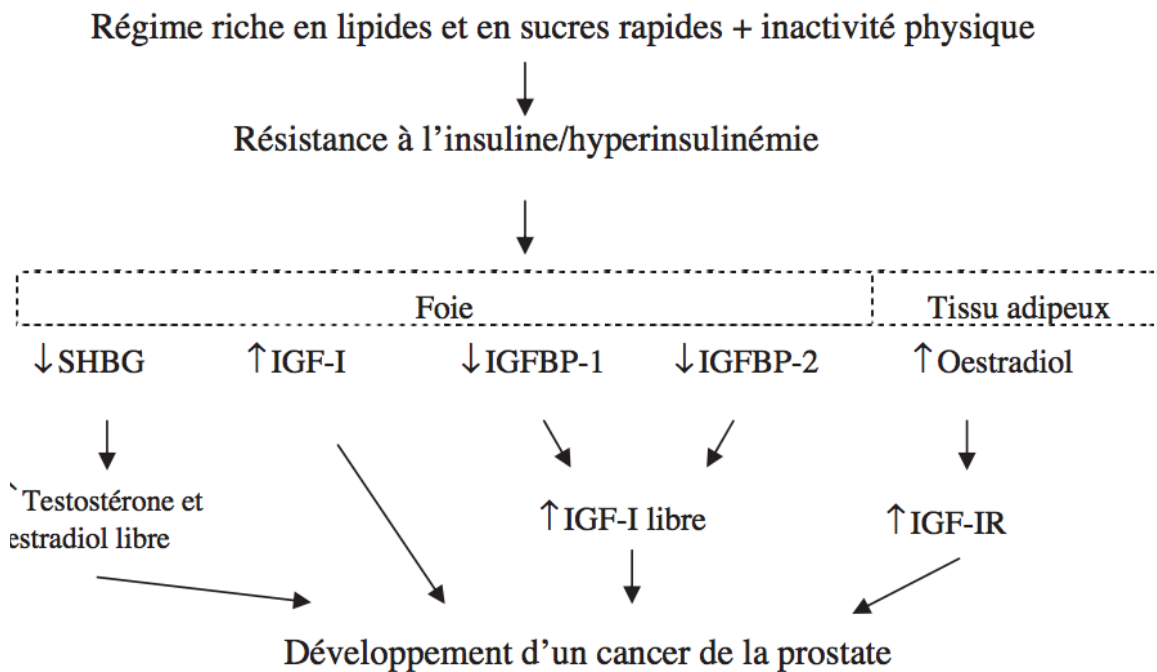
**Figure 22. Mécanismes hypothétiques reliant l'activité physique au risque de cancer ou au pronostic de cancer**

Source: Reproduit avec la permission de McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), 205. Droit d'auteur à Springer Nature.

La résistance à l'insuline est considérée comme étant un facteur de croissance des cellules cancéreuses sur lequel l'activité physique peut agir (Tao, Pinzi, Bourhis, & Deutsch, 2007). Les périodes d'activité physique aiguë améliorent la sensibilité à l'insuline et augmentent l'absorption du glucose par le muscle squelettique (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), tandis que l'activité physique chronique entraîne des améliorations prolongées de la sensibilité à l'insuline (Frank et al., 2005). Indépendamment des modifications du poids corporel ou de la composition corporelle, l'activité physique est associée à une réduction, chez les patients atteints de cancer, de la sécrétion d'insuline, de la production d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) et de l'insulinorésistance (Frank et al., 2005; Ligibel et al., 2008).

À titre d'exemple, Barnard, Aronson, Tymchuk, and Ngo (2002) proposent un modèle des voies de régulation explicative entre l'alimentation (nutrition) et l'activité physique, la résistance à l'insuline et le développement du cancer (**Figure 23**). Il émet l'hypothèse selon laquelle l'activité physique pourrait inverser ces différentes voies métaboliques.

De nombreux mécanismes restent à explorer pour mieux connaître les effets de l'activité physique sur le cancer, notamment en oncologie pédiatrique. Certains mécanismes explicatifs sont encore au stade d'hypothèse (Campbell & McTiernan, 2007). En effet, il se pourrait que l'activité physique réduise l'inflammation systémique seule ou en combinaison avec une réduction du poids corporel ou de la composition corporelle en réduisant la production de macrophages ou de cellules adipeuses dans le tissu adipeux. À la lumière de ces hypothèses, il existe un champ de recherche très vaste s'intéressant aux effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire (Fairey et al., 2002; Simpson, Bigley, Agha, Hanley, & Bollard, 2017; Zhang, Ashcraft, Betof Warner, Nair, & Dewhirst, 2019).



**Figure 23. Modèle explicatif des voies de régulation explicative entre l'alimentation et l'activité physique, la résistance à l'insuline et le développement du cancer de la prostate**

Source: Reproduit avec la permission de Barnard, R. J., Aronson, W. J., Tymchuk, C. N., & Ngo, T. H. (2002). Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? *Obesity reviews*, 3(4), 303-308. Droit d'auteur à *John Wiley and Sons*.



## 2.8. Effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire

Il est observé que le système immunitaire agit sur la réduction du risque de cancer par la reconnaissance et l'élimination des cellules anormales ou par des composants du système immunitaire acquis et/ou inné (Jakobisiak, Lasek, & Golab, 2003). La recherche sur les effets de l'activité physique et la fonction immunitaire constitue un domaine fascinant de la médecine.

La littérature démontre que la fonction immunitaire par l'intermédiaire de l'activité physique est améliorée chez les patients atteints de cancer (Crist, Mackinnon, Thompson, Atterbom, & Egan, 1989; Kaufman, Harris, Higgins, & Maisel, 1994; Nehlsen-Cannarella et al., 1991). L'hypothèse la plus récente étant que l'activité physique pourrait augmenter le nombre ou améliorer la fonction des cellules tueuses naturelles qui jouent un rôle dans la suppression tumorale (Timmons & Cieslak, 2008; Wetmore & Ulrich, 2006). En outre, l'activité physique permettrait d'augmenter la capacité antioxydante des cellules, réduire le stress oxydatif, améliorer la réparation de l'ADN, réduire la prolifération cellulaire, ainsi qu'améliorer l'apoptose afin de bloquer l'initiation des cellules cancéreuses et de combattre les répliquions de ces dernières dans l'organisme (Ashcraft, Peace, Betof, Dewhirst, & Jones, 2016; Brown, Winters-Stone, Lee, & Schmitz, 2012; Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018; Shephard & Shek, 1998; Westerlind, 2003; Wetmore & Ulrich, 2006).

À la lumière des preuves scientifiques et des hypothèses qui nécessitent d'être prises en considération, la modulation du système immunitaire par l'activité physique pourrait être une stratégie supplémentaire pour inhiber l'initiation et la progression tumorale (Bigley & Simpson, 2015; Fairey et al., 2005; Koelwyn, Wennerberg, Demaria, & Jones, 2015; Miles et al., 2002). Les survivants de cancer pédiatrique, tels que les survivants de LLA, ont eu à vivre avec une fonction immunitaire très fortement affaiblie pendant toute la durée de leur cancer. Il est donc essentiel de connaître les effets de l'activité physique sur la fonction

immunitaire pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour offrir au patient le meilleur suivi possible.

### **2.8.1. Effets dose-réponse de l'activité physique sur la fonction immunitaire**

Des études à long terme suggèrent que la pratique d'activité physique à intensité modérée et pratiquée de façon régulière améliore la fonction immunitaire et le contrôle général du cancer par l'organisme, quel que soit l'âge du patient (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Radom-Aizik, Zaldivar, Haddad, & Cooper, 2013; Timmons & Cieslak, 2008; Wang & Weng, 2011). De multiples effets bénéfiques sur les résultats de la fonction immunitaire sont liés à l'activité physique. Cette dernière semble diminuer l'inflammation et favorise l'immunostimulation des patients (Gleeson et al., 2011).

Il est alors possible de conclure que l'activité physique d'intensité modérée semble favoriser au mieux le développement de la fonction immunitaire, permettant une plus faible sensibilité au cancer (Campbell & McTiernan, 2007; Fairey et al., 2002; McFarlin, Hutchison, & Kueht, 2008). À l'inverse, l'activité physique de haute intensité, comparativement à l'activité physique de faible intensité, induit un état pro-inflammatoire et des lésions au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique) (Gleeson et al., 2011; Shephard & Shek, 1995; Spence et al., 2010; Walsh et al., 2011). En effet, l'activité physique prolongée et l'entraînement intensif sont associés à une fonction cellulaire immunitaire réduite selon les derniers travaux de Lancaster et al. (2005).

De plus, lorsque l'activité physique est pratiquée à intensité élevée, la concentration de lymphocytes diminue et les facultés de l'immunité à médiation cellulaire (c.-à-d., réponse immunitaire qui ne comporte pas d'anticorps) sont altérées (Hoffman-Goetz & Pedersen, 1994). Des stratégies sont proposées pour tenter de limiter les effets négatifs de l'activité physique prolongée sur la fonction immunitaire. Pour se faire, certaines recherches recommandent de consommer

des d'hydrates de carbone au cours de la pratique d'une activité physique prolongée dans le but de limiter le degré de dépression immunitaire induite par l'activité physique (Henson et al., 1998; Nieman, 1998). Des données plus récentes suggèrent que la supplémentation en vitamines antioxydantes pourrait atténuer l'altération des fonctions leucocytaires (Gleeson, 2006). En ce sens, il apparaît clair que l'activité physique d'intensité modérée est à recommander pour les patients atteints de cancer.

### **2.8.2. Effets de l'activité physique chronique et aiguë sur la fonction immunitaire**

Les dernières recherches en matière d'activité physique sur la fonction immunitaire se sont essentiellement intéressées à l'activité physique chronique (Ploeger, Takken, de Greef, & Timmons, 2009). La revue de la littérature écrite par Ploeger et ses collaborateurs (2009) a défini les effets de l'activité physique aiguë et chronique sur les marqueurs inflammatoires. Le but de cette étude était de déterminer si l'activité physique déclenchait une réponse inflammatoire anormale chez les enfants et les adultes atteints d'une maladie inflammatoire chronique. Par l'inclusion de dix-neuf études sur le sujet, l'équipe de Ploeger (2009) a montré que l'activité physique chronique permettait de réduire les facteurs inflammatoires chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. En ce sens, l'activité physique pourrait avoir des effets bénéfiques chez les patients qui ont déjà une fonction immunitaire compromise (Walsh et al., 2011).

Ces résultats confirment ceux de Mackinnon (1994) qui avait déjà démontré l'importance de pratiquer une activité physique chez les personnes ayant une déficience immunitaire après les traitements contre le cancer. Ces études prometteuses donnent de l'espoir aux patients atteints de cancer ayant une déficience immunitaire.

### **2.8.3. Mécanismes influençant les effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire**

Il apparaît très clairement dans ce travail de thèse que l'activité physique a un effet sur la fonction immunitaire des patients atteints de cancer. Néanmoins, pour pouvoir proposer une prise en charge adaptée en activité physique, il est important pour le physiologiste de connaître les mécanismes potentiels influençant les effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire. La relation entre l'activité physique, l'inflammation et la fonction immunitaire est influencée par divers facteurs tels que les catécholamines (c.-à-d., adrénaline, noradrénaline et dopamine) et le cortisol (Gleeson et al., 2011; Rowbottom & Green, 2000; Timmons, 2005; Walsh et al., 2011).

Le cortisol joue un rôle dans la répartition des cellules circulantes et est considéré comme étant un puissant modulateur de la fonction des cellules immunitaires (Faict, Ceuppens, & De Moor, 1985; Garrel, 1996; Jefferies, 1991). Il est observé que les concentrations sériques de cortisol augmentent pendant et après l'activité physique aiguë (Nieman et al., 1994; Rowbottom, Keast, Garcia-Webb, & Morton, 1995), notamment lorsque celle-ci est à haute intensité (> 70 %  $\dot{V}O_2$  max) (Rowbottom & Green, 2000). Le contrôle des taux de cortisol du patient par le physiologiste de l'exercice serait un excellent moyen pour contrôler l'intensité optimale de l'activité physique en oncologie.

### **2.8.4. Effets de l'activité physique sur les biomarqueurs immunologiques**

En réponse aux hypothèses formulées en début de section (2,8. Effets de l'activité physique sur la fonction immunitaire), la revue de littérature de Kruijssen-Jaarsma et al. (2013) explique que les biomarqueurs immunologiques les plus pertinents sont le nombre de neutrophiles (leucocytes), les lymphocytes NK (*Natural Killer Cells*), les lymphocytes T et les cytokines. Il démontre que c'est sur ces biomarqueurs immunologiques que l'activité physique doit agir pour induire un

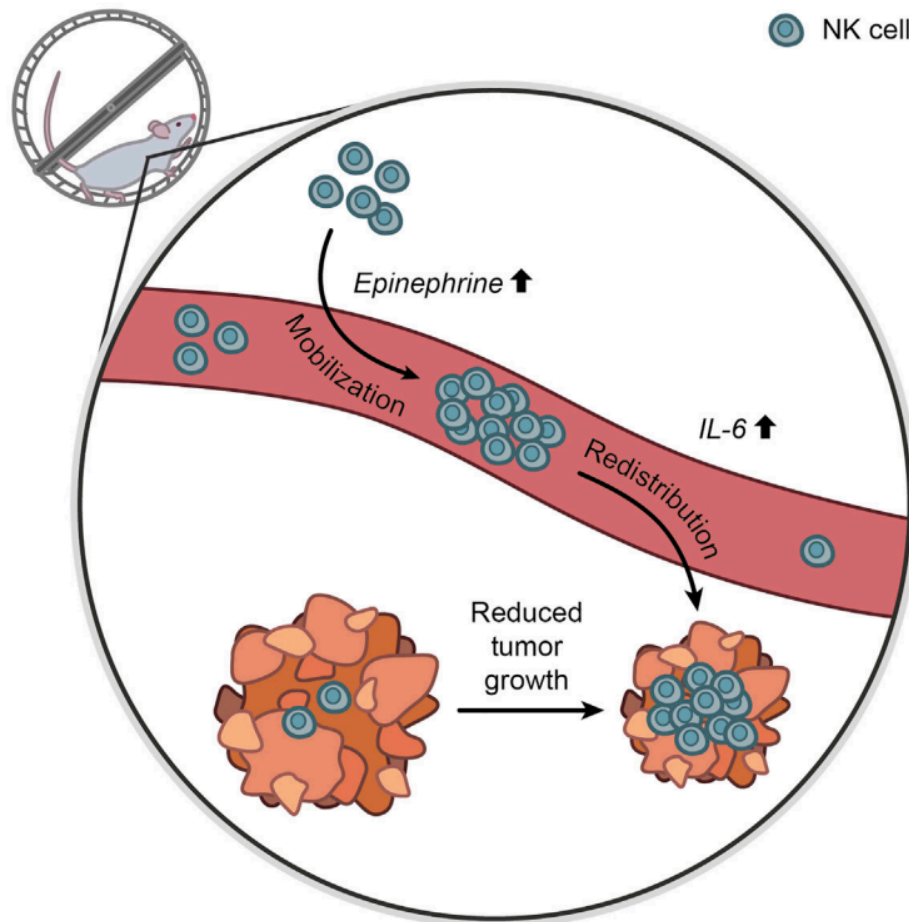
effet significatif. En effet, l'activité cytotoxique des cellules NK (*Natural Killer Cytotoxic Activity (NKCA)*), la fonction des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes sont des composants immunitaires innés et acquis qui ont un rôle important dans la défense contre les cellules tumorales.

L'activité physique semble avoir des effets bénéfiques sur différents biomarqueurs immunologiques. Des effets anti-inflammatoires grâce à la pratique d'activité physique sont observés (LaVoy, Fagundes, & Dantzer, 2016). L'activité physique augmente le niveau de cytokines anti-inflammatoires (IL-10), réduit l'expression globale de TNF- $\alpha$ , diminue les taux de Protéine C-Réactive (CRP), diminue les adipokines pro-inflammatoires et réduit l'expression des récepteurs Toll-like sur les monocytes et les macrophages (Gleeson et al., 2011; Petersen & Pedersen, 2005; Plaisance & Grandjean, 2006). De plus, il est observé que l'activité physique diminue la quantité de CD4+ dans l'organisme (Kruijsen-Jaarsma et al., 2013). Les lymphocytes T CD4+ remplissent de multiples fonctions dans l'organisme notamment celles d'activer les cellules du système immunitaire inné, des lymphocytes B, des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules non immunes (Luckheeram, Zhou, Verma, & Xia, 2012). À noter que les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle important dans la suppression de la réaction immunitaire (Luckheeram et al., 2012). Kruijsen-Jaarsma et al. (2013) observent également que l'activité physique tend à augmenter la quantité de lymphocytes T CD8+ (appelés lymphocytes T cytotoxiques) dans l'organisme. Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle important dans la défense immunitaire de l'organisme contre les agents pathogènes intracellulaires, dont les virus et les bactéries font partie. Les auteurs observent néanmoins que le rapport CD4+/CD8+ ne change pas au sein de l'organisme (Kruijsen-Jaarsma et al., 2013). Au cours de l'activité physique, les niveaux de catécholamines augmentent, ce qui tend à stimuler le recrutement des leucocytes dans le sang périphérique, ceci entraînant une augmentation des concentrations de neutrophiles, lymphocytes et monocytes, y compris les cellules tueuses naturelles (NKC), les cellules CD4+ T et cellule B (Radom-Aizik et al., 2013; Wang & Weng, 2011). Une étude récente a par ailleurs démontré que

l'exercice par intervalles à haute intensité pouvait augmenter la fréquence des cellules T périphériques (lymphocytes T CD8+) dans l'organisme (Wadley et al., 2020). Ceci ayant pour conséquence d'augmenter la fonction immunitaire des patients atteints de cancer et de favoriser la défense de l'organisme face aux cellules cancéreuses.

Dans une cohorte de 10 patients (18-50 ans) atteints de leucémie, Battaglini et al. (2009) ont montré que la pratique d'activité physique réduisait la concentration d'interleukine 6 (IL-6) et augmentait la concentration d'interleukine 10 (IL-10) dans la circulation sanguine à jeun. Cette étude permettait aux patients atteints de leucémie et en hospitalisation de participer à un programme d'activité physique combinant des exercices aérobies et en résistance à raison de trois fois par semaine pendant environ 30 minutes. Dans des modèles animaux (souris), il a été observé que l'activité physique réduisait l'incidence et la croissance des tumeurs de plus de 60 % grâce à une régulation directe de la mobilisation des cellules NK. Cette régulation semble être dépendante de l'adrénaline dans la circulation et dépendante d'une redistribution d'IL-6 dépendante des tumeurs (**Figure 24**) (Pedersen et al., 2016). Le potentiel des cellules NK, qui font partie de la réponse immunitaire innée, reste à élucider (Remark et al., 2013) notamment chez l'humain. Les réponses scientifiques à cet égard sont très prometteuses en oncologie.

Les modifications de la fonction immunitaire induites à partir de l'activité physique sont généralement courtes, néanmoins, il n'est pas exclu que ces changements puissent s'accumuler au fil du temps (Timmons, 2007). L'identification d'une « dose d'activité physique » optimale permettant de réduire ou de supprimer l'inflammation quand celle-ci est élevée (Ploeger et al., 2009), représente un enjeu majeur pour les patients atteints d'une maladie inflammatoire. Actuellement, il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés concluants sur l'intensité modérée de l'activité physique (McTiernan, 2008; Wetmore & Ulrich, 2006).



**Figure 24. Mécanismes provoqués par l'activité physique permettant de diminuer l'incidence et la croissance des tumeurs au sein de plusieurs modèles tumoraux de souris**

Source: Reproduit avec la permission de Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., Johannesen, H. H., Becker, J. C., Pedersen, K. S., Dethlefsen, C., Nielsen, J., Gehl, J., Pedersen, B. K., Straten, P. T., & Hojman, P. (2016). Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine-and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell metabolism*, 23(3), 554-562. Droit d'auteur à Elsevier.

## **2.9. Effets du cancer et de ses traitements sur le système nerveux autonome**

Les patients atteints de cancer pédiatrique connaissent malheureusement un ensemble de modifications métaboliques et physiologiques durant leur cancer. Ils ont une réponse physiologique réduite à l'effort maximal et les traitements affectent leur fonction immunitaire qui les rend ainsi plus faibles physiquement. À long terme, les survivants de cancer pédiatrique, tels que les survivants de la LLA, souffrent de cardiotoxicité conséquente aux traitements. En ce sens, il apparaît que ces survivants de cancer pédiatrique connaissent également des modifications cardiologiques au niveau de leur système nerveux autonome (SNA).

Le SNA est considéré comme étant le système de régulation homéostatique le plus important de l'organisme humain. Il est également un régulateur clé du système immunitaire (Crosswell, Lockwood, Ganz, & Bower, 2014) qui coordonne les réponses viscérales aux changements de l'environnement et intègre ces réponses au système endocrinien par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Simó, Navarro, Yuste, & Bruna, 2018). Il joue un rôle facilitateur dans le transport de la réponse métabolique au niveau cellulaire et contribue à générer des réponses comportementales cognitives et émotionnelles à travers l'hypothalamus et le système limbique. Toutefois, le SNA est un paramètre sous étudié en oncologie pédiatrique malgré ses liens avec le système immunitaire et la réponse du patient à l'activité physique.

Pour mieux comprendre l'importance du SNA dans la réponse du patient à l'activité physique, il est important de présenter ses fonctions. Le SNA est médié par trois subdivisions fonctionnelles coordonnées par le système nerveux central (SNC) :

- Le système nerveux sympathique prépare le corps à l'action. En réponse à un stress, le système nerveux sympathique va augmenter la réponse physiologique par une augmentation de la pression artérielle, un ralentissement



du péristaltisme, une accélération de l'activité cardiaque et respiratoire. Le système nerveux sympathique va également augmenter la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par les glandes surrénales.

– Le système nerveux parasympathique contrebalance l'activité sympathique. Il augmente le péristaltisme intestinal, augmente la sécrétion d'acétylcholine et surtout il ralentit la fréquence cardiaque.

– Le système nerveux entérique contrôle la propulsion péristaltique du contenu gastro-intestinal, ainsi que les sécrétions entériques. Il est modulé par les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques.

### **2.9.1. Mesures du système nerveux autonome**

Il existe plusieurs techniques pour évaluer le SNA permettant de mieux connaître l'implication des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques dans son fonctionnement. Les professionnels de la santé ont recours à des techniques de mesure invasive et non invasive présentées ci-dessous (van Bilsen et al., 2017).

#### **2.9.1.1. Techniques de mesure invasive du système nerveux autonome**

Les techniques de mesure invasives utilisent des neurotransmetteurs clés des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques. Les niveaux de noradrénaline plasmatique et urinaire fournissent une évaluation du système nerveux sympathique, tandis que la libération de noradrénaline synaptique par la technique de débordement fournit des renseignements sur le système nerveux parasympathique (Esler et al., 1988). La technique de débordement consiste en une perfusion de noradrénaline radiomarquée et de l'utilisation d'une cathérisation. Cette technique se limite au cadre de la recherche. Les neurotransmetteurs non adrénergiques non cholinergiques sont également utilisés comme biomarqueurs du SNA. Ils fournissent des informations sur le système nerveux sympathique et sur le système nerveux parasympathique.

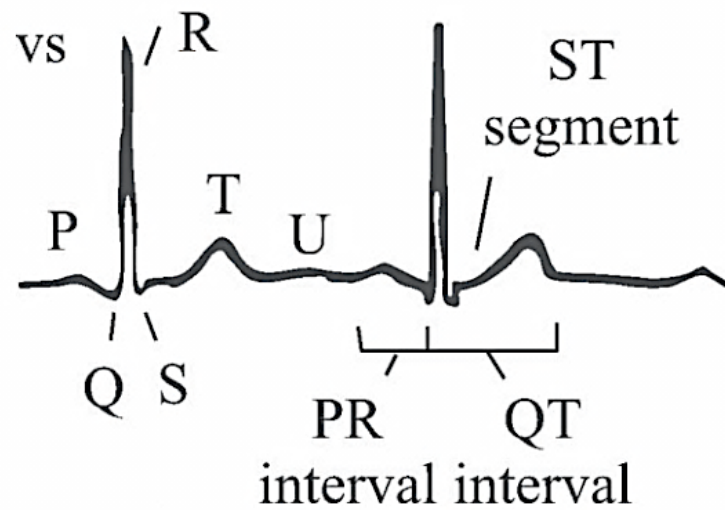
Le SNA peut également être évalué à partir de la méthode *muscle sympathetic nerve activity (MSNA)* de manière directe. Cette méthode mesure les décharges effectives du système nerveux sympathique au niveau musculaire. Une électrode est placée sur les nerfs d'origine sympathique (c.-à-d., nerf fibulaire commun) innervant le muscle squelettique (Patel et al., 2013).

#### **2.9.1.2. Techniques de mesure non invasive du système nerveux autonome**

Les techniques de mesure non invasive du SNA sont nombreuses (van Bilsen et al., 2017) et plus communes en recherche. La fréquence cardiaque, par exemple, est un excellent indicateur du système nerveux sympathique et parasympathique. Une fréquence cardiaque élevée au repos est un indicateur de l'activation du système nerveux sympathique et du retrait du système nerveux parasympathique. La pression artérielle (systèmes nerveux sympathique et parasympathique) et la fréquence ventilatoire (système nerveux parasympathique) fournissent des données additionnelles sur la fonctionnalité du SNA. La fréquence cardiaque varie comme une réponse réflexe aux fluctuations de la pression artérielle.

La variabilité de la fréquence cardiaque (*heart rate variability (HRV)*) est utilisée comme outil fiable et non invasif pour évaluer le SNA (Akselrod et al., 1981; Task Force of the European Society of Cardiology/North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996). Il est devenu, au cours des dernières décennies, un outil de diagnostic de plus en plus important en cardiologie. En effet, le SNA joue un rôle dans la régulation de la variabilité de la fréquence cardiaque. En cardiologie, par exemple, une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque est associée à une survie réduite chez les insuffisants cardiaques (Notarius et al., 1999).

La mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque peut s'obtenir à l'aide d'un cardiofréquencemètre ou par électrocardiographie (ECG) sur des périodes de temps pouvant aller de 10 minutes à 24 heures (Holter 24-h). Les signaux électriques du cœur (**Figure 25**) obtenus par ECG permettent d'obtenir des informations spécifiques sur l'activité électrique du cœur.



**Figure 25. Signal électrique obtenu par électrocardiogramme**

Source: ChuDuc, H., NguyenPhan, K., & NguyenViet, D. (2013). A review of heart rate variability and its applications. *APCBEE procedia*, 7, 80-85.

Les trois principales méthodes (domaine fréquentiel, domaine temporel et index non linéaire) qui sont ainsi utilisées pour mesurer la variabilité de la fréquence cardiaque sont les suivantes :

#### **2.9.1.2.1. Méthode du domaine fréquentiel**

- Mesure les hautes fréquences (*High Frequency (HF)*) de la variabilité de la fréquence cardiaque : de 0,15 Hz à 0,40 Hz ce qui reflète l'activité du système nerveux parasympathique et du nerf vague ;
- Mesure les basses fréquences (*Low Frequency (LF)*) de la variabilité de la fréquence cardiaque : de 0,04 Hz à 0,15 Hz ce qui reflète l'activité du système nerveux sympathique ;
- Mesure les très basses fréquences (*Very Low Frequency (VLF)*) de la variabilité de la fréquence cardiaque : de 0,003 Hz à 0,04 Hz ce qui reflète l'activité du système nerveux sympathique, ainsi que l'entrée des chimiorécepteurs, thermorécepteurs et du système rénine angiotensine.

#### **2.9.1.2.2. Méthode du domaine temporel**

- Mesure des intervalles normaux à normaux (NN) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur l'intervalle entre deux battements ;
- Mesure de la valeur moyenne à partir des intervalles NN ( $\overline{NN}$ ) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la moyenne des intervalles entre deux battements cardiaques ;
- Mesure de l'écart type des intervalles NN (SDNN) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la variabilité globale ;
- Mesure du carré moyen des différences successives (RMSSD) de la variabilité de la fréquence cardiaque, exprime la variabilité de haute fréquence principalement d'origine parasympathique ;
- Mesure du pNN50 de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur le pourcentage de battements où le changement d'un battement à l'autre est

>50ms. Il exprime également la variabilité de la mesure de haute fréquence de la variabilité de la fréquence cardiaque principalement d'origine parasympathique ;

- Mesure de l'indice triangulaire de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la variabilité des intervalles RR ;
- Mesure de l'interpolation triangulaire des intervalles NN (TINN) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la distribution des intervalles NN.

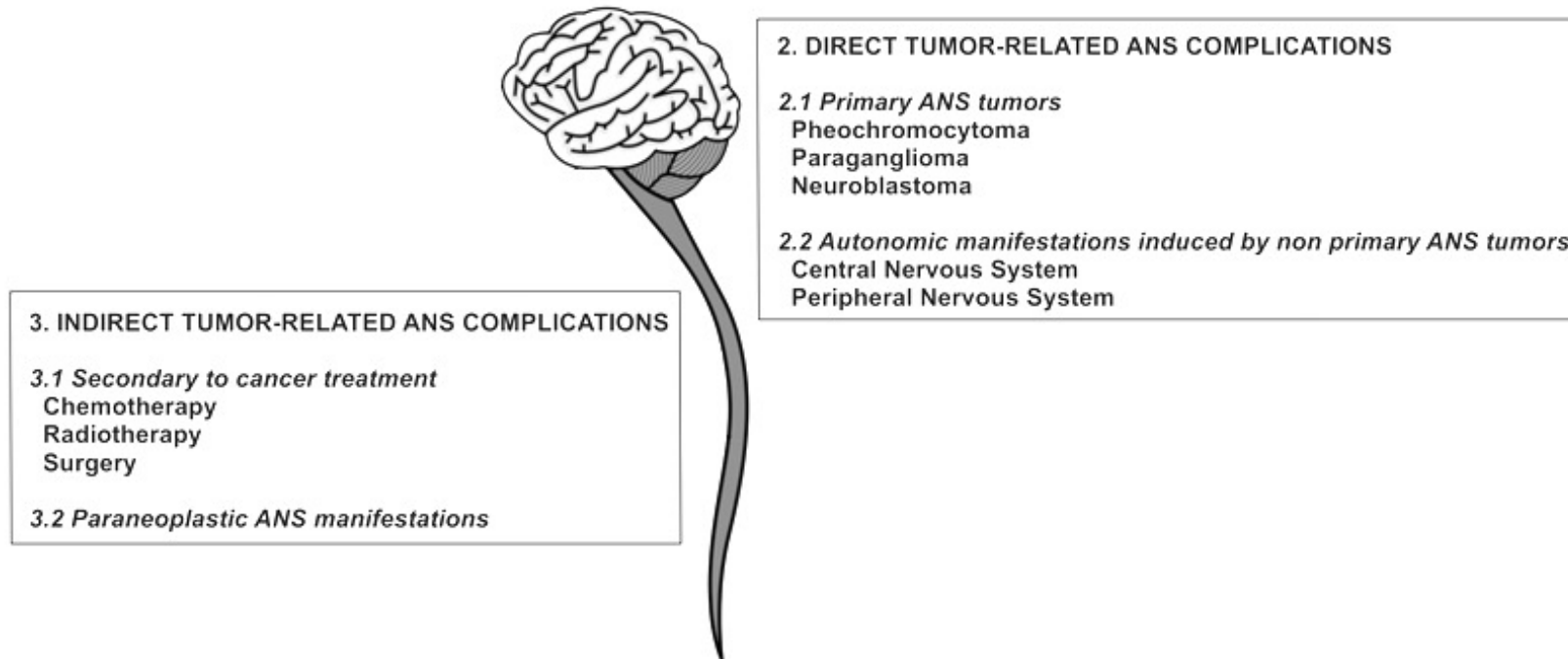
#### **2.9.1.2.3. Méthode de l'index non linéaire**

- Mesure de l'entropie approximative (ApEn) de la variabilité de la fréquence cardiaque, fournit une mesure d'irrégularité et de complexité des intervalles NN ;
- Mesure de l'écart type perpendiculaire à la ligne d'identité (SD1) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la variabilité à court terme de tout système dynamique non linéaire ;
- Mesure de l'écart type le long de la ligne d'identité (SD2) de la variabilité de la fréquence cardiaque, renseigne sur la variabilité à long terme de tout système dynamique non linéaire.

#### **2.9.2. Effets des traitements contre le cancer sur le système nerveux autonome**

Le SNA est constitué d'un réseau neuronal largement distribué au sein du corps humain. Toutefois, il peut être facilement affecté par le cancer et les effets indésirables imputables aux traitements. Ainsi, les troubles retrouvés au sein du SNA, associés au cancer, peuvent être divisés en deux catégories principales (**Figure 26**). La première catégorie comprend les complications directes du SNA liées au cancer, tandis que la seconde catégorie comprend les complications indirectes du SNA provoquées par le cancer et notamment liées aux traitements du cancer.

## AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (ANS) AND CANCER



**Figure 26. Description schématique des perturbations du système nerveux autonome associées au cancer**

Source: Reproduit avec la permission de Simó, M., Navarro, X., Yuste, V. J., & Bruna, J. (2018). Autonomic nervous system and cancer. *Clinical Autonomic Research*, 1-14. Droit d'auteur à Springer Nature.

En oncologie, il est rapporté depuis les dernières années que la cardiotoxicité des traitements contre le cancer conduit à un dysfonctionnement du SNA (Walsh & Nelson, 2002), indépendamment de la détérioration de la contractilité cardiaque (Viniestra et al., 1990). Plusieurs traitements chimiothérapeutiques, en particulier les anthracyclines, induisent une dysrégulation du SNA lors de l'administration des traitements. Les conséquences peuvent s'avérer néfastes pour le patient puisque ce dysfonctionnement entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution de la variabilité cardiaque et de potentielles arythmies cardiaques (Meinardi et al., 2001; Tjeerdsma et al., 1999). Afin de contrer ce dysfonctionnement, des stratégies de protection sont utilisées pour contrer les effets indésirables de la cardiotoxicité. Dans certains cas, lorsque les doses cumulées de doxorubicine sont trop élevées, une dose de dexrazoxane est prescrite avant la dose de doxorubicine (Kremer & van Dalen, 2015). Ce processus est devenu un standard en oncologie pédiatrique en accord avec le protocole du Dana-Farber Cancer Institute pour les enfants atteints de LLA. Toutefois, malgré le développement de ces différentes stratégies de protection, le SNA semble être activé de manière excessive chez les patients atteints de LLA (Guo et al., 2015; Kamath et al., 1998).

La récente étude de Berger et al. (2018) a évalué le SNA, mesuré par la variabilité de la fréquence cardiaque, chez des survivants de cancer pédiatrique (excluant tous les types de leucémie) comparativement à des participants contrôle. Ils ont observé dans un premier temps, une augmentation significative de la fréquence cardiaque spontanée des survivants de cancer pédiatrique ( $67 \pm 10$  bpm vs  $60 \pm 10$  bpm,  $p=0,001$ ). Dans un second temps, ils ont observé une augmentation de tous les paramètres étudiés en relation avec le SNA mesuré par la variabilité de la fréquence cardiaque. Le SNA des survivants est modifié de façon significative comparativement aux participants contrôles. L'une des hypothèses des auteurs était que le SNA pouvait être affecté par des cofacteurs de la dysautonomie. Cependant, les analyses n'ont révélé aucune association avec le tabac, les drogues, le cannabis, les pilules estro-progestatives, l'alcool ou

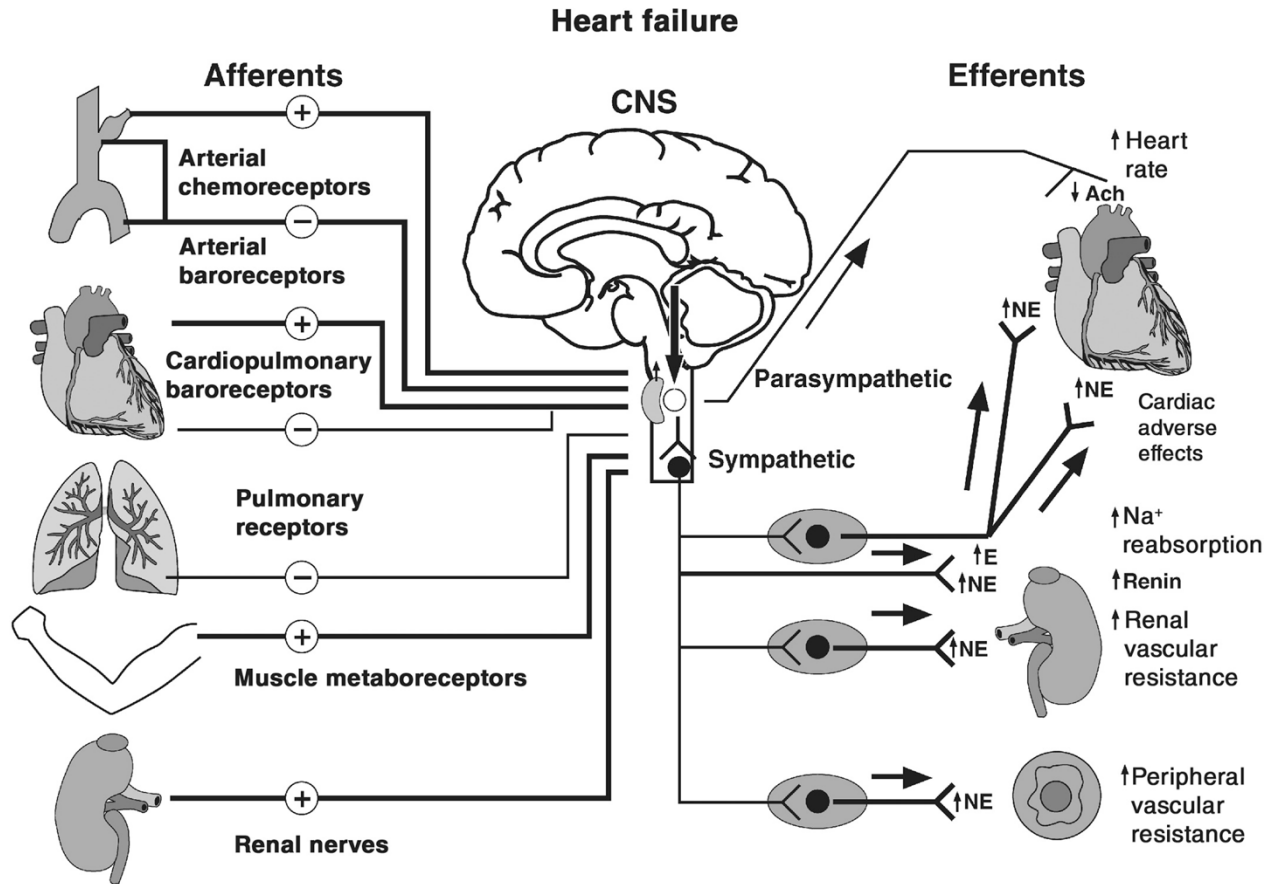
encore l'activité physique limitée. L'effet des traitements contre le cancer n'a malheureusement pas été analysé en raison du faible nombre de participants (N=51) inclus dans cette étude. En ce sens, les auteurs suggèrent d'augmenter l'activité physique des survivants de cancer pédiatrique pour contrer les modifications du SNA plusieurs années après la fin des traitements. Une lettre à l'éditeur a été écrite en réponse à la recherche de Berger et al. (2018) afin de discuter des effets potentiels de l'activité physique sur le SNA des survivants de cancer pédiatrique (Caru & Curnier, 2019b).

Les déséquilibres affectant le SNA des patients atteints de cancer se rapprochent, selon la littérature, des déséquilibres observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (Floras & Ponikowski, 2015). En effet, selon Notarius et al. (1999) une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque est associée à une survie réduite chez les insuffisants cardiaques. Les traitements contre le cancer provoquent des complications à long terme notamment au niveau du système cardiaque. La cardiotoxicité qui est la plus connue et la plus commune des complications à long terme dues aux traitements favorise le développement de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints ou ayant été atteints de cancer (Bloom et al., 2016). L'un des symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique est l'activation excessive du système nerveux sympathique et l'arrêt de l'activité du système nerveux parasympathique. Selon van Bilsen et al. (2017), ces changements au sein du SNA peuvent être considérés comme des réponses compensatoires à court terme aux altérations hémodynamiques résultant d'une fonction cardiaque anormale. Toutefois, il précise que ce déséquilibre de l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique entraîne, à long terme, un remodelage inadapté et favorise la détérioration de la fonction cardiaque (Bloom et al., 2016).



La physiopathologie liée à la dysfonction du SNA dans l'insuffisance cardiaque est bien documentée (Bloom et al., 2016; van Bilsen et al., 2017). Toutefois, rien ne prouve en oncologie qu'elle est identique à celle des patients atteints de cancer et ayant développé une insuffisance cardiaque à long terme. Ainsi, il semble important de présenter son fonctionnement (**Figure 27**) afin de mieux comprendre les hypothèses liées à la dysfonction du SNA chez les patients atteints de cancer ou chez les survivants de cancer pédiatrique. Ainsi, il existerait une modulation de la fréquence cardiaque contrôlée par le nerf vagal. Les capacités du nerf vagal seraient ainsi affaiblies ce qui entraînerait une augmentation des chimiorécepteurs, des réflexes afférents du muscle squelettique (c.-à-d., mécanique et métabolique) et des réflexes afférents rénaux (van Bilsen et al., 2017).

Dans l'objectif de traiter le plus rapidement possible les problèmes liés au SNA de patients atteints de cancer ou des survivants de cancer pédiatrique, il est essentiel de détecter précocement les dysfonctionnements du SNA au sein de cette population à risque. Selon Simó et al. (2018), il existe un intérêt croissant pour la relation entre le SNA et le microenvironnement tumoral dont l'expression génique fait partie (Cole, Nagaraja, Lutgendorf, Green, & Sood, 2015).



**Figure 27. Mécanismes impliqués dans les perturbations du système nerveux autonome de patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite**

Source: Reproduit avec la permission de van Bilsen, M., Patel, H. C., Bauersachs, J., Böhm, M., Borggrefe, M., Brutsaert, D., Coats, A. J. S., de Boer, R. A., de Keulenaer, G. W., Filippatos, G. S., Floras, J., Grassi, G., Jankowska, E. A., Kornet, L., Lunde, I. G., Maack, C., Mahfoud, F., Pollesello, P., Ponikowski, P., Ruschitzka, F., Sabbah, H. N., Schultz, H. D., Seferovic, P., Slart, R. H. J. A., Taggart, P., Tocchetti, C. G., Van Laake, L. W., Zannad, F., Heymans, S., & Lyon, A. R. (2017). The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 19(11), 1361-1378. Droit d'auteur à John Wiley and Sons.

## **2.10.Effets épigénétiques de l'activité physique sur l'expression génétique**

Les avancées en recherche et en médecine ont permis d'améliorer de façon significative les traitements contre le cancer. Ces avancées ont également permis d'améliorer nos connaissances du génome et ainsi d'améliorer notre compréhension de la complexité moléculaire et génétique du cancer. L'épigénétique se définit comme étant l'étude des changements dans l'activité des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmise lors de la division cellulaire (Inserm, 2018). Il est observé que les changements épigénétiques dans les cancers sont nombreux et les recherches ont observé que l'épigénétique jouait un rôle central dans l'initiation, la progression et le traitement des tumeurs (Gerlinger et al., 2012). Cette thèse ne serait pas complète si l'on n'abordait pas l'aspect épigénétique lié à l'activité physique.

En physiologie de l'exercice, l'association entre les comportements en matière de santé et l'activité physique régulière est due, en partie, à des facteurs génétiques qui ont un effet favorable sur ces deux traits (De Geus & De Moor, 2008). Ce phénomène, appelé « pléiotropie », qualifie l'effet d'un gène sur deux ou plusieurs caractères phénotypiques apparemment sans rapport. L'activité physique peut dans certains cas, influencer l'expression phénotypique des gènes hérités par une cascade d'altérations biochimiques épigénétiques des chromosomes (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013). En ce sens, l'activité physique est essentielle pour conserver une expression génétique optimale et pour éviter les maladies (Booth, Chakravarthy, & Spangenburg, 2002). Toutefois, les effets épigénétiques de l'activité physique sur l'expression génétique sont des aspects complexes.

À cet égard, il existe une différence entre les patients dans leur réponse à l'activité physique pouvant être expliquée, en partie, par la variation génétique (Chomistek, Chasman, Cook, Rimm, & Lee, 2013). Les facteurs génétiques liés à la capacité d'effectuer une activité physique et les traits de personnalité semblent

être responsables de l'héritabilité du comportement d'activité physique chez l'adulte comme développé dans les études de De Moor et al. (De Geus & De Moor, 2008; De Moor et al., 2007).

### 2.10.1. L'héritabilité du comportement en activité physique

Il est démontré que l'être humain peut augmenter sa capacité maximale d'oxygène (principalement de type aérobie) par la pratique régulière d'activité physique. Toutefois, différents travaux mettent en évidence un degré d'hétérogénéité élevé dans la capacité qu'a une personne saine à améliorer sa capacité maximale aérobie (Bouchard et al., 1999; Lortie et al., 1984; Vol्लाard et al., 2009). Ce degré d'hétérogénéité pouvant aller de 0 % à <100 % (**Figure 28**).

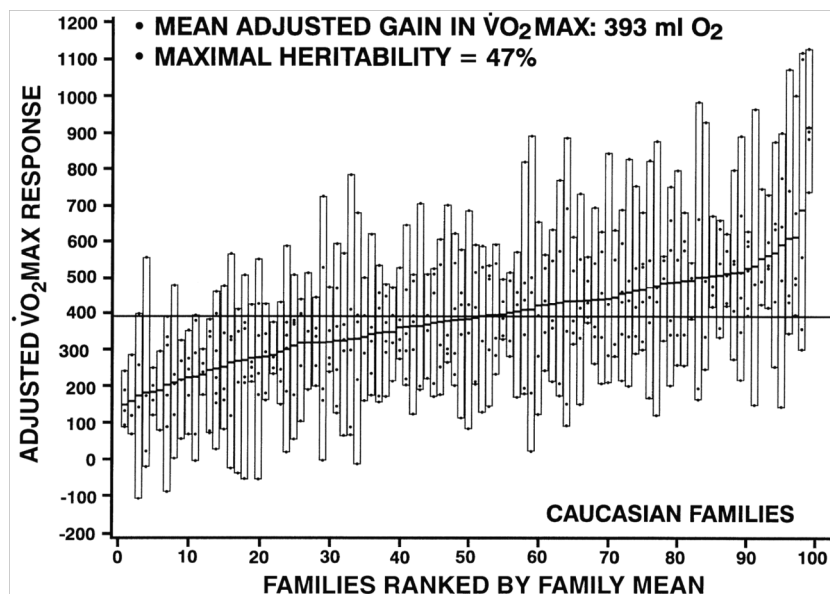


Figure 28.

### Distribution de la réponse du $\dot{V}O_2$ max ajustée pour l'âge et le sexe au sein des familles et entre les familles

Source: Reproduit avec la permission de Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Gagnon, J., Pérusse, L., Leon, A. S., & Rao, D. C. (1999). Familial aggregation of  $\dot{V}O_2$  max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of applied physiology*, 87(3), 1003-1008. Droit d'auteur à *The American Physiological Society*.

Pour mettre en perspective ces propos, des études chez des jumeaux monozygotes et hétérozygotes ont démontré que les facteurs génétiques jouaient un rôle important dans la participation à l'activité physique des adultes (Boomsma et al., 2006; Stubbe et al., 2006). Pour preuve, une étude impliquant plus de 85 000 jumeaux adultes (19 à 40 ans) monozygotes et hétérozygotes issus de sept pays différents a observé que de 48 % à 71 % de la variance du comportement lié à la pratique d'activité physique chez les femmes pouvait être expliquée par des facteurs génétiques, tandis que de 27 % à 67 % expliquait celle des hommes (Stubbe et al., 2006). Tant chez les hommes que chez les femmes, les facteurs environnementaux expliquent les 29 % à 52 % restant chez la femme, et les 33 % à 73 % chez l'homme.

### **2.10.2. Association génétique entre les gènes de la performance et de la santé, et les phénotypes de condition physique**

De nombreux gènes associés à l'activité physique ont été répertoriés dans la littérature issue de la population générale (Loos et al., 2005; Lorentzon, Lorentzon, Lerner, & Nordstrom, 2001; Salmen et al., 2003; Simonen et al., 2003; Stefan et al., 2002; Winnicki et al., 2004). Cet aspect est d'intérêt en oncologie pédiatrique puisque de nombreux patients souffrent de déconditionnement physique, que ce soit pendant leur traitement ou lors de leur réhabilitation. L'identification d'associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de la performance et de la santé serait une avancée majeure en oncologie pédiatrique.

L'équipe de Bray et al. (2009) nous fournit une vue d'ensemble des gènes de la performance humaine et de la santé dans la population générale en santé (**Figure 29 et 30**). Ces gènes sont régulièrement mis à jour (Booth & Vyas, 2001; Bray et al., 2009; Perusse et al., 2013; Perusse et al., 2003; Rankinen et al., 2006; Rankinen et al., 2001, 2002, 2004; Wolfarth et al., 2005; Wolfarth et al., 2014). Il n'existe pas à ce jour de cartographie des gènes de la performance humaine et de la santé en oncologie pédiatrique.

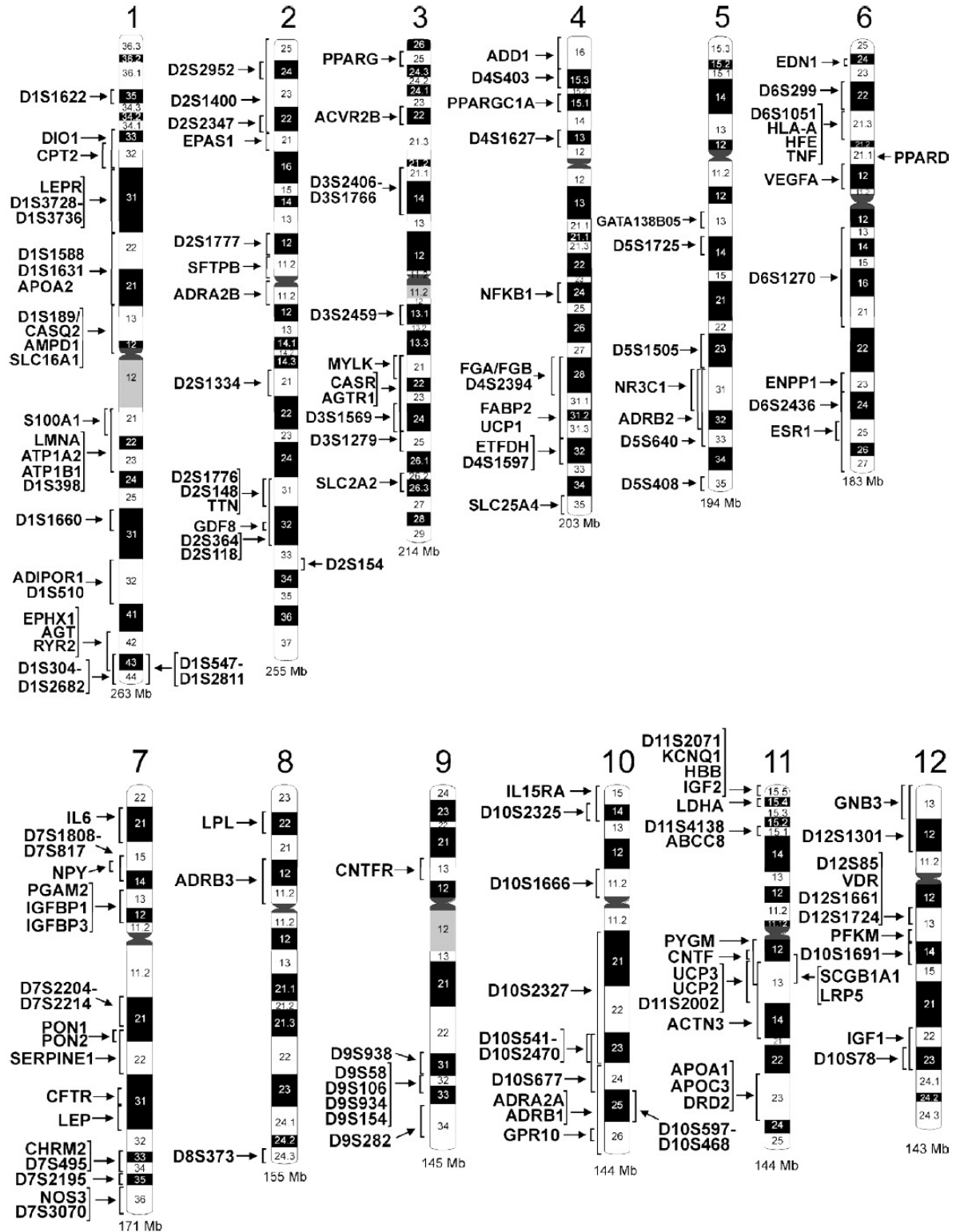
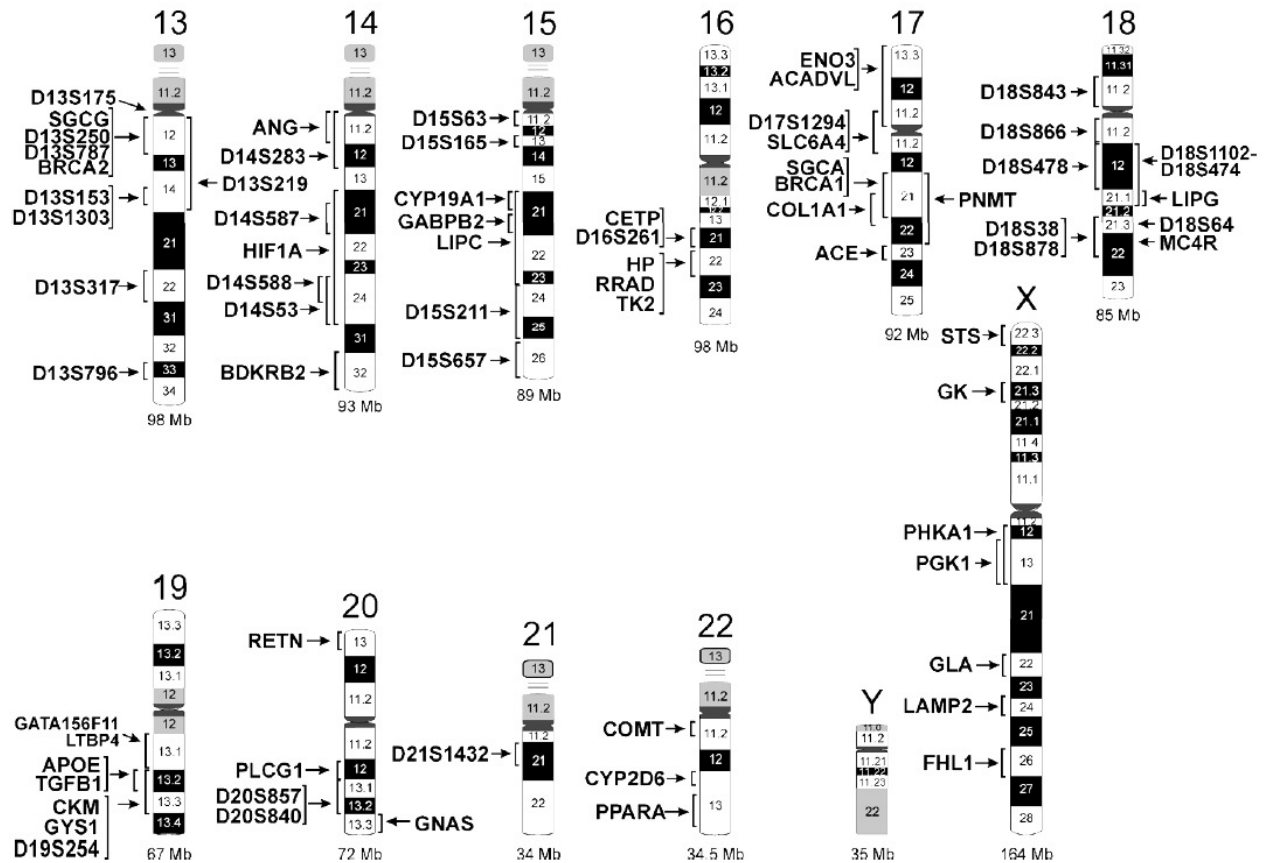


Figure 29. Carte des gènes de la performance humaine et de la santé (2006-2007) : chromosomes 1 à 12



**Figure 30. Carte des gènes de la performance humaine et de la santé (2006-2007) : chromosomes 13 à 22 et chromosomes X et Y**

Source: Reproduit avec la permission de Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Rankinen, T., Roth, S. M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(1), 35-73. Droit d'auteur à *Wolters Kluwer Health, Inc.*

### 2.10.2.1. Principaux gènes impliqués dans la force et la puissance musculaire

En réponse à un entraînement en activité physique, Bray et al. (2009) ont rapporté qu'un certain nombre de variantes génétiques dans le gène ACTN3 (alpha-actinin 3) (exprimé uniquement dans les fibres musculaires de type II) sont associées à des changements dans la force musculaire de participants sains (Norman et al., 2014), ainsi que d'athlètes (Niemi & Majamaa, 2005; Yang et al., 2003). Ce gène n'est pas le seul à être associé à la force musculaire et à la puissance musculaire. Les principaux résultats de recherches publiés révèlent une association entre les gènes ACE (angiotensin-1 converting enzyme) et ACTN3 avec la force musculaire et la puissance musculaire. L'étude de Williams et al. (2005) a testé la force musculaire du quadriceps chez 81 jeunes hommes non entraînés d'origine caucasienne. Les résultats mettent en évidence une association significative entre la force isométrique des quadriceps et le gène ACE. Les auteurs confirment le rôle du gène ACE dans la régulation de la force musculaire (Williams et al., 2005). Toutefois sur ces 81 participants, seuls 54 % (n=44) ont complété le programme de musculation sur 8 semaines.

Une étude menée par Clarkson et al. (2005) s'est intéressée à l'association du gène ACTN3 et la contraction musculaire volontaire du fléchisseur du coude. La force musculaire lors d'un 1-RM était également étudiée avec un programme d'entraînement de 12 semaines. Les résultats présentent une contribution du gène ACTN3 dans la variation génétique liée à la performance et à l'adaptation musculaire (Clarkson, Devaney, et al., 2005). Le gain de force musculaire sur 1-RM était plus important chez les femmes homozygotes portant l'allèle mutant 577X que chez les femmes homozygotes de type *wild type*. Dans la continuité de ses recherches, Clarkson et ses collaborateurs (2005) ont montré les possibles associations du gène ACTN3 et du gène MYLK (myosin light-chain kinase) dans les lésions musculaires à l'effort (Clarkson, Hoffman, et al., 2005).



### **2.10.2.2. Principaux gènes impliqués dans la condition cardiorespiratoire et la pratique d'activité physique**

En réponse à un entraînement en activité physique, il est rapporté qu'un certain nombre de variantes génétiques dans le gène AMPD1 (Adenosine monophosphate deaminase 1) sont associées à l'aptitude cardiorespiratoire de participants sédentaires (Rico-Sanz et al., 2003). Cependant, cela ne semble pas se retrouver chez les athlètes d'endurance. Le gène AMPD1 n'affecte pas de manière significative les performances d'endurance dans la population d'athlète (Rubio et al., 2005). De multiples gènes sont associés à l'aptitude cardiorespiratoire et l'activité physique. Ainsi, ce sont les principaux gènes associés à ces paramètres qui sont présentés ci-dessous.

L'une des études d'association les plus conséquentes a analysé près de 1770 Néerlandais et 978 Américains génotypés sur 470719 marqueurs SNPs (single-nucleotide polymorphism). L'équipe de recherche de De Moor (2009) cherchait à identifier de nouvelles variantes génétiques associées au comportement relié à l'activité physique de loisir. Ils ont observé une association entre des variantes génétiques dans les gènes SGIP1, CYP19A1 et LEPR et le comportement d'activité physique volontaire (De Moor et al., 2009).

Le gène LEPR (leptin receptor) a également été associé à l'aptitude cardiorespiratoire et à la dépense énergétique sur 24 heures (Stefan et al., 2002). Le gène MC4R (melanocortin-4 receptor) est quant à lui associé à la dépense énergétique, en plus d'être associé à la régulation de l'apport alimentaire (Cai et al., 2006; Samama, Rumennik, & Grippo, 2003). Dans une étude chez l'adulte, le gène MC4R a été associé au niveau activité physique quotidienne, indépendamment du sexe, de l'âge et du BMI (Loos et al., 2005). Chez l'enfant, le gène MC4R est associé significativement avec la pratique d'activité physique quotidienne (Cai et al., 2006).

Plusieurs gènes sont associés à la pratique d'activité physique. Le gène CASR (Calcium-sensing receptor) qui est un récepteur de détection du calcium est significativement associé aux heures hebdomadaires consacrées à la pratique d'activités physiques (Lorentzon et al., 2001). Le gène CYP19 (Aromatase) a été associé à la pratique d'activité physique (Salmen et al., 2003), ainsi que le gène DRD2 (Dopamine receptor D2) (Simonen et al., 2003). Toutefois, l'association du gène DRD2 avec la pratique d'activité physique n'est observée que chez les femmes ayant déclaré une ascendance européenne (Simonen et al., 2003). Le gène ACE, associé à la régulation de la force musculaire (Williams et al., 2005) est également associé à la durée d'activité physique de loisir (Winnicki et al., 2004).

### **2.10.3. Importance des études d'associations génétiques en oncologie**

De moins en moins d'études d'associations génétiques ont été publiées au cours des dernières années dans la population générale (Sarzynski et al., 2016). Toutefois, il existe un besoin quant à la découverte des gènes associés aux phénotypes de la condition physique ou de l'activité physique, notamment en oncologie. Une meilleure compréhension de ces paramètres physiologiques et génétiques permettrait d'éclairer les politiques de santé publique en matière d'activité physique, de contrôle et de traitement de nombreuses maladies liées à l'inactivité physique (Lin, Eaton, Manson, & Liu, 2017).

Cette revue de littérature sur l'activité physique en oncologie répond à de nombreuses questions sur le déconditionnement physique des patients. De nombreux paramètres physiologiques, métaboliques, cardiologiques et génétiques méritent d'être explorés pour apporter des réponses à ces patients et leur famille. Tout porte à croire qu'il n'est jamais trop tard pour être physiquement actif, même après un cancer. Les paramètres psychologiques sont tout aussi importants que les paramètres physiologiques en oncologie pédiatrique et méritent une attention particulière dans le cadre de cette thèse.

### **3. La psychologie en oncologie pédiatrique**

La prise en charge et le suivi psychologique des patients atteints de cancer pédiatrique sont tout aussi importants que l'implémentation et la prise en charge des patients en activité physique. La psychologie en oncologie pédiatrique, plus communément appelée la psycho-oncologie, cherche à intégrer la dimension psychosociale aux soins dispensés aux patients atteints de cancer, et ce à chacun des temps de leur prise en charge, quelle que soit l'issue de la maladie (Société Française de Psycho-Oncologie, 2018). Les interventions d'ordre psychologique sont parmi les thérapies non traditionnelles les plus populaires en Amérique du Nord (Newell, Sanson-Fisher, & Savolainen, 2002). Il est établi depuis les années 1990 que les patients atteints de cancer fondent beaucoup d'espoir dans ces thérapies. L'une des premières études à ce sujet a rapporté que près de 25 % des patients espéraient que l'intervention d'ordre psychologique (c.-à-d., psychothérapie, relaxation, méditation) allait guérir leur cancer (Miller et al., 1998). Dans cette même étude, 75 % à 100 % des patients s'attendaient à ce que cela les aide à mieux contrôler les effets secondaires liés aux traitements qu'ils recevaient (Miller et al., 1998).

En oncologie pédiatrique, de nombreux enfants atteints de cancer souffrent des effets secondaires de leur traitement. Ceci est également applicable aux survivants de cancer pédiatrique qui continuent de souffrir, à long terme, de ces effets indésirables. Ainsi, plus de 45 % des survivants de cancer pédiatrique rapportent être atteints, plusieurs années après la fin de leur traitement, d'effets indésirables ayant un impact direct sur leur état de santé (Hudson et al., 2003). Ces effets, considérés comme étant des effets secondaires à long terme, sont observés tant au niveau physiologique (tel que décrit dans la section 2. L'activité physique en oncologie pédiatrique) qu'au niveau psychologique.

Chez les patients atteints de cancer, il est malheureusement commun que des patients soient diagnostiqués avec de la dépression (~25 %) (Wellisch & Lindberg, 2001), de l'anxiété (~40 %) (Lindberg & Wellisch, 2001) ou encore du stress post-traumatique (Cordova, Cunningham, Carlson, & Andrykowski, 2001). À long terme, il apparaît que l'ensemble de ces troubles psychologiques sont une conséquence directe du cancer et des traitements. Ces patients à haut risque doivent être pris en charge dès que possible afin d'améliorer leur état de santé. Ceci est d'autant plus important dans le processus de soins que la dépression a un impact direct sur le bien-être des patients et peut entraîner dans certains cas de la détresse psychologique à plus long terme (Wellisch & Lindberg, 2001). La dépression qui contribue à réduire la qualité de vie (Nightingale et al., 2011) compromet les résultats thérapeutiques des patients en oncologie pédiatrique. De plus, la diminution de la qualité de vie par l'augmentation des symptômes dépressifs est associée à des taux plus élevés de mortalité dans le cancer (Pinquart & Duberstein, 2010).

En oncologie pédiatrique, les enfants qui ont survécu à leur cancer ont des scores de qualité de vie significativement inférieurs dans tous les domaines (sauf en ce qui concerne le fonctionnement scolaire) (Ryerson et al., 2016), comparativement à un groupe d'enfants sains (Varni, Burwinkle, Seid, & Skarr, 2003). En ce sens, les interventions d'ordre psychologique existent pour aider et accompagner les patients atteints de cancer à réduire leurs symptômes liés aux traitements. Cette démarche contribue à améliorer leurs paramètres émotionnels, leur capacité d'adaptation, leur satisfaction à l'égard des soins, leur santé physique, leur adaptation fonctionnelle et surtout à améliorer leur qualité de vie (Meyer & Mark, 1995; Rimer, Keintz, & Glassman, 1985; Wallace, 1997). Étudier les paramètres psychologiques au sein de cette population semble essentiel, d'autant plus qu'il est rapporté que la mise en œuvre d'un suivi psychologique a un impact significatif sur la guérison et les effets secondaires liés aux traitements des patients atteints de cancer (Classen et al., 2001).

### 3.1. La qualité de vie en oncologie

La qualité de vie en oncologie pédiatrique est l'un des paramètres les plus importants sur lequel les professionnels de la santé souhaitent agir. Tant les interventions d'ordre psychologique que les interventions en activité physique aident à améliorer ce paramètre (Braam et al., 2018). La qualité de vie d'un patient atteint de cancer pédiatrique est un concept complexe, multidimensionnel et subjectif dont la perception ne peut être exprimée que par le patient lui-même. La qualité de vie est définie, selon l'OMS (1994), comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement. Elle représente d'une certaine manière une évolution de la définition de la santé proposée en 1946 par l'OMS. Les chercheurs s'interrogent toujours à savoir s'il existe une qualité de vie minimale et optimale (McAll, 2008).

La qualité de vie est un concept multidimensionnel et se structure selon quatre dimensions principales (Leplège, 1999; Rejeski & Mihalko, 2001).

1. L'état physique qui définit l'autonomie et les capacités physiques du patient;
2. Les sensations somatiques qui définissent les symptômes, les conséquences des traumatismes ou des procédures thérapeutiques, ainsi que les douleurs du patient ;
3. L'état psychologique qui définit l'émotivité, l'anxiété et la dépression du patient ;
4. Le statut psychosocial qui définit les relations sociales et le rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel du patient.

Il existe un consensus selon lequel la qualité de vie est composée de multiples dimensions du bien-être, comprenant les dimensions physiques, fonctionnelles, cognitives, émotionnelles, sociales et spirituelles (Farquhar, 1995). Le cancer et les traitements qui lui sont associés peuvent entraîner une réduction de nombreux paramètres liés à la qualité de vie. Certaines des séquelles émotionnelles et sociales comprennent la diminution de l'estime de soi, la perte du sentiment de contrôle, l'isolement social, ainsi que la dépression et l'anxiété (Courneya, 2001). La dépression et l'anxiété ont été associées à une réduction de la survie à la suite de traitements contre le cancer (Kadan-Lottick, Vanderwerker, Block, Zhang, & Prigerson, 2005). Dans une étude impliquant 41 275 hommes dont 1 894 étaient atteints de dépression après un diagnostic de cancer, une réduction de la survie de l'ordre de 25 %, comparativement au groupe d'hommes non atteints de dépression a été observée (Prasad et al., 2014). Il existe donc un intérêt important en oncologie pédiatrique de mesurer la qualité de vie des patients pour leur offrir le meilleur processus de soins.

Ainsi, la qualité de vie se réfère à l'impact que peut avoir la maladie et les traitements qui lui incombent sur le bien-être du patient (Ferrans & Hacker, 2000). Dans le but de réduire les effets négatifs liés aux traitements et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer pédiatrique, il est essentiel de proposer à chacun une prise en charge adaptée à ses besoins. Pour cela, on peut évaluer la qualité de vie de manière précise et fiable par des questionnaires validés sur les principes psychométriques.

### 3.1.1. Les différentes mesures de la qualité de vie

Au cours des dernières années, de plus en plus de patients atteints de cancer ont souhaité que leur qualité de vie soit prise en charge. Jusqu'alors, les questionnaires mesurant la qualité de vie des patients étaient principalement utilisés en recherche et non dans un contexte clinique. Les progrès liés à la recherche et à la médecine ont permis d'intégrer l'approche qualitative de la qualité de vie dans les soins prodigués au patient atteint de cancer. L'évolution de ce concept permet aujourd'hui d'avoir un grand nombre de questionnaires développés spécifiquement pour des pathologies ciblées.

Il apparaît néanmoins qu'un grand nombre d'outils pour l'évaluation de la qualité de vie sont des questionnaires génériques pouvant s'avérer non pertinents pour certains patients atteints de cancer (Trudel, Leduc, & Dumont, 2012). En effet, les mesures génériques sont déterminées par les chercheurs dans un contexte très particulier. De ce fait, la mesure de la qualité de vie n'est pas individualisée au patient et ne représente pas son point de vue subjectif (Dijkers, 1999). Il est admis que pour optimiser les soins du patient, le médecin doit essayer de se mettre à la place de son patient. Ainsi, les mesures de qualité de vie sont construites à partir des réponses des patients aux questionnaires, puis validées selon des méthodes psychométriques fiables et robustes auprès de la population cible. Toutefois, la plupart de ces questionnaires génériques forcent le patient à se rapprocher des préoccupations des médecins et des chercheurs et non de sa propre réalité. En ce sens, des entretiens cliniques ou encore des approches qualitatives sont régulièrement utilisés en complément des questionnaires génériques d'évaluation de la qualité de vie (Paillé & Mucchielli, 2016).

L'évolution de la recherche en psychologie permet de proposer aux patients différentes mesures de la qualité de vie. Parmi elles, on retrouve les entretiens psychologiques, les questionnaires génériques ou les questionnaires spécifiques. En rappel, la mesure de la qualité de vie permet « d'évaluer les aspects positifs et négatifs d'un traitement, l'efficacité et la qualité des soins, de montrer en quoi une

maladie spécifique porte atteinte au bien-être subjectif, de mieux comprendre comment les personnes concernées évaluent leur santé à un moment donné et dans un contexte précis, et de circonscrire les problèmes spécifiques liés à la santé ou à des aspects psychosociaux d'un cas afin de mieux orienter les soins » (Bénony, 2001; Ninot, 2014).

- Les entretiens psychologiques permettent une évaluation globale des aspects multidisciplinaires de la qualité de vie.
- Les questionnaires génériques sont construits à partir de questionnaires validés auprès de la population générale, saine ou malade. Ils permettent de mesurer la qualité de vie des patients, quelle que soit leur pathologie.
- Les questionnaires spécifiques permettent de mesurer la qualité de vie d'une population spécifique tant chez l'adulte, que chez l'enfant atteint de cancer par exemple. Ces questionnaires sont plus sensibles que les questionnaires génériques, mais ne permettent pas de comparaison avec d'autres pathologies ni avec une population en santé, car spécifique.

#### **3.1.1.1. Questionnaires génériques de la qualité de vie**

Les premiers questionnaires génériques pour mesurer la qualité de vie des patients ont été développés au milieu des années 1970 (Brook et al., 1979; Gilson et al., 1975; Kaplan, Bush, & Berry, 1976). Ces questionnaires de qualité de vie évaluaient les différents aspects de la qualité de vie (c.-à-d., psychologiques, sociaux et physiques). Ils permettaient notamment d'assurer un suivi spécialisé de la qualité de vie des patients et de quantifier la santé de ces derniers (c.-à-d., souffrance perçue, impact de la maladie, fonctionnement physique, satisfaction de la vie). Parmi eux, on retrouve le *36-item Short Form Health Survey*, plus connu sous le nom de *SF-36* (Ware & Sherbourne, 1992), ainsi que ses déclinaisons telles que le *SF-12* et le *SF-8* qui sont encore, à ce jour, très utilisées en recherche et en milieu hospitalier. Nous pouvons également citer le *World Health Organization Quality of Life Assessment* (World Health Organization quality of life



Group, 1994) qui a été développé dans le but de proposer une évaluation de la qualité de vie.

Le *SF-36* est le questionnaire le plus utilisé dans le monde qui permet d'obtenir le score composite physique (PCS) et le score composite mental (MCS) du patient (Ware & Sherbourne, 1992). Il comprend trente-six questions qui s'articulent autour de huit dimensions : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur physique, la vie relationnelle, la santé psychique, les limitations dues à l'état psychologique, la vitalité et la santé perçue. Le *SF-36* a également été validé auprès de diverses populations atteintes de différentes pathologies (c.-à-d., tumeurs cérébrales, diabètes, maladies cardiovasculaires) (Bunevicius, 2017; Failde & Ramos, 2000; Huang et al., 2008).

Le *World Health Organization Quality of Life Assessment* permet de comparer différentes maladies entre elles en fonction du contexte et du moment de l'évaluation (Leplège, Réveillère, Ecosse, Caria, & Rivière, 2000). Composé de cent questions explorant six dimensions (santé psychique, santé physique, niveau d'autonomie, relations sociales, environnement et spiritualité), le *World Health Organization Quality of Life Assessment* a été développé à partir de la définition de la qualité de vie par l'OMS. L'une des particularités de ce questionnaire est qu'il est générique. Il peut être administré à des personnes en bonne santé, comme à des personnes souffrant d'un problème de santé, tel que le cancer (McHorney, Ware Jr, Lu, & Sherbourne, 1994; McHorney, Ware Jr, & Raczek, 1993).

### **3.1.1.2. Questionnaires génériques de la qualité de vie destinés aux enfants et de leurs parents**

Les questionnaires génériques visant à mesurer la qualité de vie étaient principalement validés pour une population d'adulte jusqu'à la fin des années 1990. Varni et ses collaborateurs ont développé en 1999 (Varni, Seid, & Rode, 1999) un questionnaire générique de mesure de la qualité de vie pour les enfants et leurs parents. Le *Pediatric Quality of Life (PedsQL)* permet de mesurer

les dimensions fondamentales de la santé telles que définies par l'OMS (Varni, Limbers, & Burwinkle, 2007). Le PedsQL s'articule autour de quatre dimensions qui sont le fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire de la personne. Le PedsQL a la particularité de pouvoir également être un questionnaire spécifique de mesure de la qualité de vie liée à la santé (Varni et al., 1998; Varni et al., 1999; Varni et al., 1999). Des modules spécifiques de mesure de la qualité de vie, selon la pathologie, ont été créés à partir de la version originale du PedsQL générique. Parmi eux, on retrouve des modules sur le diabète, la dystrophie musculaire de Duchenne, les symptômes gastro-intestinaux, la douleur, la transplantation de cellules souches et le cancer. En oncologie pédiatrique, ce sont les modules du cancer (Varni, Burwinkle, Katz, Meeske, & Dickinson, 2002) et des tumeurs cérébrales (Palmer, Meeske, Katz, Burwinkle, & Varni, 2007) qui sont les plus utilisés. Ils permettent d'obtenir un score de la santé psychosociale de l'enfant, ainsi qu'un score de santé physique.

Ces questionnaires, issus de la version originale du PedsQL générique, sont également adaptés à l'âge du patient (Varni et al., 1999). Tous les enfants atteints de cancer (scolarisés ou non) et qui sont âgés de 5 ans à 18 ans peuvent répondre au PedsQL spécifique à leur maladie. Les parents sont aussi impliqués dans le processus d'évaluation puisqu'une évaluation de leur perception de la qualité de vie de leur enfant (âgé de 2 ans à 18 ans) est possible. Cette démarche, enfant – parents, permet aux chercheurs et aux psychologues de comparer les scores de qualité de vie des enfants à ceux des parents. Par définition, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

### 3.1.1.3. Questionnaires spécifiques de la qualité de vie en oncologie

Mesurer la qualité de vie spécifique aux patients atteints de cancer est complexe, car chaque cancer est différent d'un patient à l'autre. Le concept de qualité de vie en oncologie fait référence à l'impact de la maladie et des traitements sur le bien-être du patient (Estwing-Ferrans, 2005).

La première mesure de la qualité de vie en oncologie a été développée par Karnofsky (1949) pour les patients atteints du cancer du poumon et qui suivaient un traitement en chimiothérapie. L'aspect fonctionnel était alors le seul aspect de la qualité de vie mesuré au sein de cette échelle appelée « *Karnofsky Scale of Performance Status* ». En 1981, Spitzer et ses collaborateurs ont créé une mesure spécifique de qualité de vie pour les personnes atteintes de cancer. Cet index, appelé « *Quality of Life Index* », faisait appel à la participation du médecin traitant et du patient pour comprendre les difficultés vécues par ce dernier (Spitzer et al., 1981). Le *Quality of Life Index* permettait au médecin d'évaluer les domaines de la santé, de l'activité du patient, de la vie quotidienne, des perspectives et du soutien (W. Spitzer et al., 1981).

Par la suite, en 1987, la première version de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)*, plus connu sous le nom d'EORTC QLQ-C30, a été développée (Fayers & Bottomley, 2002). L'EORTC QLQ-C30 questionnaire a été développé pour être multidimensionnel, multiculturel et spécifique au cancer. Au cours de cette même année, le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)* a été développé pour mesurer la qualité de vie auprès des patients atteints de cancer (Webster, Cella, & Yost, 2003), au même titre que le *Mental Adjustment to Cancer scale (MAC)* (Greer, Morris, & Pettingale, 1979; Greer & Watson, 1987). Le MAC a été développé pour pouvoir quantifier, chez les patients atteints de cancer, l'impuissance et le désespoir, l'esprit combatif, les préoccupations

anxieuses, le fatalisme et l'évitement. Greer et Watson ont construit le *MAC* autour de cinq dimensions principales (Greer & Watson, 1987; Watson et al., 1988) :

1. Le déni : représente le rejet du diagnostic par le patient, ainsi que la minimisation de la gravité liée à la situation;
2. L'esprit combatif : reflète l'optimisme du patient, le combat qu'il mène contre la maladie et la recherche d'informations;
3. L'acceptation stoïque : symbolise les patients qui ne sont pas à la recherche d'information complémentaire sur leur maladie, autre que celles fournies par les médecins et qui continuent de vivre leur vie en ignorant leur cancer;
4. L'impuissance et le désespoir : incarne les patients qui perdent espoir en l'avenir et qui ont le sentiment d'être perdus;
5. Les préoccupations anxieuses : représentent les patients qui sont inquiets pour leur avenir.

### **3.1.2. L'importance de la mesure de la qualité de vie dans la prise en charge**

La qualité de vie dans la prise en charge du patient constitue un paramètre très important qui ne doit pas être négligé par les médecins. Il est important de mesurer la qualité de vie des patients tout au long de leur maladie afin de suivre l'évolution de leur qualité de vie et de leur proposer une prise en charge optimale. L'objectif fondamental du processus de soins en oncologie n'est plus seulement de guérir le patient, mais de lui permettre aussi de retrouver une bonne capacité fonctionnelle, une autonomie et surtout une bonne qualité de vie (Bredart & Dolbeault, 2005; Rodary, Leplège, & Hill, 1998). En ce sens, il est important de prendre en considération ce paramètre et d'agir sur la qualité de vie des patients dès le diagnostic du cancer. La pratique d'activité physique est reconnue comme étant une stratégie efficace pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

### **3.2. Bienfaits de l'activité physique sur les dimensions psycho-sociales en oncologie**

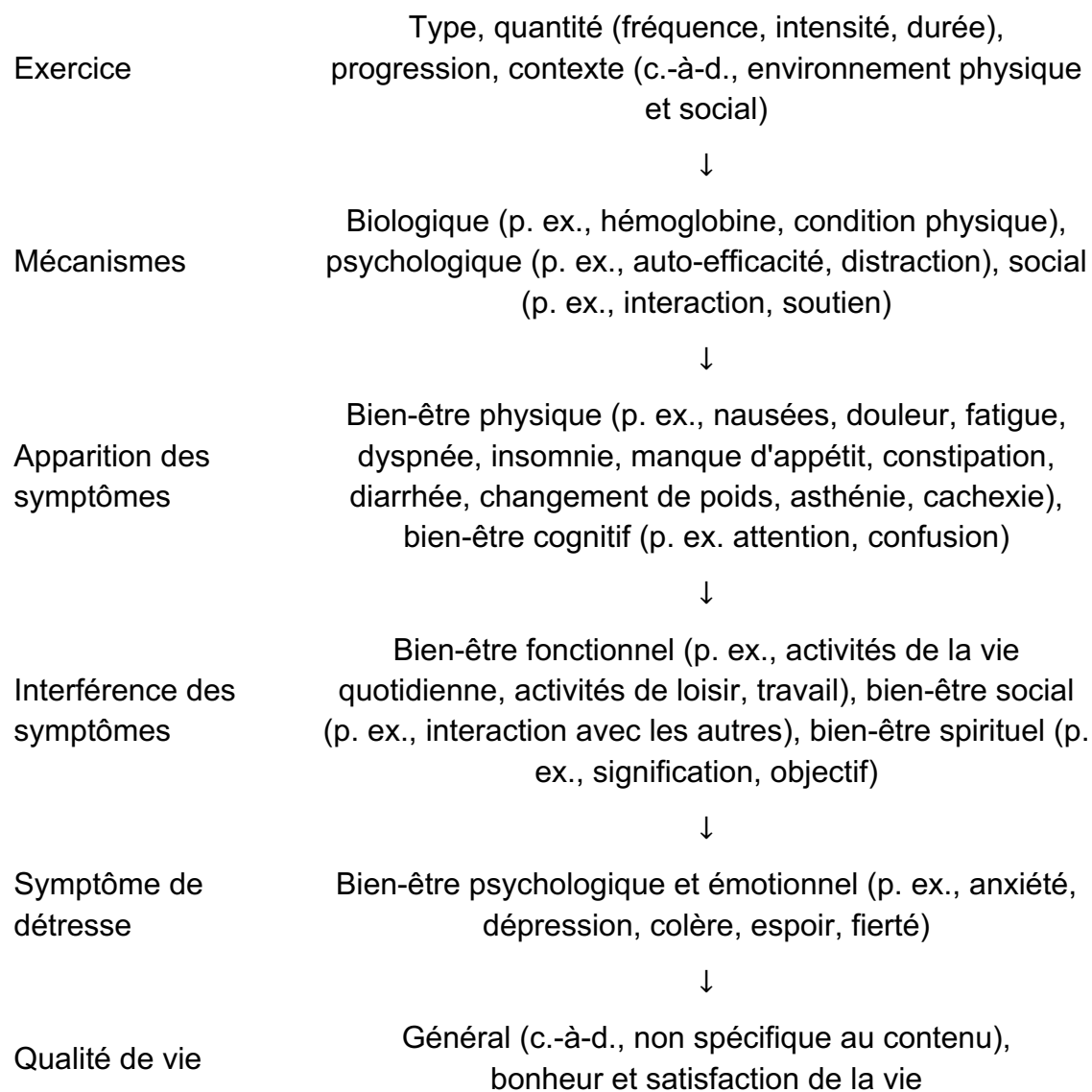
De récentes études ont observé que le diagnostic de cancer chez le patient venait interrompre la participation physique et sociale de ces derniers aux activités de la vie quotidienne dont la pratique d'activité physique fait partie (Gotte, Taraks, & Boos, 2014). Cependant, l'activité physique pratiquée sur une base régulière permet aux patients atteints de cancer d'améliorer leur qualité de vie. Il a été démontré que combinée à des programmes de relaxation et de pleine conscience, l'activité physique pouvait notamment soulager l'anxiété des patients (Craft & Perna, 2004; Nahleh, Sivasubramaniam, Dhaliwal, Sundarajan, & Komrokji, 2008).

Il est prouvé que les effets de l'activité physique sur la santé psychologique des patients atteints de cancer sont plus importants lorsqu'elle est pratiquée en groupe. En effet, l'activité physique vient favoriser dans ce contexte l'aspect social des patients et leur cohésion. Il a été observé que l'activité physique pratiquée de façon régulière permettait, en plus de réduire l'anxiété, de réduire la dépression et la détresse psychologique au sein de cette population à haut risque (Josefsson, Lindwall, & Archer, 2014; Krogh, Nordentoft, Sterne, & Lawlor, 2011; Lawlor & Hopker, 2001; Schutte, Bartels, & de Geus, 2014; Stathopoulou, Powers, Berry, Smits, & Otto, 2006; Thorsen, Courneya, Stevinson, & Fossa, 2008). Les activités physiques dites de plein air, qui favorisent l'exposition à la lumière naturelle, ont été associées à une réduction des troubles dépressifs au sein d'une population souffrant de troubles saisonniers (Lam et al., 2016). Toutefois, peu d'études à ce jour ont utilisé les activités de plein air en oncologie pédiatrique pour la seule et bonne raison qu'exposer le patient à un environnement qui n'est pas contrôlé constitue un risque trop élevé pour son système immunitaire qui est déjà affaibli par son cancer.

La promotion des saines habitudes de vie prend une place très importante en oncologie (Courneya, 2001). En effet, la promotion de l'activité physique en oncologie peut venir influencer positivement la qualité de vie des patients que ce soit pendant ou après les traitements contre le cancer. Les données issues d'essais randomisés suggèrent que l'activité physique pendant les traitements chimiothérapeutiques est faisable et surtout bénéfique. Dans ces mêmes études, il a été démontré que l'activité physique permettait de diminuer la détresse émotionnelle et d'améliorer la qualité de vie des patients, comparativement à des patients qui ne participaient pas au programme d'activité physique (Campbell, Mutrie, White, McGuire, & Kearney, 2005; Dimeo, Stieglitz, Novelli-Fischer, Fetscher, & Keul, 1999; Segal et al., 2001).

Ces programmes d'activité physique, principalement de type aérobie, sont composés d'activité physique sur vélo stationnaire à raison de 30 à 45 minutes par jour (Chamorro-Vina et al., 2017). Le yoga (Agarwal & Maroko-Afek, 2018; Diorio et al., 2016; Thygeson, Hooke, Clapsaddle, Robbins, & Moquist, 2010) ou encore les arts martiaux (Bluth, Thomas, Cohen, Bluth, & Goldberg, 2016) ont été également utilisés dans les dernières années permettant d'intégrer des activités physiques plus ludiques chez les enfants atteints de cancer. Les progrès technologiques permettent de proposer de nouveaux types d'activité physique en oncologie pédiatrique. Les jeux vidéo actifs sont ainsi utilisés chez les enfants (≈45 minutes par session) (Platschek et al., 2017). Ces différentes activités physiques contribuent à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer pédiatrique et à stimuler leur plaisir (Agarwal & Maroko-Afek, 2018).

Courneya (2001) propose un modèle organisationnel simplifié sur la façon dont l'activité physique pourrait améliorer la qualité de vie au cours des traitements contre le cancer (**Figure 31**).



**Figure 31. Modèle de Courneya (2001) sur l'activité physique et la qualité de vie pendant les traitements contre le cancer**

Source: Reproduit avec la permission de Courneya (2001). Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 29(2), 60-64. Droit d'auteur à *Wolters Kluwer Health, Inc.*

À la lumière du modèle de Courneya (2001), l'activité physique semble pouvoir modifier de nombreux mécanismes biopsychosociaux. L'amélioration de ces mécanismes, tels que la condition physique, l'auto-efficacité et l'interaction sociale permettrait d'atténuer ou de prévenir les symptômes associés au cancer et à ses traitements. L'amélioration de la fatigue, de l'insomnie et des douleurs, comme décrite par Courneya (2001) atténuerait l'incapacité des patients atteints de cancer à effectuer des activités de la vie quotidienne. Ceci ayant pour conséquence d'améliorer les principaux paramètres psychologiques reliés au cancer que sont l'anxiété et la dépression.

### **3.3. Les barrières à l'adhésion et à la pratique d'activité physique**

Il a été démontré dans de nombreuses études que l'activité physique augmentait la qualité de vie des patients atteints de cancer, ainsi que les paramètres fonctionnels durant ou immédiatement après les traitements (Dimeo, 2002; Knols et al., 2005). La combinaison de l'activité physique et de l'intervention psychologique montre des effets similaires, voire inférieurs à une seule modalité (c.-à-d., activité physique ou intervention psychologique) (Mustian et al., 2017). La combinaison de l'activité physique et des interventions psychologiques pourrait s'avérer contre-productive en raison des contraintes de temps ou de la complexité de la tâche. Ceci ayant pour conséquence de réduire l'adhésion des patients au sein des deux interventions (Mustian et al., 2017). Le contenu psychologique serait alors insuffisant et la prescription d'activité physique trop faible. Néanmoins, il est rapporté que ces combinaisons pourraient être synergiques, permettant d'apporter aux patients une motivation supplémentaire, notamment chez les survivants. L'activité physique seule, comparativement à une prise en charge psychologique, semble être le traitement le plus efficace et a été démontrée comme ayant des effets significativement plus élevés sur la fatigue liée au cancer par exemple, que les autres interventions (Mustian et al., 2017). Ces résultats sont surtout observés durant les traitements primaires (Mustian et al., 2017; Smith et al., 2017).



De nombreux patients, dont les survivants de cancer pédiatrique, sont parfois incapables de maintenir une activité physique quotidienne régulière (Bennett, Lyons, Winters-Stone, Nail, & Scherer, 2007). Ce sont près de 46 % des patients en traitements qui se disent être « tout simplement trop fatigué » pour pratiquer une activité physique et près de 22 % dont la « douleur les empêche d'être actif » (Ross et al., 2018).

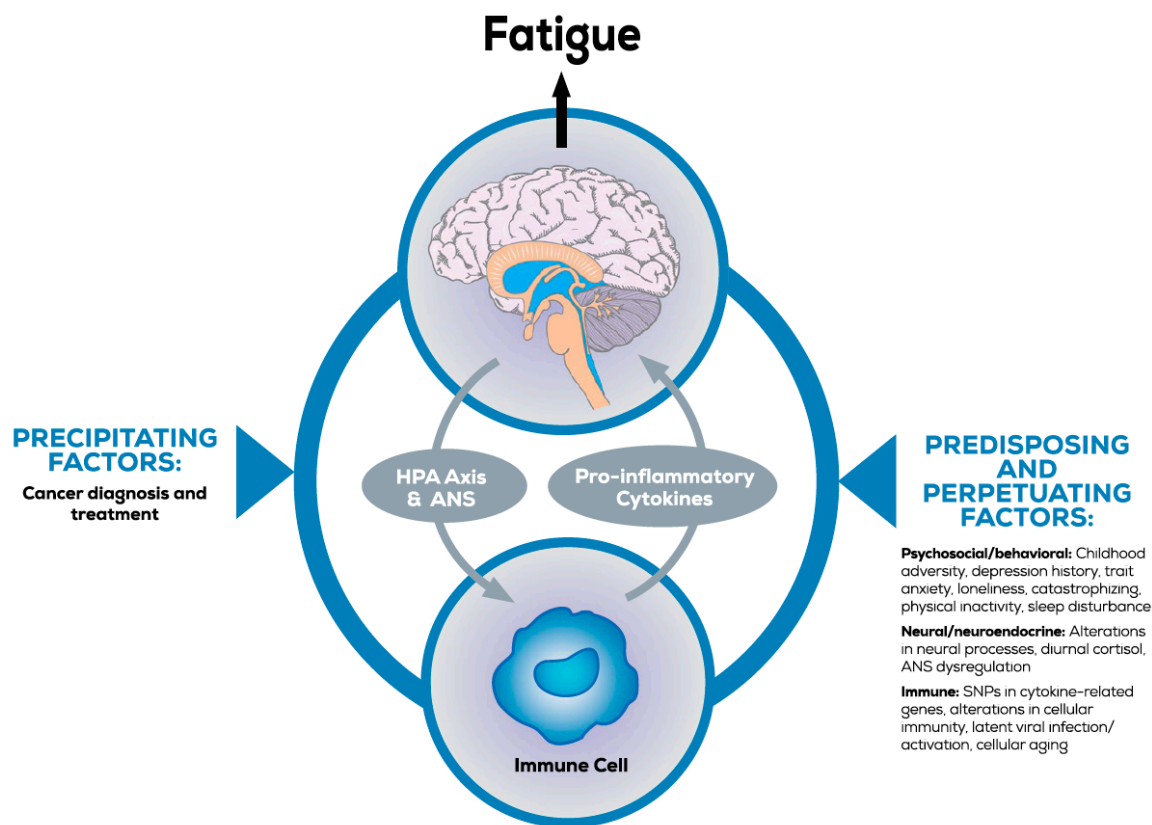
### **3.3.1. La fatigue liée au cancer comme barrière à l'adhésion et à la pratique de l'activité physique**

La fatigue liée au cancer (*Cancer-related fatigue (CRF)*) est un symptôme commun et multifactoriel, défini comme une persistance, un sentiment subjectif de fatigue lié au cancer ou qui peut être expliqué par le traitement du cancer qui interfère avec le fonctionnement habituel (Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson, & Mock, 2003). La fatigue est un symptôme important du cancer dont la prévalence dépend du domaine de fatigue qui est mesuré (Barsevick et al., 2013). Chez les enfants atteints de cancer, la fatigue affecte entre 50 % et 93 % des patients (Baggott et al., 2010; Chang, Mu, Jou, Wong, & Chen, 2013; Collins et al., 2000; Walker, Gedaly-Duff, Miaskowski, & Nail, 2010).

La fatigue due au cancer peut être multifactorielle. Selon Khalid et al. (2007) et Yennurajalingam, Palmer, Zhang, Poulter, and Bruera (2008), la fatigue est associée aux facteurs psychosociaux (c.-à-d., dépression clinique, anxiété), d'exacerbation des symptômes (c.-à-d., douleur chronique) et aux effets secondaires liés aux traitements. En effet, la fatigue pendant et après les traitements peut avoir un impact négatif sur le bien-être psychosocial des patients (Huang & Ness, 2011). Dans l'étude de Kuhnt et al. (2009), il a été montré, chez 646 survivants du cancer, que la fatigue était significativement associée aux symptômes dépressifs, à l'anxiété, aux troubles du sommeil, à l'adaptation à la maladie, la douleur, la dyspnée, à l'âge, au manque de soutien social et au sexe. Certains de ces facteurs peuvent facilement expliquer la fatigue du patient (Khalid et al., 2007; Yennurajalingam et al., 2008).

La fatigue réduit la capacité des patients à compléter leur traitement, diminuant ainsi leur chance de survie (Curt et al., 2000; Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007). La fatigue est considérée comme étant l'un des effets indésirables les plus fréquents et surtout les plus invalidants pendant et après le traitement (Henry et al., 2008; Hofman et al., 2007; Kuhnt et al., 2009; Patrick et al., 2003; Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002). À long terme, il est observé que 36 % des survivants de cancer souffrent de fatigue modérée et 12 % souffrent de fatigue sévère (Kuhnt et al., 2009). Les recherches en oncologie pédiatrique sont limitées et demandent à être explorées davantage pour mieux comprendre la complexité de ce symptôme chez les enfants atteints de cancer. Ceci est principalement dû au fait que la fatigue est un sentiment subjectif difficile à étudier dans cette jeune population.

Des chercheurs ont établi qu'il existait trois principaux domaines (physique, émotionnel et cognitif) qui pouvaient jouer un rôle dans la fatigue liée au cancer en oncologie pédiatrique (McCabe, 2009; Tomlinson et al., 2013). Des travaux suggèrent que le cancer et ses traitements aggravent les modifications du processus immunitaire, neuroendocrinien et neuronal qui sont associées à la fatigue liée au cancer (Bower, 2019) (**Figure 32**). Chez des survivants de cancer pédiatrique, il a été observé que la prévalence de la fatigue liée au cancer pouvait être trois fois supérieure à celle d'une population en santé (Johannsdottir et al., 2012). La fatigue liée au cancer est augmentée avec le déconditionnement physique des patients. Cette fatigue est exacerbée par l'alitement prolongé des patients ayant pour conséquence de diminuer de manière significative la masse musculaire et la force musculaire de ces derniers (Convertino, Bloomfield, & Greenleaf, 1997). La fatigue liée au cancer est une conséquence importante du cancer et de ses traitements. Elle nécessite une attention toute particulière de la part des cliniciens, patients, familles et chercheurs. Des études ont été menées pour soulager la fatigue liée au cancer des patients en oncologie.



**Figure 32. Voies et facteurs clés susceptibles d’influencer la fatigue liée au cancer sur la base d’un modèle bio comportemental.**

Source: Reproduit avec la permission de Bower, J. E. (2019). The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer*, 125(3), 353-364. Droit d’auteur à *John Wiley and Sons*.

### 3.3.1.1. Mesure et évaluation de la fatigue liée au cancer

Il existe de nombreux outils pour mesurer et évaluer la fatigue liée au cancer des patients : des mesures unidimensionnelles (c.-à-d., échelle de fatigue visuelle analogique) et des mesures multidimensionnelles de la fatigue pour les patients atteints de cancer (Jacobsen, 2004; Jean-Pierre et al., 2007; Tazi & Errihani, 2011).

La revue de littérature de Tomlinson et al. (2013) renseigne sur les instruments utilisés pour mesurer la fatigue liée au cancer chez les enfants et les adolescents. Ils résument également les propriétés psychométriques des instruments les plus couramment utilisés pour mesurer la fatigue chez les enfants et les adolescents atteints de cancer. Il apparaît que ce sont les questionnaires suivants qui sont les plus utilisés en oncologie pédiatrique : *Fatigue Scale-Child/Fatigue Scale-Adolescent and the proxy report versions for parents and staff*, ainsi que le *PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale*.

Il est important en oncologie pédiatrique d'utiliser l'instrument le plus adapté à la mesure et l'évaluation que l'on veut faire de la fatigue liée au cancer du patient. Les cliniciens et les chercheurs doivent prendre en considération la durée de passation, l'évolution temporelle, les facteurs d'exacerbation et de soulagement, sans oublier de prendre en considération les conditions médicales et psychosociales des patients (**Tableau 7**).

Certaines des mesures multidimensionnelles tiennent pour acquis que les patients éprouvent déjà de la fatigue, tandis que d'autres mesures peuvent être utilisées avec des patients qui souffrent ou non de fatigue (*Fatigue Symptom Inventory, Brief Fatigue Inventory*). Également, certaines mesures ne couvrent pas les mêmes périodes d'évaluation. Par exemple, le *Fatigue Symptom Inventory* évalue la fatigue sur la dernière semaine et le *Brief Fatigue Inventory* mesure la fatigue uniquement sur les 24 dernières heures.

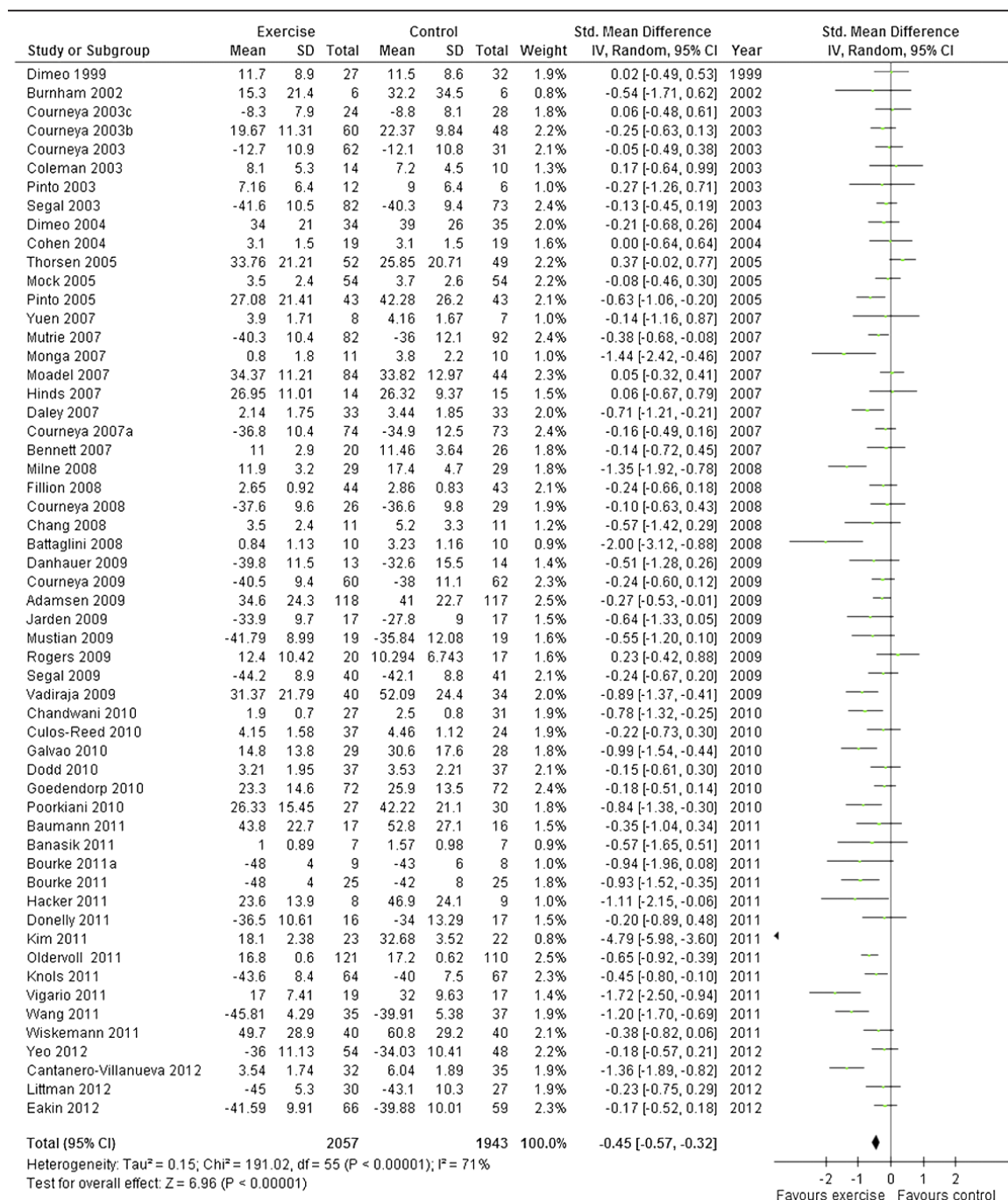
**Tableau 7. Conditions médicales et psychosociales associées avec la fatigue liée au cancer**

<b>Conditions Médicales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> <li>• Troubles thyroïdiens</li> <li>• Déficiences nutritionnelles</li> <li>• Douleur</li> <li>• Infection</li> <li>• Anomalies électrolytiques</li> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Le manque d'activité physique</li> <li>• Maladie cardiaque</li> <li>• Maladie pulmonaire</li> <li>• Effets indésirables médicamenteux</li> </ul>
<b>Conditions psychosociales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anxiété</li> <li>• Dépression</li> <li>• Privation de sommeil</li> <li>• Manque de soutien social</li> <li>• Capacités d'adaptation inadéquates</li> </ul>

Source: Synthèse de l'information à partir de Tazi, E. M., & Errihani, H. (2011). Evaluation and Management of Fatigue in Oncology: A Multidimensional Approach. *Indian Journal of Palliative Care*, 17(2), 92–97.

### 3.3.1.2. Prise en charge des patients atteints de fatigue liée au cancer

Il a été démontré que l'activité physique pratiquée sur une base régulière pouvait réduire la détresse psychologique, ainsi que la fatigue chez les patients atteints de cancer subissant un traitement à base de radiothérapie (Mock et al., 1997; Dijk-Lokkart et al., 2019). Ceci a également été rapporté chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à forte dose suivie d'une autogreffe de cellule souche provenant du sang périphérique (Dimeo et al., 1999). Une méta-analyse s'est intéressée plus récemment aux traitements les plus couramment recommandés pour traiter la fatigue liée au cancer. Parmi ces traitements on pouvait retrouver l'activité physique, les traitements pharmacologiques, les interventions psychologiques et l'activité physique couplée à des interventions psychologiques (Mustian et al., 2017). À la suite de l'analyse de 113 articles (11 525 participants, dont 78 % de femmes) les chercheurs ont observé que les interventions en activité physique, les interventions en psychologie et celles couplées à de l'activité physique avaient des effets significativement plus importants sur la fatigue liée au cancer que les traitements pharmacologiques. Cette méta-analyse confirme les études précédentes qui démontraient déjà que les interventions supervisées en activité physique réduisent la fatigue liée au cancer (**Figure 33**) (Meneses-Echávez, González-Jiménez, & Ramírez-Vélez, 2015; Mustian et al., 2017; Tomlinson, Diorio, Beyene, & Sung, 2014).



**Figure 33. Effets des interventions en activité physique sur la fatigue liée au cancer**

Source: Reproduit avec la permission de Tomlinson, D., Diorio, C., Beyene, J., & Sung, L. (2014). Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*, 93(8), 675-686. Droit d'auteur à Wolters Kluwer Health, Inc.

### **3.3.2. La douleur liée au cancer comme barrière à l'adhésion et à la pratique de l'activité physique**

La douleur liée au cancer est au même titre que la fatigue liée au cancer une barrière à l'adhésion et à la pratique d'activité physique. Le paramètre de la douleur est à la fois subjectif et complexe, comme en témoigne la définition de l'*International Association for the Study of Pain (IASP)*. L'IASP définit la douleur comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle (Merskey & Bogduk, 1994). Cette définition intègre une dimension nociceptive, une dimension émotionnelle et affective, une composante cognitive, ainsi qu'une dimension sensorielle permettant de prendre en considération les mécanismes physiopathologiques et psychophysiologiques.

La douleur est un phénomène complexe puisque la perception de la douleur varie d'un patient à l'autre. Son évolution et l'efficacité du traitement dépendent de nombreux facteurs biologiques, psychologiques et sociaux (Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, 2011) :

- Au niveau biologique, il faut prendre en compte l'ampleur de la maladie ou de la blessure. Il est également important de prendre en compte l'état de santé du patient : présence d'autres maladies, exposition au stress, exposition à des gènes spécifiques ou des facteurs prédisposants qui affectent la tolérance à la douleur ou à ses seuils.
- Au niveau psychologique, il faut prendre en compte l'anxiété, la peur, la culpabilité, la colère et les facteurs dépressifs (si présents) du patient. Le simple fait de penser que la douleur représente quelque chose de pire qu'elle ne l'est en réalité peut amener le patient à être incapable de gérer sa propre douleur (Ochsner et al., 2006),
- Au niveau social, il faut prendre en compte la réponse à la douleur des proches - que ce soit l'appui, la critique, le comportement favorable ou le repli - les exigences de l'environnement relié au travail, l'accès aux soins médicaux, la culture, l'attitude et les croyances de la famille.



La définition de la douleur, qu'elle soit chronique ou aiguë, varie en fonction de sa durée, de sa localisation anatomique et de son intensité (**Tableau 8**). Néanmoins, son évaluation est rendue difficile en raison de l'absence de corrélation anatomoclinique entre l'importance de la lésion anatomique et son retentissement douloureux.

**Tableau 8. Différence entre la douleur aiguë et la douleur chronique**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Douleur aiguë « Symptôme »</b>	<b>Douleur chronique « Maladie »</b>
Mécanismes générateurs	Unifactoriel Essentiellement nociceptif	Plurifactoriel Nociceptif, Neuropathique ou Psychogène
Finalités	Signal d'alarme Utile – Protectrice	Maladie à part entière Inutile – Destructrice
Réactions somato- végétatives	Réactionnelles (tachycardie, polypnée, mydriase, sueurs)	Habitude, Entretien (cercle vicieux)
Aspects évolutifs	Transitoire (< 3 mois) Réversible si la lésion est traitée	Répétitive ou durable (> 3 mois) Permanente, Récurrente, Persistante
Composantes affectives	Anxiété	Dépression Autoaggravation spontanée
Objectifs thérapeutiques	Curatif	Réadaptative, Approche plurimodale

Source: Synthèse de l'information à partir de Langlade, A., Serrie, A., & Thurel, C. (2001). Le dictionnaire de la douleur. Phase 5.

En oncologie pédiatrique, l'incidence de la douleur au cours d'une hospitalisation est estimée à environ 70 % chez les enfants atteints de cancer (Moukhliissi, Aitidir, Bouamama, Maani, & Hachim, 2015). La douleur ressentie est en relation directe avec la maladie, les traitements et les actes invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique. Il est rapporté que tous les enfants atteints de cancer auront, à un moment donné de leur vie, une expérience douloureuse (Gauvain-Piquard, Rodary, Rezvani, & Lemerle, 1987).

### **3.3.2.1. Mesure et évaluation de la douleur liée au cancer**

Les outils de mesure et d'évaluation de la douleur liée au cancer existent en oncologie pédiatrique. Ce sont très souvent les mêmes que l'on peut retrouver dans la population générale en santé et pathologique. Ainsi, il existe différents outils d'évaluation de la douleur dont certains sont unidimensionnels (c.-à-d., échelle visuelle analogique, échelle numérique) et d'autres sont multidimensionnels (c.-à-d., *McGill Pain Questionnaire, Short Form (36) Health Survey*).

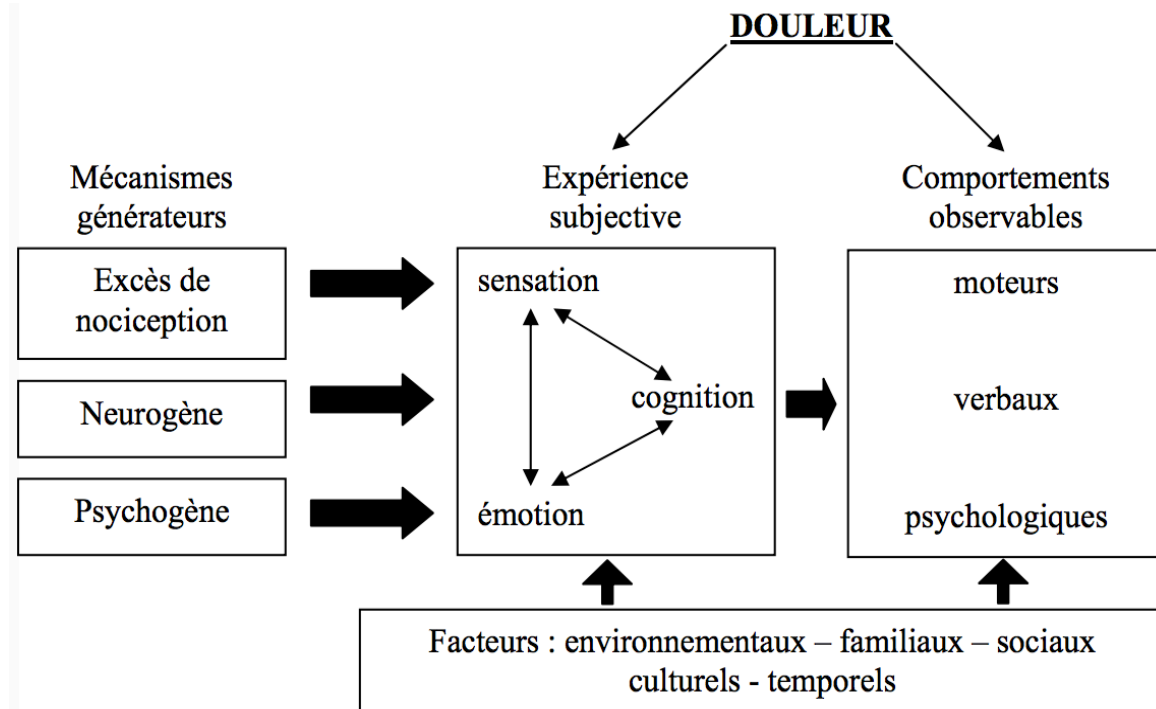
La douleur, quel que soit son mécanisme initiateur somatique, neurologique ou psychologique, constitue une expérience subjective, un phénomène central modulé par des apprentissages antérieurs, des motivations actuelles et des anticipations (Moulin & Boureau, 2003). L'*Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* indique que l'auto-évaluation du patient est l'indicateur le plus fiable de l'existence et de l'intensité de la douleur et donc l'élément central de toute évaluation de la douleur (Hooten et al., 2013). La mesure et l'évaluation de la douleur liée au cancer doivent être individualisées pour chaque patient et respectées à travers le temps avec une utilisation standardisée des différents outils mis à disposition des chercheurs et cliniciens.

### 3.3.2.2. Prise en charge de la douleur liée au cancer

La recherche sur les symptômes liés au cancer révèle que l'activité physique est associée à une diminution des symptômes physiologiques tels que la douleur (Dimeo et al., 1997). Toutefois, une étude plus récente suggère que l'activité physique peut avoir des effets différents selon si la douleur du patient est aiguë ou chronique (Dimeo, Thomas, Raabe-Menssen, Propper, & Mathias, 2004). Chez les patients atteints de cancer pédiatrique, il existe peu d'études qui se sont intéressées aux effets de l'activité physique sur la douleur due à la complexité de ce symptôme relié au cancer.

Ainsi, dans le but de réduire significativement la douleur liée au cancer, la relaxation musculaire, par la méthode Jacobson, semble être un excellent moyen (Dimeo et al., 2004). Cette technique consiste en une contraction volontaire de 5 secondes, suivie d'une relaxation musculaire de 30 secondes des grands groupes musculaires (c.-à-d., ceinture scapulaire, membres supérieurs, membres inférieurs, paroi abdominale, paroi dorsale) (Jacobson, 1938). De futures études semblent nécessaires pour identifier une prise en charge optimale de la douleur liée au cancer dans la population pédiatrique.

Comprendre les mécanismes générateurs de la douleur est essentiel au sein de la démarche diagnostique dans le but de préciser la nature et le processus pathologique. On peut différencier trois grands types de mécanismes physiopathologiques : l'excès de stimulations nociceptives, l'origine neuropathique et l'origine psychologique ou idiopathique (**Figure 34**).



**Figure 34. Modèle multidimensionnel de la douleur**

Source: Reproduit avec la permission de Boyer, N. (2006). *Prise en charge de la douleur chronique en Basse-Normandie: état des lieux et perspectives: Enquête réalisée auprès des médecins généralistes, rhumatologues et neurologues libéraux en 2003* d'après le Collège national des enseignants universitaires de la douleur (France), Collège national des médecins de la douleur (France), Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, & Boureau, F. (2004). *Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs*. Droit d'auteur à Elsevier.

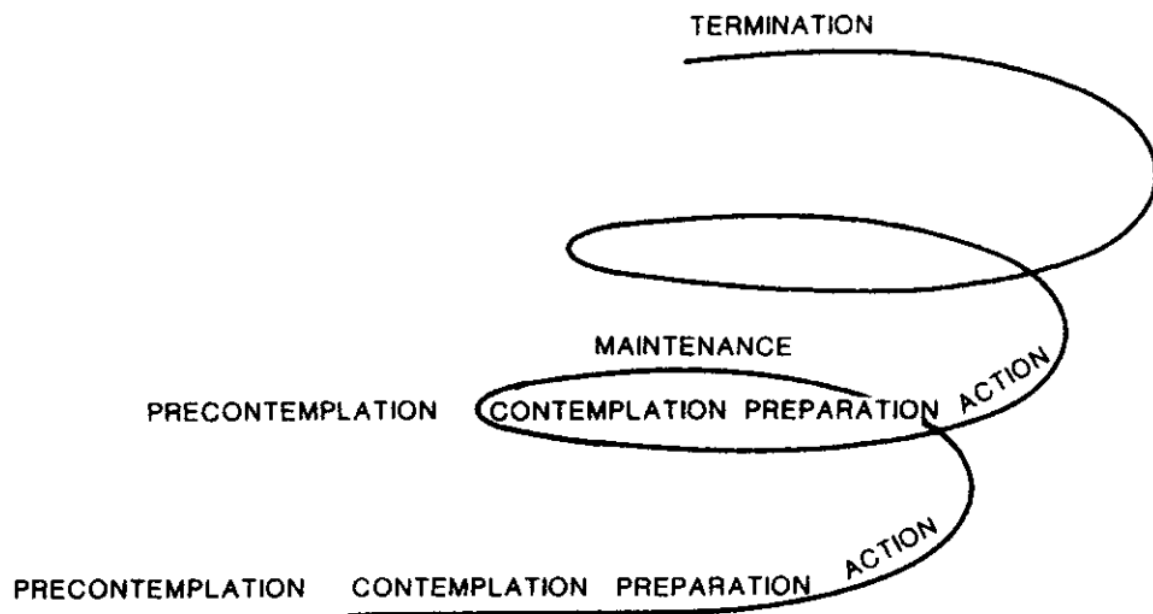
### 3.3.3. Les stratégies d'adhésion à la pratique de l'activité physique

La mise en place de stratégies d'adhésion à la pratique de l'activité physique en oncologie pédiatrique est primordiale. En effet, le maintien de bonnes habitudes de vie est un élément important au processus de soins du patient. Des interventions non pharmacologiques, comme l'activité physique et les interventions d'ordre psychologique, peuvent être considérées comme des interventions complémentaires aux traitements initiaux des patients (c.-à-d., traitements contre le cancer). L'état clinique d'un patient atteint de cancer influencera toujours les stratégies de prise en charge. Néanmoins, l'adhésion des patients à ce type d'intervention peut s'avérer difficile en fonction de leur état de santé et de leur motivation. En psycho-oncologie, certaines stratégies existent pour aider le patient à modifier son comportement envers la pratique de l'activité physique.

Le modèle transthéorique de Prochaska and DiClemente (1982) est un modèle intégratif et biopsychosocial visant à conceptualiser le processus de changement de comportement intentionnel (DiClemente & Velasquez, 2002; Prochaska, DiClemente, & Norcross, 1992; Prochaska & Velicer, 1997). Il comprend plusieurs dimensions visant à reproduire les stades de changement que peut avoir un individu dans le temps (**Figure 35**).

1. La pré-contemplation : le patient n'a pas l'intention de modifier son comportement dans un avenir rapproché (mesuré au cours des six prochains mois)
2. La contemplation : le patient a l'intention de changer de comportement au cours des six prochains mois. Il est conscient des avantages reliés aux changements, mais est également conscient des inconvénients. À cette étape, les avantages et les inconvénients sont égaux (Hall & Rossi, 2008).
3. La préparation : le patient a l'intention d'agir dans un avenir immédiat, habituellement, au cours du mois qui suit. Il a déjà pris des mesures importantes au cours de la dernière année.

4. L'action : le patient apporte des modifications spécifiques à son mode de vie, généralement au cours des six derniers mois. Le patient a une plus grande confiance en soi et est en mesure de maintenir le changement de comportement.
5. Le maintien : le patient a apporté des modifications spécifiques et il travaille à prévenir les rechutes. Il maintient son changement de comportement depuis au minimum 6 mois.
6. La terminaison : le patient est convaincu que son changement de comportement est bénéfique pour lui. Il ne rechutera pas ou alors il peut y avoir une rechute ce qui aura pour conséquence de revenir au stade initial (pré-intention). Son utilisation n'est pas systématique comme cela est le cas en France.



**Figure 35. Étapes du changement de comportement selon le modèle transthéorique de Prochaska et de DiClemente**

Source: Prochaska, J.O., and DiClemente, C.C. Stages of change in the modification of problem behavior. In: Hersen, M.; Eisler, R.; and Miller, P.M., eds. Progress in Behavior Modification. Vol. 28. Sycamore, IL: Sycamore Publishing Company, 1992.

Que ce soit dans la population pédiatrique atteinte de cancer ou la population en santé, la stabilité au sein d'une décision, d'un comportement ou d'un changement de comportement est la dimension causale la plus importante liée à l'espérance d'un succès futur (Weiner, 1985). L'auto-efficacité personnelle ou la croyance d'un patient qu'il peut modifier son comportement est un concept clé dans la motivation du patient à maintenir, par la suite, son comportement (Emmons & Rollnick, 2001; Miller & Rollnick, 2003).

Le patient doit croire en l'accomplissement d'une tâche afin de persévérer face aux épreuves (Bandura, 1977). La motivation d'un patient à adhérer à un programme d'activité physique structuré peut également varier selon son niveau de performance perçue (McAuley, 1992). Le succès attendu et les réactions affectives qui peuvent émaner après un programme d'activité physique prédisent l'adhésion à une activité physique future (Courneya et al., 2004). Le comportement d'un enfant atteint de cancer par rapport à l'activité physique est un domaine qui n'a pas encore été exploré par la littérature.

Chez des survivants de cancer, l'entretien motivationnel peut être utilisé afin d'augmenter l'adhésion à la pratique d'activité physique, surtout chez ceux ayant une forte capacité d'auto-efficacité (Bennett et al., 2007). Le simple fait de susciter des réactions affectives positives après un programme d'activité physique permettrait de faciliter l'adhésion à l'activité physique post programme chez les survivants de cancer. De plus, le succès perçu serait plus important que l'atteinte d'objectif par le patient (Courneya et al., 2004; Naar-King & Suarez, 2011). De ce fait, la perception qu'a un individu de sa condition physique est un paramètre à ne pas négliger dans la compréhension de ses paramètres motivationnels à adopter un comportement. Les futurs programmes d'activité physique en oncologie pédiatrique devraient prendre en considération cette approche pour optimiser leur intervention.

### **3.3.4. La motivation à la pratique de l'activité physique**

Dans l'objectif de stimuler la motivation à la pratique de l'activité physique en oncologie pédiatrique, il est important de prendre en compte le plaisir de l'enfant et la cohésion de groupe. Ce sont ces principaux paramètres motivationnels qui permettent aux enfants une plus grande adhésion à l'activité physique sur une base régulière (Elbe et al., 2016).

Le plaisir a été identifié comme étant un facteur clé dans la motivation de l'enfant à pratiquer une activité physique (Scanlan & Simons, 1992) et a été montré pour être lié à l'adhésion régulière de l'activité physique (Dishman et al., 2005). Le plaisir apporte une influence positive sur le bien-être et la santé mentale de l'enfant qui s'interprète par une meilleure estime de soi, une augmentation de la vitalité et une réduction des symptômes dépressifs (Ahn & Fedewa, 2011; Brown, Pearson, Braithwaite, Brown, & Biddle, 2013; Liu, Wu, & Ming, 2015). De plus, l'activité physique chez les enfants a été montrée pour améliorer significativement les relations avec leurs pairs, leurs parents et leurs professeurs (Weiss, Bhalla, & Price, 2008).

En ce sens, le plaisir en oncologie pédiatrique est essentiel dans un processus de maintien d'une pratique régulière d'activité physique par les enfants atteints de cancer. Cet aspect est malheureusement peu documenté en oncologie pédiatrique. En effet, les comportements des enfants atteints de cancer vis-à-vis de leur pratique d'activité physique sont très peu explorés. Il existe un besoin important d'explorer ces paramètres pour mieux comprendre les tenants et aboutissants, ainsi que ceux liés à la cohésion sociale en oncologie pédiatrique. C'est l'appartenance et l'affiliation à un groupe qui permettent à l'enfant de rester impliqué dans sa pratique (Allen, 2003; Elbe, Krippel, Melzer, & Teubel, 2013).



### 3.4. La théorie du comportement planifié comme modèle intégrateur

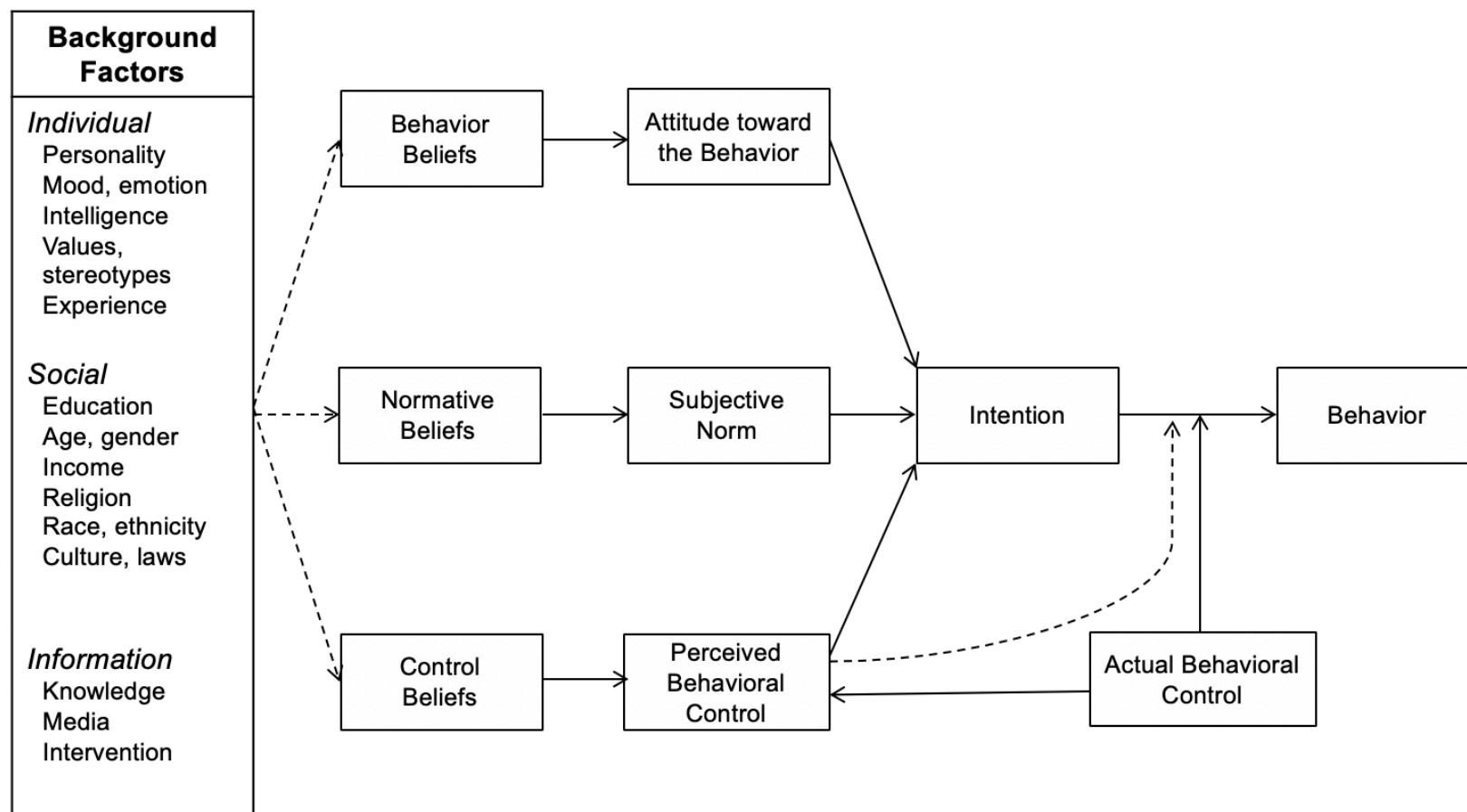
La mise en place de stratégies d'adhésion à la pratique de l'activité physique en oncologie pédiatrique est extrêmement importante. Toutefois, sans connaissance des déterminants du comportement en activité physique des enfants atteints de cancer, il paraît difficile de proposer un modèle d'activité physique optimal qui prend en considération les bons paramètres. Il existe plusieurs théories issues de la psychologie sociale et cognitive permettant d'étudier le comportement lié à l'activité physique des enfants. Parmi ces théories, on peut retrouver la théorie de l'action raisonnée (Fishbein & Ajzen, 1975), la théorie sociale cognitive (Bandura, 1977), la théorie des comportements interpersonnels (Triandis, 1979) et la théorie du comportement planifié (Ajzen, 1991).

La théorie du comportement planifié (*theory of planned behavior*) a reçu une attention toute particulière pour l'étude du comportement lié à la pratique d'activité physique (Hagger, Chatzisarantis, & Biddle, 2001). C'est l'un des modèles théoriques expliquant le mieux les comportements informationnels et motivationnels de l'individu (Ajzen, 1985, 1991). La théorie du comportement planifié a permis, à de nombreuses reprises, de documenter le comportement des survivants de cancer envers la pratique d'activité physique pendant et après les traitements (Blanchard, Courneya, Rodgers, & Murnaghan, 2002; Courneya, Friedenreich, Arthur, & Bobick, 1999; Rhodes & Courneya, 2003).

Selon la théorie du comportement planifié d'Ajzen (1991) (**Figure 36**), le déterminant proximal du comportement volontaire est l'intention de s'engager dans ce comportement. Il reflète la motivation de l'individu à entreprendre une action. L'intention est, quant à elle, déterminée par trois paramètres indépendants : les attitudes, les normes subjectives et le contrôle comportemental perçu. Les attitudes et les normes subjectives exercent leurs effets sur le comportement à travers les intentions. L'attitude évalue l'exécution du comportement de l'individu et est composée d'éléments affectifs (c.-à-d., plaisir de

pratiquer une activité physique) et instrumentaux (c.-à-d., bénéfice perçu), tandis que la norme subjective permet d'évaluer les pressions sociales sur l'individu à adopter ou non un comportement. La norme subjective comprend les éléments descriptifs (c.-à-d., la perception des pairs) et les éléments injonctifs (c.-à-d., le soutien des pairs). Le contrôle du comportement perçu comprend l'auto-efficacité (c.-à-d., confiance en sa propre capacité à exercer une activité physique régulière) et le contrôle perçu (c.-à-d., contrôle de l'activité physique).

La théorie du comportement planifié repose sur le fait que le comportement humain doit être planifié afin d'être effectif (Ajzen, 1991). Elle soutient que les attitudes spécifiques envers un comportement peuvent prédire ce comportement. Dans certains cas, la relation entre les attitudes et le comportement d'un individu peut différer (LaPiere, 1934). Dans une revue de littérature, Wicker (1969) est arrivé à la conclusion que les attitudes sont de mauvais prédicteurs du comportement. Toutefois, la complexité de la relation réside dans le fait que dans certaines conditions, les attitudes peuvent prédire les comportements (DeBono & Snyder, 1995; Fazio, 1990). Nonobstant, l'intention est, selon la théorie du comportement planifié, le meilleur prédicteur du comportement planifié et délibéré (Ajzen & Albarracín, 2007; Ajzen & Fishbein, 2005). En ce sens, la théorie du comportement planifié constitue un outil de choix pour étudier le comportement des enfants atteints de cancer vis-à-vis de leur pratique d'activité physique.



**Figure 36. Représentation schématique de la théorie du comportement planifié avec les facteurs**

Source: Reproduit avec la permission d'Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*, 50(2), 179-211. Droit d'auteur à Elsevier.

Au sein de la théorie du comportement planifié d'Icek Ajzen (1991), la planification semble être un des principaux prédicteurs de la pratique d'activité physique (Norman & Conner, 2005). La littérature rapporte que la théorie du comportement planifié permet d'expliquer l'intention (entre 13 % et 66 %) et le comportement (entre 10 % et 53 %) (Godin & Kok, 1996). Chez les adultes survivants de cancer, la théorie du comportement planifiée explique entre 14 % et 35 % du comportement et entre 23 % à 68 % de l'intention de pratiquer de l'activité physique (Courneya & Friedenreich, 1997; Courneya, Karvinen, & Vallance, 2007; Courneya, Blanchard, & Laing, 2001; Courneya & Friedenreich, 1999; Courneya et al., 1999; Courneya, Keats, & Turner, 2000).

Cependant, selon le cadre théorique de la théorie du comportement planifié, l'absence de conditions favorables (c.-à-d., familiale, environnementale, sociale, économique) malgré la présence d'une forte intention, aurait pour conséquence de diminuer la possibilité que le comportement soit approuvé par le patient (Godin, 2002). Les médecins ont ainsi un rôle central dans l'accompagnement des patients à pratiquer une activité physique régulière. Lors d'une enquête rétrospective auprès de 300 survivants de cancer, il a été observé que les oncologues ayant eu une discussion sur l'activité physique avec leurs patients leur avait permis de développer une croyance normative plus forte et un niveau d'activité physique plus élevé que ceux qui n'avaient pas eu cette discussion avec leur oncologue (Jones & Courneya, 2002).

De façon générale, la théorie du comportement planifié est un modèle utile pour guider les interventions qui favorisent l'activité physique après le diagnostic du cancer, mais pourrait également être appliquée aux enfants atteints de cancer durant leur traitement. La littérature suggère que la norme subjective est un déterminant important des intentions à avoir un comportement en faveur de l'activité physique chez les survivants de cancer (Blanchard et al., 2002). Cet aspect reste ainsi à être confirmé en oncologie pédiatrique.

### **3.5. La condition physique perçue et l'estime de soi comme déterminantes de la pratique de l'activité physique**

La perception d'avoir le contrôle sur son comportement est une variable très importante des patients atteints de cancer. Il a été démontré que lorsqu'une personne a le contrôle sur son comportement, l'intention de pratiquer une activité physique est plus forte (Godin, Anderson, Lambert, & Desharnais, 2005; Hagger, Chatzisarantis, & Biddle, 2002). Cet aspect est renforcé chez les enfants, notamment chez les adolescents qui apprécient avoir le contrôle de leur vie et indirectement, de leur comportement.

Au sein de la notion de contrôle, il est observé que le sentiment d'efficacité personnelle est considéré comme étant un facteur déterminant de l'adhésion à la pratique d'une activité physique (Bandura, 1982; Taylor, Baranowski, & Sallis, 1994). La perception que l'on a de soi est également un critère à ne pas minimiser en oncologie. Il est rapporté que l'intention de pratiquer une activité physique de façon régulière augmente proportionnellement au fait d'avoir une meilleure perception de soi-même (Godin & Shephard, 1986).

Comme cela a été développé précédemment, l'absence de conditions favorables peut, malgré une forte intention, réduire la possibilité que le comportement soit adopté par le patient. Ainsi, des facteurs propres au patient, tels que la condition physique perçue et l'estime de soi peuvent entrer en considération au sein du modèle intégrateur. À l'image de la théorie du comportement planifié, les mesures issues de la condition physique perçue et de l'estime de soi n'ont pas encore été explorées en oncologie pédiatrique et restent à être étudiées par les chercheurs.

### 3.5.1. La condition physique perçue

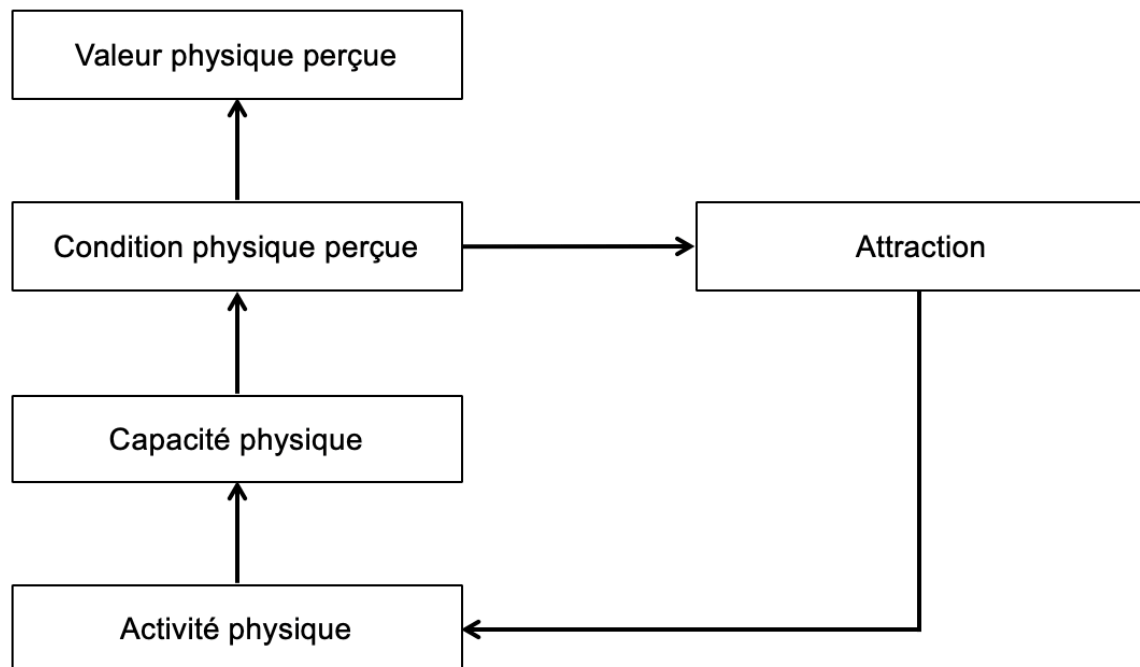
La condition physique est reconnue dans toutes les populations comme l'un des marqueurs de santé les plus importants (Hallal, Victora, Azevedo, & Wells, 2006). En effet, une faible ou mauvaise condition physique peut avoir des effets néfastes sur la santé qui comprennent la mortalité toutes causes confondues, ainsi que les événements cardiaques ou cancéreux (Kodama et al., 2009). À l'inverse, une bonne condition physique peut être un marqueur de santé chez les enfants et les adolescents (Ruiz et al., 2009).

Ortega et al. (2011) ont élaboré une mesure auto déclarée de la condition physique perçue destinée spécifiquement aux enfants et aux adolescents. L'*International Fitness Scale (IFIS)* est capable de catégoriser les enfants et les adolescents selon leur niveau de condition physique perçue. L'*International Fitness Scale* est composé de cinq questions avec cinq possibilités de réponse (échelle de Likert : très faible, faible, moyenne, bonne et très bonne) axées sur la condition physique perçue, la forme cardiorespiratoire, la force musculaire, la vitesse, l'agilité et la flexibilité de l'individu. Cette version du questionnaire, d'origine anglaise, a été adaptée en français pour l'étude européenne HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) (Ortega et al., 2011; Ruiz et al., 2011).

La perception de sa propre condition physique (c.-à-d., condition physique perçue par le patient) est un excellent marqueur de santé, compte tenu des effets du sexe, de l'âge et du statut socioéconomique (Shephard & Bouchard, 1995). En oncologie pédiatrique, les cliniciens et chercheurs sont toujours à la recherche d'outils leur permettant une évaluation rapide de leur patient. L'évaluation de la condition physique perçue pourrait répondre à ces demandes en plus d'être d'intérêt pour les enfants atteints de cancer.

### 3.5.2. L'estime de soi

En psychologie, l'estime de soi est un concept étudié depuis de nombreuses années. À la fin des années 1970, Sonstroem (1978) avançait l'hypothèse selon laquelle il existait une association entre la condition physique et l'estime de soi. Toutefois, il s'est avéré que ces deux variables étaient indépendantes et Sonstroem identifie, en 1997, une troisième variable à l'interface de la condition physique et de l'estime de soi. Cette variable, appelée « estimation » (c.-à-d., condition physique perçue) est une variable mentale permettant à l'individu de relier le domaine physique (c.-à-d., la condition physique) au domaine psychologique (c.-à-d., l'estime de soi). Ce modèle est alors appelé : *Psychological Model for Physical Activity Participation* (**Figure 37**).



**Figure 37. Psychological Model for Physical Activity Participation**

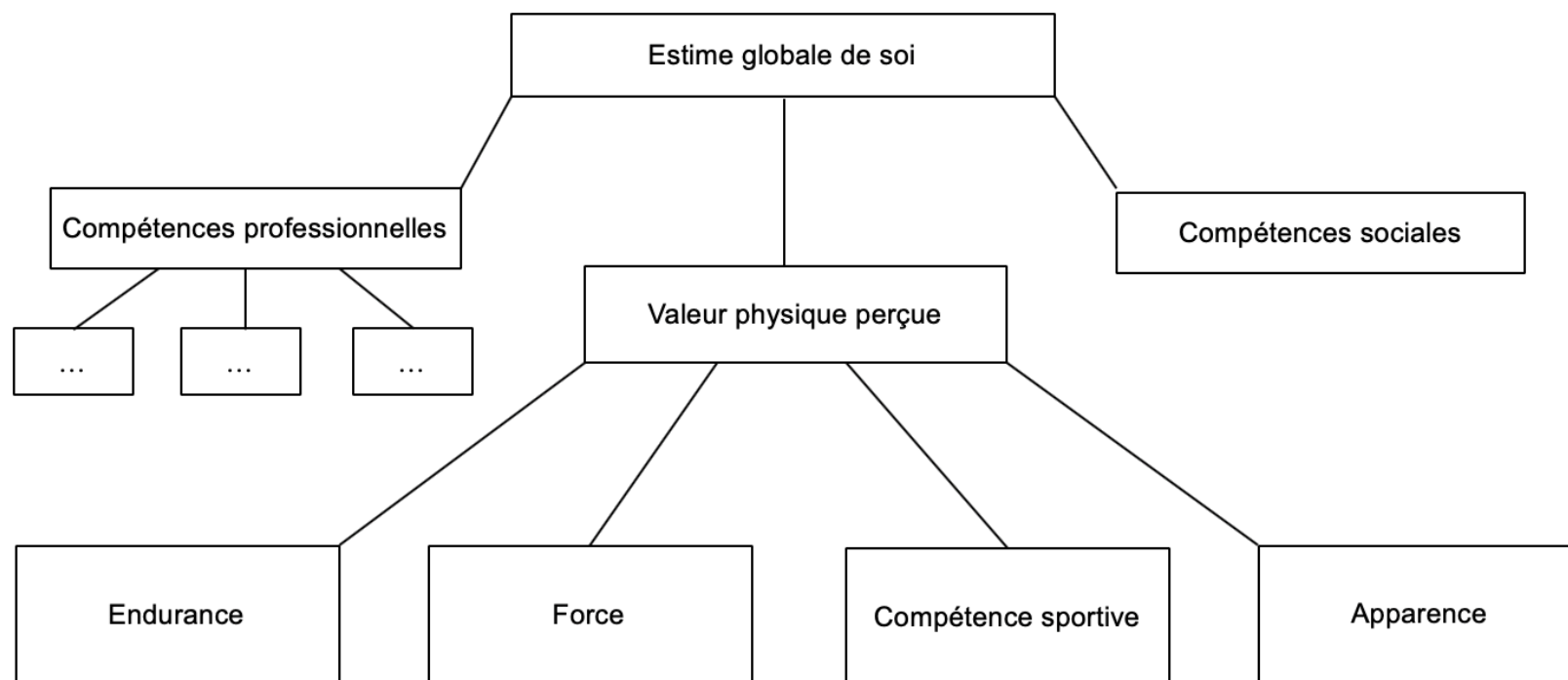
Source: Synthèse de l'information à partir de Sonstroem, R. J. (1978). Physical estimation and attraction scales: rationale and research. *Med Sci Sports*, 10(2), 97-102.

Par la présentation de ce modèle, Sonstroem (1978) propose que la condition physique perçue amène un intérêt davantage marqué face à des activités physiques (Sonstroem, 1978). Toutefois, ce modèle est limité par le fait qu'il soit essentiellement descriptif, ne permettant pas de répondre aux questions : « Comment ? » et « Pourquoi ? ». Près de dix ans après avoir publié leur premier modèle, Sonstroem and Morgan (1989) ont développé un second modèle basé sur deux dimensions principales : la compétence physique et la satisfaction physique, qui sont impliquées dans l'amélioration de l'estime de soi.

Ainsi, la littérature met en évidence de nombreux outils qui ont été développés tels que le *Self-Rating Scale* (Fleming & Courtney, 1984), le *Self-Perception Profile* (Harter, 1985) et le *Multidimensional Self Concept Scale* (Bracken, 1992) pour mieux comprendre l'implication de l'estime de soi dans le processus de participation à l'activité physique. Par exemple, le *Physical Self-Perception Profile* a été développé en 1989 par les chercheurs Fox et Corbin afin d'étudier le soi physique (Fox & Corbin, 1989). L'intérêt de leur modèle était de relier l'estime de soi au soi physique (Fox, 1997) (**Figure 38**). Il suggère qu'une forte satisfaction relative au succès d'un événement renforce l'estime qu'a le patient de lui-même.

En s'appuyant sur les travaux de Fox and Corbin (1989), Ninot, Fortes, and Delignieres (2001) ont développé et validé un outil permettant de mesurer l'estime de soi et du soi physique. *Le Physical-Self Inventory (PSI-6)* (Ninot et al., 2001), adapté en français et nommé l'inventaire du soi physique-6 (ISP-6) est un dérivé du PSI-25 (Ninot, Delignières, & Fortes, 2000) adapté à partir du *Physical Self-Perception Profile*. Il mesure, dans six dimensions, l'estime globale de soi, la valeur physique perçue, la compétence sportive, la condition physique, l'apparence corporelle et la force. L'implication de la condition physique perçue et de l'estime de soi comme déterminant de la pratique d'activité physique en oncologie pédiatrique reste une question ouverte et nécessite une attention toute particulière dans de futures recherches en oncologie pédiatrique.





**Figure 38. Modèle hiérarchique reliant l'estime de soi au soi physique**

Source: Synthèse de l'information à partir du modèle de Fox, K. R. (1997). *The physical self: From motivation to well-being*: Human Kinetics d'après l'étude de Fox, K. R., & Corbin, C. B. (1989). The physical self-perception profile: Development and preliminary validation. *Journal of sport and exercise psychology*, 11(4), 408-430.

## **CHAPITRE 2 : TRAVAUX DE RECHERCHE RÉALISÉS**

Les travaux réalisés au sein de cette thèse sont au nombre de cinq. Ils viennent préciser les effets des traitements contre le cancer sur la santé physique et psychologique des patients atteints ou ayant été atteints de cancer pédiatrique. Chacun de ces travaux de recherche sera présenté individuellement dans les prochains chapitres de cette thèse. Une présentation sommaire de leurs objectifs et de leur contribution à la littérature scientifique est présentée ci-dessous. Les protocoles de chaque étude ont été publiés par Marcoux et al. (2017), pour l'étude PETALE, ainsi que par M. Caru, Duhamel, et al. (2019) pour l'étude VIE.

Ainsi, la première étude de cette thèse est une étude épidémiologique qui a pour objectif d'explorer les différences physiologiques entre les survivants de cancer pédiatrique (c.-à-d., LLA) et la population canadienne en santé. Pour ces deux populations, les données en activité physique, ainsi que les données de condition cardiorespiratoire sont comparées afin de fournir une meilleure compréhension des défis dont doivent faire face au quotidien les survivants de la LLA. Cette première étude met en évidence que pour un niveau clinique équivalent d'activité physique, la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA est significativement inférieure à celle de la population en santé. De plus, il est observé que les survivantes sont plus affectées que les survivants de la LLA. Ces résultats fournissent une meilleure compréhension des différences physiologiques entre la population de survivants de LLA et celle en santé.

La seconde étude vient apporter des réponses aux différences physiologiques et notamment au déconditionnement physique des survivants de la LLA. Cette étude d'association génétique a pour objectif d'explorer les associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique (*trainability genes*). Cette étude est la première au monde dans le domaine de l'oncologie et de l'exercice puisqu'aucune n'avait été réalisée avant celle-ci chez les survivants de cancer, ni même chez les patients atteints de cancer, pédiatrique et adulte. Ainsi, cette seconde étude met en évidence que les survivants de la LLA ayant une faible

condition cardiorespiratoire ont des gènes associés à leur aptitude à l'entraînement physique (*trainability genes*). De plus, les survivantes sont plus exposées que les survivants à ces associations génétiques. Cette étude apporte d'importantes réponses au déconditionnement physique des survivants, et notamment des survivantes, de la LLA. Son impact auprès des cliniciens, des survivants, des patients et de leur famille est significatif puisqu'elle pourrait permettre, dans un futur proche, d'offrir un meilleur suivi aux patients atteints de la LLA en adéquation avec leur profil génétique et leur condition cardiorespiratoire.

La troisième étude de cette thèse explore l'hypothèse selon laquelle le déconditionnement physique des survivants de LLA pourrait être qu'en partie expliqué par les traitements contre le cancer, les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques. En ce sens, cette étude explore les effets néfastes à long terme des traitements contre le cancer (c.-à-d., traitements à base de doxorubicine) sur les paramètres électrophysiologiques (c.-à-d., SNA cardiaque) des survivants de la LLA dans le but de mieux comprendre leur déconditionnement physique. Ainsi, cette étude montre que plusieurs années après la fin des traitements contre le cancer, les survivants souffrent de changements significatifs au niveau de leur SNA cardiaque. De plus, cette étude met en évidence que l'utilisation de la variabilité de la fréquence cardiaque pour étudier le système nerveux autonome cardiaque des survivants de la LLA est suffisamment sensible dans un contexte clinique. Ces paramètres électrophysiologiques, étroitement liés au système nerveux sympathique et parasympathique, sont d'une importance capitale dans la pratique sécuritaire d'une activité physique. Les résultats issus de cette étude pourraient être utilisés pour réduire les effets néfastes des traitements des survivants de la LLA.

La quatrième et la cinquième étude de cette thèse font suite au constat alarmant observé chez les survivants de la LLA dans les études discutées ci-haut. Ces études découlent aussi de l'intérêt de proposer un programme d'activité physique en oncologie pédiatrique. Ainsi, la quatrième étude explore les effets du

diagnostic de cancer sur les paramètres psychologiques (c.-à-d., théorie du comportement planifié, estime de soi et condition physique perçue) et physiologiques (c.-à-d., niveaux d'activité physique d'intensité modérée à élevée) d'enfants. Cette étude montre l'importance de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic. En effet, le diagnostic de cancer impacte négativement les variables de la théorie du comportement planifié, de l'estime de soi et de la condition physique perçue. De plus, le diagnostic du cancer chez les enfants, contribue, dans les six premières semaines, à diminuer significativement les niveaux d'activité physique. Cette étude aide à mieux comprendre les effets du cancer dès les premières semaines suivant le diagnostic et fournit des pistes de solutions viables pour les chercheurs et les cliniciens.

À la lumière de ces résultats, la cinquième étude explore les effets d'un programme d'activité physique supervisé sur les paramètres psychologiques (c.-à-d., théorie du comportement planifié, estime de soi et condition physique perçue) et sur les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à élevée d'enfants atteints de cancer. Ainsi, cette étude met en évidence les effets positifs de six semaines d'activité physique supervisée sur les paramètres physiologiques et psychologiques d'enfants atteints de cancer. De plus, elle montre l'importance du support familial pour améliorer le comportement lié à l'activité physique des enfants et met en alerte les cliniciens sur le besoin réel et pressant de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic.

**CHAPITRE 2.1 : Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance ont un niveau de condition cardiorespiratoire nettement inférieur à celui des Canadiens en santé malgré un niveau d'activité physique équivalent sur le plan clinique**

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue  
*Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*

« Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially  
Lower Cardiorespiratory Fitness Level than Healthy Canadians Despite a  
Clinically Equivalent Level of Physical Activity »

Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Lemay, V., Kern, L., Romo, L., Bertout, L.,  
Lefebvre, G., Andelfinger, G., Krajinovic, M., Laverdière, C., Sinnett, D., &  
Curnier, D., 2019

(doi: 10.1089/jayao.2019.0024)

Reproduit avec la permission de *Mary Ann Liebert, Inc.*

## Résumé détaillé

**Introduction.** Au cours des dernières décennies, le taux de survie des enfants atteints de la LLA a significativement augmenté (>90 %). Toutefois, l'exposition des patients aux agents chimiothérapeutiques conduit à de multiples effets indésirables plusieurs années après la fin des traitements, dont un déconditionnement physique. La pratique régulière d'activité physique a été démontrée comme étant une stratégie efficace pour maintenir un bon niveau de condition cardiorespiratoire (> 100% de la valeur prédite). De plus, elle permet d'améliorer la capacité fonctionnelle des patients, leur système musculo-squelettique, ainsi que leur système cardiovasculaire. Cette étude évalue la condition cardiorespiratoire et les niveaux d'activité physique des survivants de la LLA comparativement aux Canadiens en santé dans le but de mieux comprendre leurs différences physiologiques.

**Méthodes.** Un total de 221 survivants de la LLA (114 hommes et 107 femmes) ont été recrutés dans le cadre de l'étude PETALE dont l'objectif est de prévenir les effets tardifs des traitements de la LLA chez l'enfant. Aussi, 825 Canadiens en santé (364 hommes et 461 femmes) ont été inclus dans les analyses à partir de l'enquête canadienne sur les mesures de santé (cycle 2) de 2009 à 2011 par Statistique Canada. Dans nos deux populations d'intérêts, les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse ont été mesurés, ainsi que la condition cardiorespiratoire. Chez les survivants de la LLA, la consommation maximale d'oxygène a été mesurée à l'aide du protocole McMaster sur ergocycle, tandis que chez les Canadiens en santé, la capacité aérobie a été mesurée à l'aide du modified Canadian aerobic fitness test.

**Résultats.** La condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA ( $32,4 \pm 8,3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; ;  $\beta=0.11$ ; 95 % CI (0.07;0.14)) était significativement inférieure à celle des Canadiens en santé ( $41.6 \pm 9.4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $\beta=0.16$ ; 95 % CI (0.13;0.18)), malgré un niveau cliniquement équivalent d'activité physique ( $27,5 \pm 27,4 \text{ min/jour}$  et  $33,4 \pm 24,2 \text{ min/jour}$ , respectivement). Une différence de



22 % était observée entre les deux populations. Le statut (être survivant de la LLA) et l'âge étaient négativement associés à la condition cardiorespiratoire, tandis que l'activité physique et le sexe (être un homme) étaient positivement associés à la condition cardiorespiratoire.

**Discussion.** L'une des premières études ayant évalué la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA avait mis en évidence une réduction de plus de 30 %. En 2005, van Brussel et al., ont observé une diminution d'environ 13 % dans les niveaux de condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA comparativement à la population générale. Selon la littérature, ces différences physiologiques peuvent s'expliquer par les traitements contre le cancer, ainsi que par de faibles niveaux d'activité physique. En effet, plus de la moitié des survivants de la LLA ne respectent pas les recommandations en matière d'activité physique. Cependant, contrairement aux niveaux de condition cardiorespiratoire qui peuvent être influencés par les traitements, la pratique régulière d'activité physique ne l'est pas. De plus, cela n'explique que partiellement pourquoi les survivantes de la LLA sont plus à risque d'être exposées à une faible condition cardiorespiratoire que les survivants. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les survivantes de la LLA ont développé une prédisposition génétique à une faible condition cardiorespiratoire doit être envisagée d'autant plus que la littérature montre que les traitements (à base d'anthracycline) peuvent modifier l'expression des gènes.

**Conclusion.** Cette étude met en évidence que pour un niveau cliniquement équivalent d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse, les niveaux de condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA sont significativement plus faibles que ceux des Canadiens en santé. Nos résultats montrent que les survivantes sont plus affectées par une faible condition cardiorespiratoire que les survivants de la LLA. Ainsi, cette étude permet de mieux comprendre les différences physiologiques entre ces deux populations afin d'offrir un meilleur suivi et une meilleure prise en charge des patients.

**Childhood acute lymphoblastic leukemia survivors have a substantially lower cardiorespiratory fitness level than healthy Canadians despite a clinically equivalent level of physical activity**

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup>, Mariia Samoilenko<sup>2,4</sup>, Simon Drouin<sup>2</sup>, Valérie Lemay<sup>1,2</sup>, Laurence Kern<sup>3</sup>, Lucia Romo<sup>3</sup>, Laurence Bertout<sup>2</sup>, Geneviève Lefebvre<sup>2</sup>, Gregor Andelfinger<sup>2,5</sup>, Maja Krajinovic<sup>2,5</sup>, Caroline Laverdiere<sup>2,5</sup>, Daniel Sinnett<sup>2,5</sup> and Daniel Curnier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada;

<sup>2</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada;

<sup>3</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), University of Paris Nanterre, Nanterre, France;

<sup>4</sup> Department of Mathematics, Université du Québec à Montréal, Montreal, Canada;

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada.

Corresponding author: Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), Département de Kinésiologie, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.  
E-mail: daniel.curnier@umontreal.ca

**The category of the manuscript:** Original Article

**Journal:** Journal of Adolescent and Young Adult Oncology

**DOI:** 10.1089/jayao.2019.0024

## Abstract

**Introduction.** As the survival rate of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) continues to improve, the physical deconditioning is becoming an increasingly common problem in survivors. The aim of this study was to compare the cardiorespiratory fitness and physical activity levels of survivors and control participants.

**Methods.** A total of 221 childhood ALL survivors (114 males and 107 females), diagnosed between 1987 and 2010 and treated according to Dana Farber Cancer Institute-ALL 87-01 to 05-01 protocols at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Canada), and 825 control participants (364 males and 461 females), recruited in the Canadian Health Measures Survey (cycle 2) during 2009 to 2011 by Statistics Canada, were included in our analyses. In both survivors and controls, cardiorespiratory fitness and moderate to vigorous physical activity (MVPA) were assessed.

**Results.** Survivors'  $\dot{V}O_2$  peak was found to be 22% lower than controls'. Cardiorespiratory fitness was different between the survivors ( $32.4 \pm 8.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $\beta=0.11$ ; 95% CI (0.07;0.14)) and the controls ( $41.6 \pm 9.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $\beta=0.16$ ; 95% CI (0.13;0.18)), despite a clinically equivalent level of MVPA (survivors ( $27.5 \pm 27.4 \text{ min/day}$ ) and controls ( $33.4 \pm 24.2 \text{ min/day}$ )). Status (being survivor) and the age of the participants were negatively associated with cardiorespiratory fitness, whereas MVPA and male gender were positively associated with cardiorespiratory fitness.

**Conclusion.** We observed that for a clinically equivalent level of MVPA, cardiorespiratory fitness was significantly lower in survivors compared to controls. Our findings showed that female survivors were most affected, compared to male survivors. These findings allow further understanding of the physiological differences between childhood ALL survivors and control participants and have important implications for this high-risk population of survivors.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia; pediatric cancer survivorship; cardiorespiratory fitness; physical activity; cardiovascular health; healthy subjects

## Introduction

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. Over the last decades, the progress in treatments has considerably improved the survival rate of children with ALL (1). However, patient's exposure to chemotherapeutic agents leads to multiple late adverse effects that occur several years following the end of the treatment (2). Among these late adverse effects, cardiovascular diseases and physical deconditioning in survivors are common problems which seem to increase with age (3, 4). Ensuring a good cardiorespiratory fitness is an essential component in the care of childhood ALL survivors, especially since above-normal exercise behavior has been shown to reduce the risk of mortality due to cancer (5).

It has been suggested that the decrease in cardiorespiratory fitness of childhood ALL survivors may be due to their cardiovascular response to chemotherapeutic agents (6, 7). Indeed, the cardiotoxic effects of treatments (i.e., anthracycline) seem to induce structural and functional disorders to the myocardium (8). Numerous studies have reported improvements in survivors' functional capacity, musculoskeletal system, immune system, inflammatory profile and cardiovascular system following the regular practice of physical activity (9, 10). However, nearly 53% of survivors do not meet the physical activity guidelines, with a greater proportion of females; even though physical activity is safe for their health (11). The cardiorespiratory fitness of this population is directly impacted, as illustrated by a shorter exercise duration than the one predicted during a maximal cardiopulmonary exercise test (12). A decrease of about 13% ( $\approx 6 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) of maximal oxygen uptake is observed among childhood ALL survivors in comparison to a healthy population (13). This suggests that survivors should practice regular physical activity in order to maintain a normal functional capacity as recommended by the American Cancer Society.

In this study, we assessed the cardiorespiratory fitness and moderate to vigorous physical activity (MVPA) of ALL survivors in comparison to control

participants. This was done to provide a better understanding of how these two parameters differ in both populations and to find out whether gender has an impact on their cardiorespiratory fitness.

## **Material and Methods**

### **Participants**

Our study included 250 childhood ALL survivors, among which 29 were excluded: 24 survivors did not complete the cardiopulmonary exercise test because there were issues with the equipment or data collection and 5 participants received a different treatment than the DFCI-ALL protocols. All 221 childhood ALL survivors (114 males and 107 females) were diagnosed between 1987 and 2010 and treated according to Dana Farber Cancer Institute-Acute Lymphoblastic Leukemia (DFCI-ALL) 87-01 to 05-01 protocols (14) at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Quebec), Canada. The survivors' age at cancer diagnosis was  $6.4 \pm 4.6$  years. They were recruited in the context of the PETALE study, a multidisciplinary research project with the goal to identify and to comprehensively characterize associated predictive biomarkers of long-term treatment-related complications in childhood ALL survivors (15). These survivors had no history of refractory or recurrent diseases and did not receive a hematopoietic stem cell transplant. They were almost exclusively of French-Canadian descent (>95%) (15). In the current study, we restricted survivors to those who were less than 19 years old at diagnosis. Subjects who had suffered from congenital bone disease or who received osteotoxic drugs for non-ALL diseases were excluded. Written informed consent was obtained from every patient or parent/legal guardian. The PETALE study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC.

All 825 Canadian control participants (364 males and 461 females) were recruited in the Canadian Health Measures Survey (cycle 2) during 2009 to 2011 by Statistics Canada (16). Statistics Canada excluded all control and their families

who lived in reserves or in other Aboriginal settlements in the provinces, institutional residents, and full-time members of the Canadian Forces were excluded. Pregnant women were excluded as they were not eligible for the modified Canadian aerobic fitness test or for the physical activity assessment. Participants who scored negatively on the Physical Activity Readiness Questionnaire were also excluded (17). In addition, we excluded participants who were not from the Caucasian Canadian population aged 10 to 43 living at home and residing in one of two provinces (i.e. Quebec or Ontario). Participants who have or had cancer were excluded. The protocol was approved by Health Canada's Research Ethics Board and all control participants provided written informed consent.

### **Cardiopulmonary exercise test**

Cardiopulmonary fitness was measured in both cohorts with an incremental cardiopulmonary exercise test. In survivors, maximum oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$  peak) ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) was measured by a McMaster incremental cycle protocol (18) on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoline, ER900, Bitz, Germany) with a breath-by-breath system (Oxycon Pro, Viasys Healthcare, Germany) calibrated prior to each test. The test consisted of a standard incremental procedure at a pedaling cadence of 50–70rpm starting at 25W, increasing the load by 25W or 50W (depending on the height and the gender of the survivor) every 2min. At the end of the test, an active rest period at 25W for 3min was followed by a passive rest period of 3min. All survivors were monitored continuously during the test with twelve-lead electrocardiograms (CASE Exercise Testing, GE Marquette, Milwaukee, WI, USA). Blood pressure was measured every 2min (Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC, USA). The exercise physiologist ensured that the cardiopulmonary exercise test was not limited by symptoms. He determined whether the survivors reached two out of three of the following criteria to validate their  $\dot{V}O_2$  peak: respiratory exchange ratio value  $>1.15$ , OMNI  $>7$ , and  $\text{HR}_{\text{max}} \geq 85\%$  of the predicted value (19).

In controls, aerobic capacity with a corresponding equation to predict the  $\dot{V}O_2$  peak ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) was measured by the modified Canadian aerobic fitness test (mCAFT) (20). The mCAFT has been known to have a high degree of reliability and validity for predicting exercise capacity (21). During the mCAFT, controls were required to complete one or more three-minute “stepping” stages at predetermined speeds based on their gender and age (22). Their heart rate was recorded at each stage. The test was completed when the heart rate of control participants had reached 85% of their age-predicted maximal heart rate. The predicted  $\dot{V}O_2$  peak was calculated based on the last completed stage (21-23). Predicted values from the mCAFT were highly correlated to the objectively measured  $\dot{V}O_2$  peak (21). The pediatric-specific equation was used to calculate  $\dot{V}O_2$  peak in children aged 10 to 15 (24), while the regular equation was used in control participants aged 16 to 43 (23, 25). Thus, cardiopulmonary fitness was measured in both cohorts with a maximal cardiopulmonary exercise test in survivors and with a sub-maximal cardiopulmonary exercise test in controls. These methods have been shown to be correlated in the general population as well as in pathological populations (26, 27). Also, it has been reported that in a sub-maximal cardiopulmonary exercise test, the correlation coefficient between  $\dot{V}O_2$  peak measured and predicted is strong ( $r=0.83$ ) (28, 29). In this sense, there is strong evidence supporting that the incremental cardiopulmonary exercise tests can be compared between the cohorts.

### **Physical activity assessment**

Physical activity was assessed in both cohorts with a daily measure of moderate to vigorous leisure physical activities. In survivors, the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (30, 31) and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire (32) were used to estimate their daily physical activities. An experienced exercise physiologist conducted the interviews. In accordance with the Canadian physical activity guidelines (33), all survivors  $\geq 18$  years old had to cumulate a minimum of 150 min/week of moderate to vigorous leisure physical activities, whereas the survivors

<18 years old had to achieve at least 60 min/day of moderate to vigorous leisure physical activities. In controls, moderate to vigorous physical activity was calculated in min/day when the activity was at an intensity higher than 3.0 metabolic equivalents (METs), over a period of 10 minutes or more (33, 34). Physical activity data were collected using a waist-worn Actical accelerometer (Philips Respironics, Oregon USA) over their right hip on an elasticized belt during waking hours during 7 consecutive days. A valid day was defined as 10 or more hours of monitor wear time, and a valid respondent was defined as 4 or more valid days (35). Wear time was determined by subtracting non-wear time from 24 hours and non-wear time was determined as at least 60 consecutive minutes of 0 counts, with allowance for 1 to 2 minutes of counts between 0 and 100 (35). Thus, physical activity was measured with a physical activity questionnaire in survivors and with an accelerometer in controls. The correlation between both methods is strong to compare the data and does not differ despite the age or sex of the participants (36). Moreover, it has been shown that self-reported moderate to vigorous physical activities measured from the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire are strongly associated with accelerometer data (36-38). In this sense, there is strong evidence that shows that physical activity questionnaire and accelerometer data can be compared between both cohorts.

### **Statistical analysis**

Descriptive statistics were used to report survivors and control participants' characteristics. To compare survivors to their control counterparts, we performed a Chi-square test for binary variables and a Wilcoxon Rank-Sum test for continuous variables. Crude linear models were used to construct the regression lines reflecting crude associations between  $\dot{V}O_2$  peak and MVPA,  $\dot{V}O_2$  peak and age. To assess whether survivors were associated with a smaller  $\dot{V}O_2$  peak value independently of the MVPA level, we performed multiple linear regression analyses with status (being survivor), MVPA, gender and age as predictors. Analyses were performed using SAS (version 9.4; SAS Institute Inc Cary, NC). A



p-value <0.05 was considered significant. We used R (R Core Team, Vienna, Austria) for the graphical output.

## Results

The characteristics of the 221 survivors and 825 control participants are presented in **Table 1** (survivors' treatments are detailed in **Supplemental Digital Content, Table S1**). Descriptive statistics reported no significant differences between survivors and controls for the main anthropometric characteristics. There was no significant difference for the white blood cell count. Also, hemoglobin and platelet count were statistically, but not clinically, different between survivors and controls; values of blood parameters were within their normal range (39). Analyses showed a significant difference of 9.2 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> for  $\dot{V}O_2$  peak between survivors (32.4±8.3 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) and controls (41.6±9.4 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>). According to the Wasserman (40) and Hansen (41) equations,  $\dot{V}O_2$  peak predicted in survivors and controls were of 41.9±9.1 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> and 41.4±9.5 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, respectively. A statistically significant difference was shown for the MVPA (survivors (27.5±27.4 min/day) and controls (33.4±24.2 min/day)). However, this difference cannot be considered significant in a clinical context. Gender analyses (**Table 2**) showed similar results for  $\dot{V}O_2$  peak and MVPA between survivors and controls. In males, a significant difference of 10.7 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> between survivors and controls was observed for  $\dot{V}O_2$  peak, while in females this difference was of 9.3 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> between both cohorts.

**Table 1. Clinical characteristics of childhood ALL survivors and controls**

	Survivors (N=221)	Controls (N=825)	p-value*
<b>Anthropometric characteristics</b>			
Males/Females (N)	114/107	364/461	0.05
Age (years)	21.8 ± 6.4	23.9 ± 11.0	0.4
Weight (kg)	67.2 ± 15.8	65.7 ± 19.6	0.3
Height (cm)	165.3 ± 12.5	166.4 ± 9.4	0.5
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 5.0	23.6 ± 5.2	0.2
Heart rate at rest (bpm)	90.2 ± 14.2	71.5 ± 10.9	<0.0001
<b>Blood parameters</b>			
Hemoglobin (g/dL)**	14.5 ± 1.3	14.0 ± 1.2	<0.0001
White blood cell count (x10 <sup>9</sup> /L)**	6.7 ± 1.5	6.6 ± 1.8	0.09
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)**	240.2 ± 55.2	230.0 ± 51.3	0.01
<b>Health parameters</b>			
$\dot{V}O_2$ peak (mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	32.4 ± 8.3	41.6 ± 9.4	<0.0001
MVPA (min/day)	27.5 ± 27.4	33.4 ± 24.2	<0.0001

ALL, acute lymphoblastic leukemia; N, number of survivors;  $\dot{V}O_2$  peak, maximal oxygen uptake. MVPA variable represents minutes per day of moderate to vigorous physical activities. Continuous data are expressed as mean ± standard deviation. \*We used chi-square test for binary variables and Wilcoxon Rank-Sum test for continuous variables. \*\*27 missing data in control participants.

**Supplemental Digital Content, Table S1. Details of the survivors' treatments**

	<b>Total (N=221)</b>
Gender, N (%)	
Male	114 (51.6)
Female	107 (48.4)
Age at interview, years	21.8 ± 6.4
Age at cancer diagnosis, years	6.4 ± 4.6
Time from diagnosis, years	15.3 ± 5.1
Risk groups, N (%)	
Standard risk	102 (46.2)
High + very high risk	119 (53.8)
CRT exposure, N (%)	
Yes	135 (61.1)
No	86 (38.9)
Treatment protocol, N (%)	
DFCI 87-01	24 (10.9)
DFCI 91-01	33 (14.9)
DFCI 95-01	71 (32.1)
DFCI 2000-01	69 (31.2)
DFCI 2005-01	24 (10.9)
Doxorubicin	183.6 ± 121.3
Dexrazoxane	
Yes	67 (30.4)
No	154 (69.6)

CRT, conformal radiation therapy; DFCI, Dana Farber Cancer Institute; CS, corticosteroids; MTX, methotrexate. Data are expressed as mean ± standard deviation.

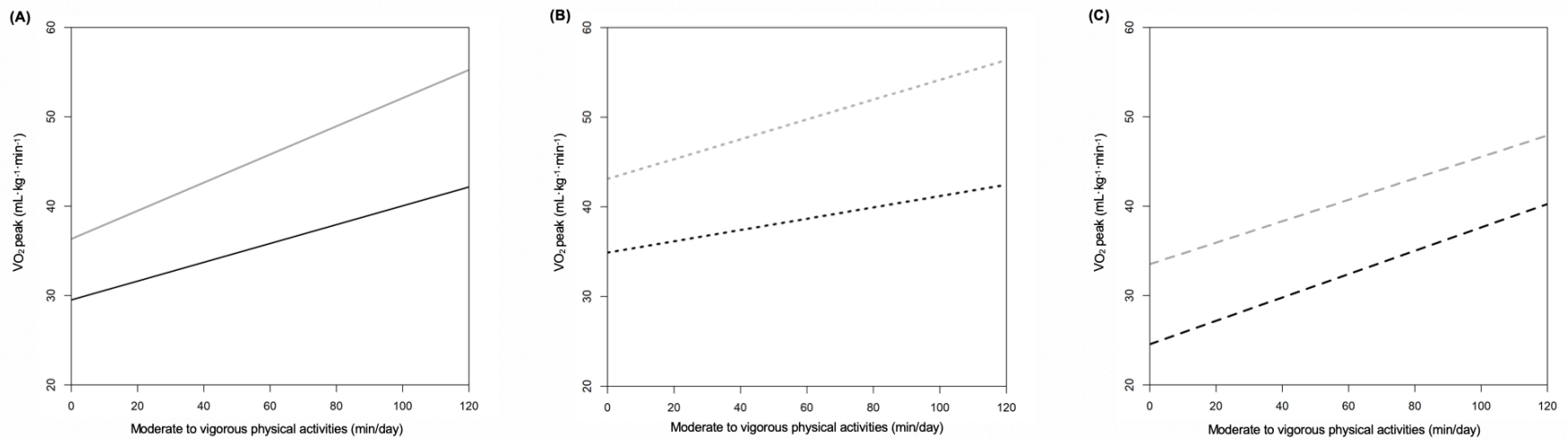
**Table 2. Clinical characteristics of childhood ALL survivors and controls according to gender**

	Males		p-value*	Females		p-value*
	Survivors (N=114)	Controls (N=364)		Survivors (N=107)	Controls (N=461)	
<b>Anthropometric characteristics</b>						
Age (years)	21.9 ± 6.2	23.2 ± 10.7	0.9	21.7 ± 6.6	24.5 ± 11.2	0.2
Weight (kg)	70.1 ± 14.8	71.1 ± 21.4	0.3	64.2 ± 16.3	61.4 ± 16.9	0.3
Height (cm)	172.0 ± 8.2	170.3 ± 14.5	0.4	160.5 ± 6.6	161.4 ± 8.9	0.07
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 4.0	24.0 ± 4.9	0.5	24.8 ± 5.7	23.3 ± 5.3	0.02
Heart rate at rest (bpm)	88.1 ± 13.7	70.0 ± 11.1	<0.0001	92.5 ± 14.3	72.7 ± 10.6	<0.0001
<b>Blood parameters</b>						
Hemoglobin (g/dL)**	15.5 ± 1.0	14.7 ± 1.1	<0.0001	13.5 ± 0.8	13.5 ± 0.8	0.9
White blood cell count (x10 <sup>9</sup> /L)**	6.4 ± 1.3	6.5 ± 1.7	0.9	7.1 ± 1.6	6.7 ± 1.8	<0.01
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)**	228.5 ± 49.4	224.9 ± 52.1	0.5	252.5 ± 58.5	234.1 ± 50.4	0.001
<b>Health parameters</b>						
$\dot{V}O_2$ peak (mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	36.8 ± 7.1	47.5 ± 8.1	<0.0001	27.7 ± 6.7	37.0 ± 7.6	<0.0001
MVPA (min/day)	30.3 ± 30.0	39.5 ± 27.1	<0.0001	24.4 ± 24.1	28.5 ± 20.4	<0.01

ALL, acute lymphoblastic leukemia; N, number of survivors;  $\dot{V}O_2$  peak, maximal oxygen uptake. MVPA variable represents minutes per day of moderate to vigorous physical activities. Continuous data are expressed as mean ± standard deviation.

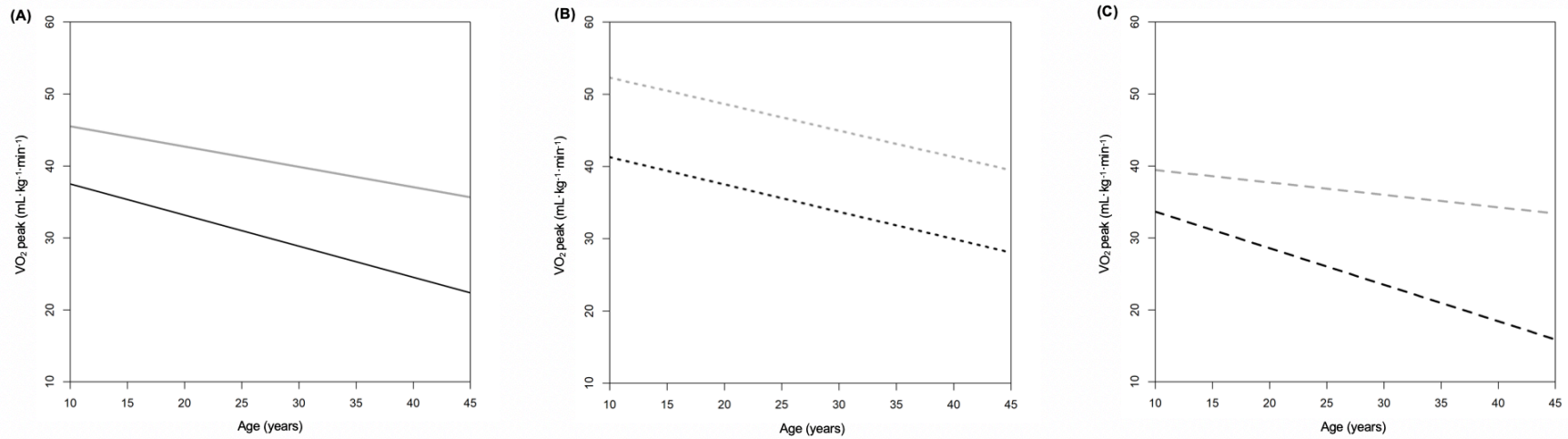
\* We used chi-square test for binary variables and Wilcoxon Rank-Sum test for continuous variables. \*\*27 missing data (8 male controls and 19 female controls).

Crude associations between  $\dot{V}O_2$  peak and the MVPA are presented by regression lines, estimated separately, in **Figure 1**. A significant positive crude association between MVPA and  $\dot{V}O_2$  peak was observed in both cohorts (**Figure 1 (A)**). However,  $\dot{V}O_2$  peak was not the same between the survivors and controls as can be seen in **Figure 1 (A)**. We also observed that the MVPA values and  $\dot{V}O_2$  peaks were higher in controls than in survivors. This difference in  $\dot{V}O_2$  peak between controls and survivors was higher with MVPA. In male survivors,  $\dot{V}O_2$  peak augmented more slowly ( $\beta=0.06$ ; 95% CI (0.02; 0.11)), compared to controls ( $\beta=0.11$ ; 95% CI (0.08; 0.14)) (**Figure 1 (B)**). In females, the  $\dot{V}O_2$  peak trend was similar between the survivors ( $\beta=0.13$ ; 95% CI (0.08; 0.18)) and controls ( $\beta=0.12$ ; 95% CI (0.09; 0.15)) (**Figure 1 (C)**). Crude associations between  $\dot{V}O_2$  peak and age are presented by regression lines, estimated separately, in **Figure 2**. The  $\dot{V}O_2$  peak was lower with the age of the participants in both cohorts, especially in survivors ( $\beta=-0.43$ ; 95% CI (-0.6; -0.27)) in comparison to controls ( $\beta=-0.28$ ; 95% CI (-0.34; -0.23)) (**Figure 2 (A)**). In males, the  $\dot{V}O_2$  peak was lower in survivors compared to controls of the same age, but the decline in  $\dot{V}O_2$  peak as a function of age was similar between the cohorts (survivors  $\beta=-0.38$ ; 95% CI (-0.58; -0.17) and controls ( $\beta=-0.37$ ; 95% CI (-0.44; -0.30)) (**Figure 2 (B)**). In females, the  $\dot{V}O_2$  peak was lower in survivors and  $\dot{V}O_2$  peak was lower with age among survivors ( $\beta=-0.51$ ; 95% CI (-0.68; -0.34)) than for controls ( $\beta=-0.17$ ; 95% CI (-0.23; -0.11)) (**Figure 2 (C)**).



**Figure 1. Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and moderate to vigorous physical activities (min/day) from childhood ALL survivors and controls**

(A) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and MVPA with survivors (black line) and controls (grey line). (B) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and MVPA with male survivors (dotted black line) and male controls (dotted grey line). (C) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and MVPA with female survivors (dashed black line) and female controls (dashed grey line).



**Figure 2. Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and age (years) from childhood ALL survivors and controls**

(A) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and age with survivors (black line) and controls (grey line). (B) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and age with male survivors (dotted black line) and male controls (dotted grey line). (C) Relationship between  $\dot{V}O_2$  peak and age with female survivors (dashed black line) and female controls (dashed grey line).

### **Adjusted linear regression for $\dot{V}O_2$ peak**

The results of the adjusted linear regression analyses are presented in **Table 3**. The status and age of the participants were negatively associated with a lower  $\dot{V}O_2$  peak ( $\beta=-9.78$ ; 95% CI (-10.9; -8.8) and  $\beta=-0.2$ ; 95% CI (-0.24; -0.15), respectively). We also observed that the MVPA and gender (i.e., males) were positively associated with a higher  $\dot{V}O_2$  peak ( $\beta=0.07$ ; 95% CI (0.06; 0.09) and  $\beta=9.29$ ; 95% CI (8.43; 10.15), respectively).

**Table 3. Adjusted linear regression for  $\dot{V}O_2$  peak (N=1,046)**

Predictors	Adjusted analyses <sup>a</sup>		p-value
	Estimates	95% CI	
Status (survivors vs controls)	-9.85	(-10.9; -8.8)	<0.0001
MVPA (min/day)	0.07	(0.06; 0.09)	<0.0001
Gender (males vs females)	9.29	(8.43; 10.15)	<0.0001
Age (years)	-0.2	(-0.24; -0.15)	<0.0001

CI, Confidence interval. Status represents the status of the participant (i.e., childhood ALL survivors). \*Adjusted linear regression for status, moderate to vigorous physical activities (MVPA), gender and age



## Discussion

We report that childhood ALL survivors had a substantially lower cardiorespiratory fitness level compared to controls. These findings were supported by a clinically equivalent level of MVPA in both cohorts, which was never observed before. As a matter of fact, we showed that survivors had a  $\dot{V}O_2$  peak of 22% lower than controls and that female survivors were most affected, compared to male survivors. Moreover, in female survivors, age has been shown to accelerate the process of cardiorespiratory fitness decline. Our finding confirms and add new insights to these previously published reports (42-45).

Cardiorespiratory fitness and physical activity were previously reported as being lower among survivors than in healthy subjects (12, 42, 43, 46-48). One of the first studies that looked at cardiorespiratory fitness reported a reduced exercise capacity of 33% in childhood ALL survivors (12). A proportion of 30% to 50% of survivors had a cardiorespiratory condition lower than normal (49), and 14% of survivors had a lower cardiorespiratory fitness than healthy subjects (42). These differences seem to be accentuated according to the participant status (being survivors). Indeed, the survivors' cardiorespiratory fitness was much lower when compared to trained subjects than untrained subjects (43). Our findings regarding childhood ALL survivors are supported by a systematic review that revealed a decrease of approximately 13% in cardiorespiratory fitness among survivors compared to healthy subjects (13). This could be explained by differences between survivors and healthy subjects since it has been reported that survivors' cardiorespiratory fitness decreases with the cumulative dose of anthracycline received during treatment (44). We observed a difference of 13% in cardiorespiratory fitness between male and female survivors. In this regard, it has been reported that female survivors are especially at risk for developing a low cardiorespiratory fitness (42). Some of these studies suggest that the  $\dot{V}O_2$  peak reduction would be more marked in female survivors than in males (45, 50). The lack of regular physical activity is one of the most common reasons cited in the literature, which may explain a low cardiorespiratory fitness in female survivors.

Very few childhood ALL survivors meet the physical activity guidelines. According to the American Association for Cancer Research, almost 44% of survivors are less likely to respect the physical activity recommendations and over 74% are less likely to be physically active, compared to the general population (11). These observations suggest that the non-compliance with recommendations and physical inactivity are responsible for the low cardiorespiratory fitness of the survivors. This is supported by the fact that during cancer treatments, physical activity is reduced in patients (46-48, 51). This trend seems to persist among survivors (42). Overprotection from the parents after the treatments could explain the lower compliance of survivors regarding physical activity guidelines (52). This may have an impact on children's motivation and engagement to spontaneously practice physical activity, whereas parental support for health guidelines were recognized to be significant predictors of children meeting physical activity guidelines (53). However, our results demonstrated that there is at least one other explanatory parameter. We observed that for a clinically equivalent level of MVPA, the cardiorespiratory fitness was significantly lower in survivors than in controls. Also, the  $\dot{V}O_2$  peak trend as a function of MVPA was not consistent across male and female survivors. Our analyses showed that for females, the improvement of  $\dot{V}O_2$  peak relatively to MVPA was similar in both cohorts. For males, this improvement was lower in survivors than in controls. However, for both genders, this trend was inferior in survivors. These results suggest that for a clinically equivalent level of MVPA, female survivors had a better ability to enhance their cardiorespiratory fitness than males. Contrary to the cardiorespiratory fitness level, which is influenced by anthracycline-based cancer treatments, the regular practice of physical activity in survivors is not influenced by anthracycline treatments (11) or the prognostic risk (54). However, our analyses showed that the age of participants was negatively associated with a lower  $\dot{V}O_2$  peak. The decline of  $\dot{V}O_2$  peak as a function of age is a known aspect of cardiorespiratory fitness, at least in healthy subjects (55). Here, we showed it is also the case in childhood ALL survivors. Nevertheless, our analyses described disparities between the male and female survivors. In males, the decline in cardiorespiratory fitness was similar

between both cohorts, but in females, this was faster in survivors. In female survivors, age seemed to be an important factor regarding the difference in cardiorespiratory fitness. This adds new insights on the aggregate role of age in cardiorespiratory fitness decline in childhood ALL survivors.

The clinical implications of this study are important because cardiorespiratory fitness impairment may be explained by many underlying factors. In childhood ALL survivors, a lower cardiorespiratory fitness may be due to their cardiovascular response to the chemotherapeutic agents (6). We revealed that the participants who had received anthracycline-based cancer treatments were negatively associated with  $\dot{V}O_2$  peak. The cardiovascular response is more limited in survivors when considering anthracycline treatments and the related cardiotoxic effects. This is due to subclinical cardiac dysfunctions, (56) such as structural and functional impairments of the myocardium (6, 49), reduction of myocardial contractility (12), systolic and diastolic dysfunction (44, 49) and left ventricular dysfunction (57). A previous study has reported that the left ventricular diastolic function was associated with the exercise capacity of survivors (44). Also, it has been observed in survivors that anthracycline treatments resulted in an impairment of muscle oxygen extraction during exercise in comparison to healthy subjects with a similar  $\dot{V}O_2$  peak (58). Furthermore, one paper showed that anthracycline treatments impair the pulmonary function by inducing a significant reduction in the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ) in childhood leukemia survivors (59). In other words, the cardiopulmonary response of survivors could explain the cardiorespiratory fitness impairment that we observed in our study. Taken together, these studies could explain, in part, why the cardiorespiratory fitness of survivors was significantly lower than of controls with a clinically equivalent level of MVPA.

However, the contribution of genetic predispositions to a low cardiorespiratory fitness level should not be dismissed. Indeed, it has been reported that survivors may increase their cardiorespiratory fitness through regular

physical activity (60). On the contrary, there remains a great inter-individual variability in subjects' capacity to improve their cardiorespiratory fitness in response to regular physical activity (61). Studies have reported a high heterogeneity degree in the ability of subjects to improve their cardiorespiratory fitness (62, 63). Different associations between genetic variants and cardiorespiratory fitness in response to regular physical activity have been shown previously (64). This is the reason why the association between genetic variants and cardiorespiratory fitness should be considered, especially because anthracycline-based cancer treatments can modify gene expression (65).

It should be noted that our methodology has certain limitations that are necessary to discuss. We decided to analyze only the moderate to vigorous physical activity data, without taking into consideration the low-intensity activities data. This was to maintain the validity of our data because our assessment tools (i.e., physical activity questionnaires and accelerometers) had limitations that did not enable analyses of low intensity exercises (66). Indeed, physical activity questionnaires may overestimate or underestimate the physical activity of participants, especially for low-intensity activities (67). As for accelerometers, they do not measure all the body movements, which can underestimate low-intensity activities (67). The use of these two different assessment tools could also have been a limitation to our study. Indeed, the use of a questionnaire in order to obtain a self-reported level of physical activity can be considered as a subjective measure, whereas the use of an accelerometer can be considered as an objective measure of physical activity level. However, as reported by Sabia et al. 2014(36), the use of accelerometers were initially used in epidemiological research in order to validate physical activity questionnaires. No consensus on the best methods to validate physical activity levels has been reached in the last years, allowing both methods to maintain their legitimacy in measuring physical activity. Moreover, they are considered as the gold standard for measuring levels of physical activity in the general population and it has been reported that the correlation between both methods is strong to compare the data (37, 38, 68). The precision of the statements

in physical activity questionnaires can be improved by expert administration, as was performed in our study. In the same order of ideas, tests used to measure cardiopulmonary fitness in both cohorts were different. Indeed, we used a sub-maximal test in controls and a maximal test in survivors. It would have been possible to evaluate the cardiorespiratory fitness with aerobic field tests (69-71). However, it has been reported that outcomes during cardiopulmonary exercise tests in survivors may be limited by their symptoms (72). For this reason, the survivors performed a cardiopulmonary exercise test to ensure that they had reached their  $\dot{V}O_2$  peak, confirmed by clinical recommendations (19), and that their outcomes were not limited by potential overprotection (73, 74) or musculoskeletal issues (75, 76), as previously reported. The exclusion of these biases, which can limit the survivors'  $\dot{V}O_2$  peak, is the strength of this study which is mainly concerned with the valid physiological measurement of its participants.

In conclusion, this study showed that for a clinically equivalent level of MVPA, cardiorespiratory fitness was significantly lower in survivors. Our findings showed that female survivors were most affected, compared to male survivors. These findings increase our knowledge regarding the physiological differences between childhood ALL survivors and controls and have an important implication for the high-risk population of survivors.

**Declaration of conflicting interests:** The Authors declare no potential conflicts of interest.

**Financial support and acknowledgements:** This work was supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) (grant number: TCF 118694). This research was also supported in part by PhD study grants from Cole Foundation, Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS), Sainte-Justine University Hospital Center Foundation and Foundation of Stars. The analysis presented in this paper was conducted at the Quebec Interuniversity Centre for Social Statistics (QICSS) which is part of the Canadian Research Data Centre Network (CRDCN). The services and activities provided by the QICSS are made possible by the financial or in-kind support of the Social Sciences and Humanities Research Council (SSHRC), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Canada Foundation for Innovation (CFI), Statistics Canada, the Fonds de recherche du Québec - Société et culture (FRQSC), the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQS) and the Quebec universities. The views expressed in this paper are those of the authors, and not necessarily those of the CRDCN or its partners. We appreciate the assistance of Ariane Levesque (McGill University) for her review of the article in the English language.

## References

1. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer*. 2001;92(7):1977-83.
2. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):337-50.
3. Chen MH, Colan SD, Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circulation research*. 2011;108(5):619-28.
4. Braam KI, van Dijk-Lokkart EM, Kaspers GJL, Takken T, Huisman J, Bierings MB, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(5):2259-68.
5. Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, et al. Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA oncology*. 2018;4(10):1352-8.
6. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2629-36.
7. Yildiz Kabak V, Calders P, Duger T, Mohammed J, van Breda E. Short and long-term impairments of cardiopulmonary fitness level in previous childhood cancer cases: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(1):69-86.
8. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(4):525-33.

9. Courneya KS, Friedenreich CM. Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2001;23(4):263-72.
10. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2006;16 Suppl 1:3-63.
11. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(7):1356-63.
12. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine*. 1991;324(12):808-15.
13. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005;19(1):13-7.
14. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*. 2010;24(2):320-34.
15. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(6).
16. Tremblay MS, Connor Gorber S. Canadian health measures survey: brief overview. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2007;98(6):453-6.



17. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*. 1992;17(4):338-45.
18. Bar-Or O, Rowland TW. *Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application*. Champaign: Human Kinetics; 2004.
19. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
20. Bryan S, St-Denis M, Wojtas D. Canadian Health Measures Survey: clinic operations and logistics. *Health reports*. 2007;18 Suppl:53-70.
21. Weller IM, Thomas SG, Gledhill N, Paterson D, Quinney A. A study to validate the modified Canadian Aerobic Fitness Test. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 1995;20(2):211-21.
22. Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP). *The Canadian Physical Activity, Fitness and Lifestyle Approach (CPAFLA)*. 3rd ed. Ottawa: Canadian Society for Exercise Physiology; 2003.
23. Weller IM, Thomas SG, Corey PN, Cox MH. Prediction of maximal oxygen uptake from a modified Canadian aerobic fitness test. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 1993;18(2):175-88.
24. Garcia AW, Zakrajsek JS. Evaluation of the Canadian Aerobic Fitness Test with 10-to 15-year-old children. *Pediatr Exerc Sci*. 2000;12(3):300-11.
25. Weller IM, Thomas SG, Gledhill N, Paterson D, Quinney A. A study to validate the modified Canadian Aerobic Fitness Test. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1995;20(2):211-21.
26. Nazari GJJop. *Clinimetrics: Modified Canadian Aerobic Fitness Test*. 2018.
27. Kuspinar A, Andersen RE, Teng SY, Asano M, Mayo NE. Predicting exercise capacity through submaximal fitness tests in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(9):1410-7.

28. Weller I, Thomas SG, Cox MH, Corey PN. A study to validate the Canadian Aerobic Fitness Test. *J Can J Public Health*. 1992;83(2):120-4.
29. Weller IM, Thomas SG, Corey PN, Cox MH. Selection of a maximal test protocol to validate the Canadian Aerobic Fitness Test. *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*. 1992;17(2):114-9.
30. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic diseases*. 1978;31(12):741-55.
31. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(6):5-9.
32. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(9):1113-8.
33. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36(1):36-46.
34. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2010;7:39.
35. Colley R, Gorber SC, Tremblay MS. Quality control and data reduction procedures for accelerometry-derived measures of physical activity. *Health Rep*. 2010;21(1):63.
36. Sabia S, van Hees VT, Shipley MJ, Trenell MI, Hagger-Johnson G, Elbaz A, et al. Association between questionnaire- and accelerometer-assessed physical activity: the role of sociodemographic factors. *American journal of epidemiology*. 2014;179(6):781-90.
37. Richardson MT, Leon AS, Jacobs Jr DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(3):271-81.

38. Steele R, Mummery K. Occupational physical activity across occupational categories. *J Sci Med Sport*. 2003;6(4):398-407.
39. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, Higgins V, Nieuwesteeg M, Abdelhaleem M, et al. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem*. 2015;61(8):1075-86.
40. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. In: Weinberg R, editor. *Normal Values*. 4th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 160–82.
41. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *The American review of respiratory disease*. 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
42. Jarvela LS, Niinikoski H, Lahteenmaki PM, Heinonen OJ, Kapanen J, Arola M, et al. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2010;4(4):339-45.
43. Bar G, Black PC, Gutjahr P, Stopfkuchen H. Recovery kinetics of heart rate and oxygen uptake in long-term survivors of acute leukemia in childhood. *European journal of pediatrics*. 2007;166(11):1135-42.
44. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015
45. Tonorezos ES, Snell PG, Moskowitz CS, Eshelman-Kent DA, Liu JE, Chou JF, et al. Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1358-64.
46. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*. 2009;17(1):103-6.
47. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Clark K, Lovelady C, Rosoff P, Blatt J, et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of

treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013;35(6):437-43.

48. Tan SY, Poh BK, Chong HX, Ismail MN, Rahman J, Zarina AL, et al. Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leuk Res*. 2013;37(1):14-20.

49. Johnson D, Perrault H, Fournier A, Leclerc JM, Bigras JL, Davignon A. Cardiovascular responses to dynamic submaximal exercise in children previously treated with anthracycline. *American heart journal*. 1997;133(2):169-73.

50. Black P, Gutjahr P, Stopfkuchen H. Physical performance in long-term survivors of acute leukaemia in childhood. *European journal of pediatrics*. 1998;157(6):464-7.

51. Gotte M, Kesting S, Winter C, Rosenbaum D, Boos J. Comparison of self-reported physical activity in children and adolescents before and during cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(6):1023-8.

52. Chamorro-Vina C, Keats M, Culos-Reed NS. POEM: Pediatric Oncology Exercise Manuel. Professional version (1st edition). Calgary: Health and Wellness Lab; 2016.

53. Pyper E, Harrington D, Manson H. The impact of different types of parental support behaviours on child physical activity, healthy eating, and screen time: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):568.

54. Bertorello N, Manicone R, Galletto C, Barisone E, Fagioli F. Physical activity and late effects in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Pediatric hematology and oncology*. 2011;28(5):354-63.

55. Hakola L, Komulainen P, Hassinen M, Savonen K, Litmanen H, Lakka TA, et al. Cardiorespiratory fitness in aging men and women: the DR's EXTRA study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2011;21(5):679-87.

56. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):835-40.

57. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911-39.
58. Lanfranconi F, Pollastri L, Ferri A, Frascini D, Masera G, Misericocchi G. Near infrared spectroscopy (NIRS) as a new non-invasive tool to detect oxidative skeletal muscle impairment in children survived to acute lymphoblastic leukaemia. *PloS one*. 2014;9(6):e99282.
59. Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Medical and pediatric oncology*. 1995;24(4):222-30.
60. Berkman AM, Lakoski SG. A Review of Cardiorespiratory Fitness in Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer: Factors that Affect its Decline and Opportunities for Intervention. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2016;5(1):8-15.
61. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Hakkinen K, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PloS one*. 2012;7(5):e37887.
62. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO<sub>2</sub>(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1999;87(3):1003-8.
63. Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Landry F, Bouchard C. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *International journal of sports medicine*. 1984;5(5):232-6.
64. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, et al. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T

AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiological genomics*. 2003;14(2):161-6.

65. Gniazdowski M, Denny WA, Nelson SM, Czyz M. Effects of anticancer drugs on transcription factor-DNA interactions. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2005;9(3):471-89.

66. Ferrari P, Friedenreich C, Matthews CE. The role of measurement error in estimating levels of physical activity. *American journal of epidemiology*. 2007;166(7):832-40.

67. Skender S, Ose J, Chang-Claude J, Paskow M, Brühmann B, Siegel EM, et al. Accelerometry and physical activity questionnaires - a systematic review. *BMC Public Health*. 2016;16:515.

68. Shephard RJ, Tudor-Locke C. *The objective monitoring of physical activity: Contributions of accelerometry to epidemiology, exercise science and rehabilitation*: Springer; 2016.

69. Hartman A, Hop W, Takken T, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Motor performance and functional exercise capacity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(3):494-9.

70. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996;110(2):325-32.

71. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med*. 2010;10:31.

72. Kim S, Song IC, Jee S. Cardiopulmonary Exercise Test in Leukemia Patients After Chemotherapy: A Feasibility Study. *Annals of rehabilitation medicine*. 2017;41(3):456-64.

73. Thornton J. Overcoming 'Protected Child Syndrome' Kids, Exercise, and Chronic Illness. *The Physician and sportsmedicine*. 1997;25(11):97-100.

74. Matthys D, Verhaaren H, Benoit Y, Laureys G, Naeyer AD, Craen M. Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. *Acta paediatrica*. 1993;82(5):459-62.

75. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-23.
76. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B*. 2013;22(3):264-9.

**CHAPITRE 2.2 : Association génétique entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance**



Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue  
*BMC Cancer*

« Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the  
trainability genes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors »

Caru, M., Petrykey, K., Drouin, S., Beaulieu, P., St-Onge, P., Lemay, V., Bertout,  
L., Laverdière, C., Andelfinger, G., Krajinovic, M., Sinnott, D., & Curnier, D. 2019

(doi: 10.1186/s12885-019-5651-z)

Reproduit avec la permission de *BioMed Central*.

## Résumé détaillé

**Introduction.** Au cours des dernières décennies, le taux de survie des enfants atteints de la LLA a significativement augmenté (>90 %). Toutefois, l'exposition des patients aux agents chimiothérapeutiques conduit à de multiples effets indésirables plusieurs années après la fin des traitements, dont de la cardiotoxicité et du déconditionnement physique. Or, l'activité physique joue un rôle important dans la prévention des maladies cardiovasculaires; au même titre qu'avoir un bon niveau de condition cardiorespiratoire (>100 % de la valeur prédite). La littérature rapporte à cet égard que les traitements (à base d'anthracycline) peuvent modifier l'expression des gènes. Ces résultats pourraient répondre en partie à la faible condition cardiorespiratoire des survivantes de la LLA. Toutefois, nos connaissances en oncologie sont limitées en ce qui a trait aux associations génétiques avec la condition cardiorespiratoire. Ainsi, cette étude explore les associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique (*trainability genes*).

**Méthodes.** Un total de 239 survivants de la LLA (119 hommes et 120 femmes) ont été recrutés dans le cadre de l'étude PETALE dont l'objectif est de prévenir les effets tardifs des traitements de la LLA chez l'enfant. Les niveaux de condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA ont été mesurés à l'aide du protocole McMaster sur ergocycle afin d'obtenir une mesure directe de leur consommation maximale d'oxygène. Un séquençage complet du whole-exome des survivants de la LLA a été réalisé. À partir de la littérature, un ensemble de gènes (avec des variantes de la lignée germinale à la fois communes et rares) liés à l'aptitude à l'entraînement physique (endurance cardiorespiratoire, anaérobie, entraînement, exercice hémodynamique, intolérance à l'exercice et force musculaire) ont été inclus dans nos analyses.

**Résultats.** Nos analyses mettent en évidence des associations génétiques entre une faible condition cardiorespiratoire et des gènes de l'aptitude à

l'entraînement physique. La variante commune du gène *TTN* était significativement associée à une faible condition cardiorespiratoire ( $p=0,0005$ ) chez tous les survivants de la LLA. Les gènes *LEPR*, *IGFBPI* et *ENO3* étaient significativement associés à une faible condition cardiorespiratoire ( $p\leq 0,002$ ) uniquement chez les survivantes de la LLA. Une association génétique a été observée avec une faible condition cardiorespiratoire dans une variante rare du gène *SLC22A16* ( $p=0,001$ ) chez les survivants à haut risque de la LLA. Les résultats montrent des associations principalement chez les survivantes.

**Discussion.** Pour la première fois dans les domaines de l'oncologie et de l'exercice, des associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique ont été montrées. Ces associations génétiques, en plus d'être liées à l'aptitude à l'entraînement physique, sont également associées aux gènes de la fonction cardiaque. Ainsi, le gène *TTN* joue un rôle essentiel au sein du muscle squelettique et cardiaque, tandis que le gène *LEPR* joue un rôle important dans l'adaptation physiologique en réponse à l'exercice. Ils influencent les niveaux de condition cardiorespiratoire en raison de leurs rôles dans le métabolisme énergétique. Dans l'étude HERITAGE, le gène *LEPR* était notamment associé à une faible condition cardiorespiratoire, comme cela a été observé dans notre étude auprès des survivantes de la LLA. De plus, le gène *ENO3* est rapporté pour être associé à l'intolérance à l'exercice. Finalement, nos résultats concordent avec ceux de la littérature puisque la faible condition cardiorespiratoire des survivants à haut risque de la LLA était associée avec le gène *SLC22A16*. La dose de doxorubicine reçue pendant les traitements peut être un facteur de risque important sur l'aptitude à l'entraînement physique et la réponse cardiovasculaire.

**Conclusion.** Cette étude met en évidence des associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement principalement chez les survivantes de la LLA. Ces résultats permettront un meilleur suivi des survivants et des survivantes de cancer pédiatrique.

## **Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the trainability genes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors**

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup>, Kateryna Petrykey<sup>3,4</sup>, Simon Drouin<sup>3</sup>, Patrick Beaulieu<sup>3</sup>, Pascal St-Onge<sup>3</sup>, Valérie Lemay<sup>1,3</sup>, Laurence Bertout<sup>3</sup>, Caroline Laverdiere<sup>3,5</sup>, Gregor Andelfinger<sup>3,5</sup>, Maja Krajinovic<sup>3,4,5</sup>, Daniel Sinnett<sup>3,5</sup> and Daniel Curnier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>4</sup> Department of pharmacology and physiology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

Corresponding author: Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), Département de Kinésiologie, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

**The category of the manuscript:** Original Article

**Journal:** BMC Cancer

**DOI:** 10.1186/s12885-019-5651-z

## Abstract

**Background.** The progress of treatments of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) has made it possible to reach a survival rate superior to 80%. However, the treatments lead to several long-term adverse effects, including cardiac toxicity. Although studies have reported associations between genetic variants and cardiorespiratory fitness, none has been performed on childhood ALL survivors.

**Methods.** We performed whole-exome sequencing in 239 childhood ALL survivors from the PETALE cohort. Germline variants (both common and rare) in selected set of genes (N=238) were analyzed for an association with cardiorespiratory fitness

**Results.** Our results showed that the common variant in the TTN gene was significantly associated with a low cardiorespiratory fitness level ( $p=0.0005$ ) and that the LEPR, IGFBPI and ENO3 genes were significantly associated with a low cardiorespiratory fitness level in female survivors ( $p\leq 0.002$ ). Also, we detected an association between the low cardiorespiratory fitness level in participants that were stratified to the “high risk” prognostic group and functionally predicted rare variants in the *SLC22A16* gene ( $p=0.001$ ). Positive associations between cardiorespiratory fitness level and trainability genes were mainly observed in females.

**Conclusions.** For the first time, we observed that low cardiorespiratory fitness in childhood ALL survivors can be associated with variants in genes related to subjects’ trainability. These findings could allow better childhood ALL patient follow-up tailored to their genetic profile and cardiorespiratory fitness, which could help reduce at least some of the burden of long-term adverse effects of treatments.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia; pediatric cancer survivorship; genetic association study; cardiorespiratory fitness; cardiovascular health; trainability genes.

**List of abbreviation**

ALL	Acute lymphoblastic leukemia
FDR	False discovery rate
HR	High risk without cardio-protective agent dexrazoxane
HR+DEX	High risk with cardio-protective agent dexrazoxane
MAF	Minor allele frequency
PETALE	Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SR	Standard risk
$\dot{V}O_2$ peak	Maximal oxygen consumption ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )
WES	Whole exome sequencing

## Background

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer, representing about 30% of all childhood malignancies. Over the past four decades, the progress in treatments for childhood ALL has made it possible to achieve a five-year survival rate over 80% [1].

However, the aggressive treatments regimen often leads to several long-term adverse effects, including cardiac toxicity and cardiovascular issues in survivors [2]. Physical activity has an important role in the prevention of cardiovascular diseases and in the management of metabolic disorders. A good cardiorespiratory fitness level in childhood ALL survivors has shown a significant positive impact on mental health, quality of life, bone strength and mortality [3-6]. It has been shown in healthy and untrained populations that there is a great inter-individual variability in subjects' capacity to improve their cardiac profile in response to regular exercise [7]. This can partly be explained by genetic variations between subjects, which can ultimately have an influence on their trainability [8]. Studies on healthy subjects and athletes have reported associations between genetic variants and changes in muscle strength [9, 10] and cardiorespiratory fitness in response to exercise [11]. It is essential to improve our knowledge of genetic determinants of trainability in childhood ALL survivors given that anticancer drugs, such as anthracyclines, can modify gene expression [12] and induce an impairment of cardiac function [13].

In this study, we investigated candidate genes linked to health-related fitness and performance and their association to high and low cardiorespiratory fitness levels in a cohort of childhood ALL survivors. Such genetic biomarkers will be important in the post-treatment follow-up of childhood ALL survivors by allowing personalized cardiorespiratory fitness risk management interventions.

## **Methods**

### **Study population**

All 239 participating childhood ALL survivors were diagnosed between 1987 and 2010 and treated according to DFCI-ALL 87-01 to 05-01 protocols [14] at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Quebec), Canada. The participants were recruited in the context of the PETALE study, a multidisciplinary research project with the goal to identify and to comprehensively characterize associated predictive biomarkers of long-term treatment related complications in childhood ALL survivors [15]. These participants had no history of refractory or recurrent disease and did not receive a hematopoietic stem cell transplant. These participants were almost exclusively of French-Canadian descent (>95%), with predominantly European ancestry [15]. In the current study, we restricted participants to those that were less than 19 years old at diagnosis. Subjects who have suffered from congenital bone disease or who received osteotoxic drugs for non-ALL disease were excluded. Written informed consent was obtained from every patient or parent/legal guardian. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC.

### **Measurements**

#### ***Cardiopulmonary exercise test***

The McMaster incremental cycle protocol [16] was performed on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoline, ER900, Bitz, Germany). The test consisted of a standard incremental procedure at a pedaling cadence of 50–70rpm starting at 25W, increasing the load by 25W or 50W (depending on the height and sex of the subject) every 2min. At the end of the test, an active rest period at 25W for 3min was followed by a passive rest period of 3min. All subjects were monitored continuously during the test with twelve-lead electrocardiograms (CASE Exercise Testing, GE Marquette, Milwaukee, WI, USA). Blood pressure was measured every 2min (Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC, USA). Both the cardiologist and the exercise physiologist determined whether the subjects



reached two out of three of the following criteria to validate their  $\dot{V}O_2$  peak: a respiratory exchange ratio value  $>1.15$ , OMNI  $>7$ , and  $HR_{max} \geq 85\%$  of the predicted value [17].

### ***Predicted maximum oxygen uptake***

The maximum oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) was measured during the McMaster incremental cycle protocol with a breath-by-breath system (Oxycon Pro, Viasys Healthcare, Germany) calibrated prior to each test. Breath-by-breath data were averaged in 20 sec intervals. For subjects  $\geq 18$  years old, predicted  $\dot{V}O_2$  peak was calculated using equations published by Wasserman and Hansen [18, 19], depending on age, sex, weight and height. For subjects  $<18$  years old the Cooper formula [19, 20] was used to predict  $\dot{V}O_{2peak}$ . An adjustment for overweight subjects was achieved with an addition of  $6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  for each kg of weight exceeding their normal weight [19] as calculated based on the 50<sup>th</sup> percentile of the World Health Organization body mass index charts for children [21].

### ***Cardiorespiratory fitness level***

The percentage of cardiorespiratory fitness is the ratio between measured and predicted  $\dot{V}O_{2peak}$ :  $[(\dot{V}O_2 \text{ peak measured} / \dot{V}O_2 \text{ peak predicted}) \times 100]$ . A higher percentage of  $\dot{V}O_2$  peak thus corresponded to a higher level of cardiorespiratory fitness.

### **Whole Exome Sequencing (WES)**

We performed whole-exome sequencing (WES) on a total of 239 participants. Whole exomes were captured in solution with Agilent's SureSelect Human All Exon 50Mb kits. Sequencing data (mean coverage  $\sim 40X$ ) were generated on the SOLiD 4.0 (ThermoFisher Scientific) or Illumina HiSeq 2500 platform (mean coverage = 113.1X) (SJUHC and G enome Qu ebec Integrated Centre for Pediatric Clinical Genomic platform). Reads were aligned on the Hg19 reference genome. PCR duplicates are removed using Picard [22]. Variant quality

score recalibration was performed using the HaplotypeCaller implemented in Genome Analysis ToolKit (GATK) [23] and QC Failure reads was removed. Generic alignment format SAMtools was used to create pileup files from cleaned BAM files [24]. Rare and common variants with a predicted functional impact on protein were identified by functional annotation from ANNOVAR [25]. Variants considered as potentially damaging as per SIFT ( $<0.1$ ) [26] and Polyphen2 ( $\geq 0.85$ ) [27]. Minor allele frequencies (MAF) were derived from the 1000 Genomes (European population) [28] and the NHLBI GO Exome Sequencing Project (European population, ESP) [29].

### **Power analysis**

Quanto software (version 1.2.4) [30] was used to compute a power analysis at 80%. For common variants (MAF of 5-30%), the power analysis revealed that the odds ratio ranged from 3 to 9 (depending on the outcome analyzed). The lowest odds ratio for rare variants (MAF of 0.01) that could be detected with a given sample size, was 26. The Bonferroni correction was used for the number of SNPs or genes tested.

### **Association studies and statistical analysis**

A list of candidate genes was generated through a review of the literature. The genes expected to influence the outcome associated with health-related fitness and performance (i.e., cardiorespiratory endurance, anaerobic, trainability, exercise hemodynamic, exercise intolerance and muscular strength) were targeted [31-33]. Additional candidate genes were selected via a Gene Oncology Enrichment Analysis and Visualization Tool (*Gorilla*) [34]. A total of 238 candidate genes (134 common variants and 1,225 rare variants) were chosen (**Supplemental Digital Content, Table S1, S2**). Variants that did not conform to the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p=0.001$ ) and/or with a total missing rate  $>20\%$  were excluded prior to analyses. Variants with a high linkage disequilibrium were excluded ( $r^2 > 0.8$ ).

Genetic association analyses between common genetic variants and cardiorespiratory fitness level were performed using allelic ratio implemented in PLINK v.1.07 [35]. The Benjamini and Hochberg method (FDR) was used to correct for multiple testing for candidate genes and variants with a FDR less than 0.10 were kept for further analyses [36-38]. Analyses were done by chi-square and Fisher's exact test, as was applicable. Analyses were performed in all 239 subjects and upon stratification by sex, age at visit, time from the end of the treatment and prognostic risk group (i.e., standard risk (SR), high risk with and without cardio-protective agent dexrazoxane (HR and HR+DEX)) [14]. The cumulative doxorubicin dose for the SR group was 60mg/m<sup>2</sup>, 300mg/m<sup>2</sup> for the HR+DEX group and either 360mg/m<sup>2</sup> (DFCI-ALL protocols 85-01, 87-01 and 91-01) or 300mg/m<sup>2</sup> (DFCI-ALL protocols 95-01) for the HR group. For rare variants associations, we used the SKAT-O test (Optimal Sequence Kernel Association Test) implemented in R v.3.2.1 [37, 39]. To test the individual contribution, we used the collapsing approach with the iterative exclusion of individual variants for rare variants associations. Adjustment for multiple testing was performed by bootstrap FDR method [40] implemented in QVALUE [41]. Genetic variants associated with cardiorespiratory fitness were analyzed using logistic regression including four covariables: age at visit, sex, cumulative doxorubicin dose and time from the end of the treatment.

For clinical characteristics, a two-tailed Student t-test with a significance level of 5% was performed. A Chi-square test with a threshold of 5% was used to compare two percentages. A Fisher exact test was used when the conditions for applying a Chi-square test were not met. All variables were reported as mean ± standard deviation (SD) or as percentage. Cardiorespiratory fitness data were verified for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. All analyses were performed using SPSS version 24.0 [42].

## Results

A total of 239 childhood ALL survivors were included in our analyses (**Table 1**). Participants were divided in two groups according to their median predicted  $\dot{V}O_2$  peak. The first group opposed above and below the median of cardiorespiratory fitness level of the childhood ALL survivors (<83.8% vs  $\geq$ 83.8%) (**Table 2**), whereas the second group opposed the two extremes at least two standard deviations away from the median ( $\leq$ 48.3% vs  $\geq$ 125.6%) (**Supplemental Digital Content, Table S3**).

The common variants analyses are presented in **Table 3 (also see Supplemental Digital Content, Table S4)**. The carriers of the *TTN* minor allele were overrepresented among survivors with a cardiorespiratory fitness level <83.8%. The major allele in other genes (*LEPR*, *IGFBP1* and *ENO3*) had, in contrast, a protective role and were represented less frequently among female survivors who had cardiorespiratory fitness level <83.8%. Significant genetic variants were further analyzed in logistic regression (**Table 3 and Supplemental Digital Content, Table S4**) in which the effect of genetic variant is adjusted for age at visit, sex, cumulative doxorubicin dose and time from end of the treatment and no significant confounding factors were observed in these associations. The analysis of functionally predicted rare variants detected an association (with FDR <10%) between the low cardiorespiratory fitness level and rare variants enrichment in the *SLC22A16* gene for the HR group ( $p=0.001$ ) (**Supplemental Digital Content, Table S5**). Our analyses of rare variants showed a significant association with a low cardiorespiratory fitness in the HR group without the cardio-protective agent dexrazoxane. No other association with the appropriate FDR threshold was shown in our analysis of rare variants. In order to identify the individual contributions to the observed association signal, we explored different variant combinations with the collapsing approach. The significant signal came from the *SLC22A16* gene where three variants (rs41288594, rs61729086, rs146329765) were contributing to the signal (**Supplemental Digital Content, Table S5**). Our analyses reported the individual contribution of variant rs61729086 but showed no

individual contributions of variants rs41288594 and rs146329765. The significant genetic variant was further analyzed in a logistic regression (**Supplemental Digital Content, Table S5**). Analyses revealed that there was no significant effect of co-variables in the multivariate model due to the confounding effects of other covariates and the small sample size of the low frequency genetic variant.

**Table 1. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia survivors**

	Childhood ALL survivors	Females	Males
Total	239	120	119
Age at visit (y)	21.5 ± 6.1	21.5 ± 6.3	21.6 ± 6.0
Age at cancer diagnosis (y)	6.3 ± 4.6	6.2 ± 4.4	6.4 ± 4.7
Time from the end of the treatment (y)	13.0 ± 5.0	13.0 ± 5.3	12.9 ± 4.8
Weight (kg)	66.8 ± 16.4	63.7 ± 16.6	70.0 ± 15.7
Height (cm)	166.9 ± 10.0	160.3 ± 6.7	171.5 ± 9.6
$\dot{V}O_2$ peak (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	32.6 ± 8.4	27.6 ± 6.5	36.9 ± 7.4*
Power at $\dot{V}O_2$ peak (W)	174.7 ± 55.3	133.5 ± 28.9	213.8 ± 45.0*
$\dot{V}O_2$ peak predicted (%)	85.7 ± 17.1	86.8 ± 18.3*	83.2 ± 15.4
Physical activity (min)	27.8 ± 29.4	24.9 ± 30.3	30.5 ± 28.4*
DOX (mg/m <sup>2</sup> )	182.8 ± 119.7	183.4 ± 121.9	182.2 ± 117.9
DEX (mg/m <sup>2</sup> )	2781.0 ± 440.0	2828.8 ± 374.4	2731.8 ± 499.4

ALL, acute lymphoblastic leukemia; DOX, cumulative dose of doxorubicin; DEX, cumulative dose of dexrazoxane. Physical activity variable represents minutes per day of moderate or intense leisure physical activities. Data are expressed as percentage or as means ± SD. \* $p < 0.05$ , Females versus Males.

**Table 2. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia survivors according to their cardiorespiratory fitness level**

	Group 1	
	<83.8%	≥83.8%
Total	119	120
Gender (Females / Males)	54/65	66/54
Age at visit (y)	21.6 ± 5.9	21.5 ± 6.4
Age at cancer diagnosis (y)	6.2 ± 4.8	6.3 ± 4.4
Time from the end of the treatment (y)	13.1 ± 5.1	12.8 ± 5.0
Weight (kg)	67.4 ± 18.1	66.2 ± 14.6
Height (cm)	166.1 ± 11.5	165.6 ± 8.3
$\dot{V}O_2$ peak (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	28.5 ± 6.2	35.8 ± 8.6*
Power at $\dot{V}O_2$ peak (W)	162.6 ± 55.2	185.6 ± 53.3*
$\dot{V}O_2$ peak predicted (%)	71.9 ± 10.0	98.0 ± 11.7*
Physical activity (min)	22.4 ± 29.6	32.9 ± 28.5*

Physical activity variable represents minutes per day of moderate or intense leisure physical activities. Data are expressed as percentages or as means ± SD. \* $p < .05$

**Supplemental Digital Content, Table S3. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia survivors with a very low or very high cardiorespiratory fitness level**

	Group 2	
	≤48.3%	≥125.6%
Total	5	5
Gender (Females / Males)	3/2	3/2
Age at visit (y)	20.0 ± 2.4	20.0 ± 7.2
Age at cancer diagnosis (y)	3.8 ± 3.6	6.4 ± 5.5
Time from the end of the treatment (y)	15.3 ± 2.5	10.9 ± 3.7
Weight (kg)	58.7 ± 24.2	65.0 ± 17.5
Height (cm)	165.7 ± 11.6	165.5 ± 14.1
$\dot{V}O_2$ peak (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	19.7 ± 4.8	42.7 ± 2.9*
Power at $\dot{V}O_2$ peak (W)	110.0 ± 65.2	189.8 ± 9.2*
$\dot{V}O_2$ peak predicted (%)	43.5 ± 4.7	225.0 ± 88.4*
Physical activity (min)	14.7 ± 20.2	128.0 ± 1.9*

Physical activity variable represents minutes per day of moderate or intense leisure physical activities. Data are expressed as percentages or as means ± SD. \* $p < .05$



**Table 3. Significant genetic associations between cardiorespiratory fitness and common variants**

	Gene	SNPs ID	Minor Alleles		Major Alleles		p-value	FDR	MAF	OR (95% CI)	p-value*	OR (95% CI)*
			Affected, N (%)	Unaffected, N (%)	Affected, N (%)	Unaffected, N (%)						
Survivors <83.8% predicted $\dot{V}O_2$ peak	TTN	rs6723526	33 (14.47)	195 (85.53)	9 (4.55)	189 (95.45)	0.0005	0.04	0.1	3.55 (1.66 - 7.63)	0.0006	4.47 (1.89-10.53)
	LEPR	rs1137100	22 (17.19)	106 (82.81)	34 (37.78)	56 (62.22)	0.0008	0.03	0.25	0.34 (0.18 - 0.64)	0.003	0.33 (0.15-0.68)
Female survivors <83.8% predicted $\dot{V}O_2$ peak	IGFBP1	rs4619	43 (33.59)	85 (66.41)	51 (56.67)	39 (43.33)	0.0008	0.03	0.42	0.39 (0.22 - 0.67)	0.01	0.46 (0.24-0.86)
	ENO3	rs238239	41 (32.54)	85 (67.46)	46 (53.49)	40 (46.51)	0.002	0.05	0.4	0.42 (0.24 - 0.74)	0.005	0.34 (0.16-0.73)

SNPs, single-nucleotide polymorphisms; MAF, Minor allele frequency; OR, Odds Ratio. Threshold of FDR (false discovery rate) was 0.10. Affected were survivors who have a cardiorespiratory fitness level  $\geq 83.8\%$  and unaffected were survivors who have a cardiorespiratory fitness level  $< 83.8\%$ . Results from genetic association were presented using allelic model, while results from adjusted logistic regression was presented using the genotypic model (i.e., additive). \*Logistic regression adjusted for age at visit, sex, cumulative doxorubicin dose and time from end of the treatment.

**Supplemental Digital Content, Table S4. Significant genetic associations between very low or very high cardiorespiratory fitness and common variants**

	Gene	SNPs ID	Minor Alleles		Major Alleles		p-value	FDR	MAF	OR (95% CI)
			Affected, N (%)	Unaffected, N (%)	Affected, N (%)	Unaffected, N (%)				
Survivors $\leq$ 48.3% predicted VO <sub>2</sub> peak	IGFBP1	rs4619	1 (10.00)	9 (90.00)	8 (80.00)	2 (20.00)	0.005	0.08	0.39	0.03 (0.002 - 0.37)
Female survivors $\leq$ 48.3% predicted VO <sub>2</sub> peak	LEPR	rs1137100	0 (0.00)	8 (100.00)	5 (83.33)	1 (16.67)	0.002	0.09	0.25	-
	IGFBP1	rs4619	1 (12.50)	7 (87.50)	6 (100.00)	0 (0.00)	0.004	0.09	0.42	-

SNPs, single-nucleotide polymorphisms; MAF, Minor allele frequency; OR, Odds Ratio. Threshold of FDR (false discovery rate) was 0.10. Affected were survivors who have a cardiorespiratory fitness level  $\geq$ 125.6% and unaffected were survivors who have a cardiorespiratory fitness level  $\leq$ 48.3%. Results from genetic associations were presented using allelic model.

**Supplemental Digital Content, Table S5. Significant genetic associations between cardiorespiratory fitness and rare variants**

	Gene	Position	SNP ID	MAF	p-value	FDR	OR (95% CI) <sup>a</sup>
HR group <83.8% predicted $\dot{V}O_2$ peak	SLC22A16	chr6:110763935-110763935	rs41288594	0.008			
	<b>SLC22A16</b>	<b>chr6:110768128-110768128</b>	<b>rs61729086</b>	0.004	0.001	0.04	2.09 (0.59 – 7.39)
	SLC22A16	chr6:110763506-110763506	rs146329765	0.002			

HR, high risk without dexrazoxane; SNPs, single-nucleotide polymorphisms; OR, Odds ratio. Threshold of FDR (false discovery rate) was 0.10. Results from genetic associations were presented using allelic model, while results from logistic regression were presented using the genotypic model (i.e., additive). <sup>a</sup>OR of significant combination, combination include all variants. Individual contribution of variant rs61729086 (noted in bold) was identified with OR=3.17 (0.51-19.85), p=0.001. The significant genetic variant rs61729086 was analyzed in a logistic regression adjusted for age at visit, sex and time from end of the treatment with OR=3.24 (0.36-29.18), p=0.29.

## Discussion

This study was the first to assess genetic determinants of the cardiorespiratory fitness level in childhood ALL survivors. We observed that a low cardiorespiratory fitness was associated with genes primarily related to survivors' trainability, particularly with common variants in the *TTN*, *LEPR*, *IGFBP1* and *ENO3* genes and with a rare variant in the *SLC22A16* gene. This was particularly obvious among female survivors.

The involvement of *TTN* and *LEPR*, two cardiac-related genes were associated with a decrease of cardiorespiratory fitness in survivors. Our findings showed that the common variant rs6723526 in *TTN* was associated to survivors with cardiorespiratory fitness level <83.8%. *TTN*, which encodes the protein titin, one of the most abundant proteins in the human striated muscle myofibril [43] and plays an essential role in skeletal and cardiac muscle [44]. The HERITAGE family study demonstrated a similar influence of the *TTN* gene in regard to cardiac function during endurance training [45]. We also found that the common variant rs1137100 in the *LEPR* gene encoding the leptin receptor involved in body weight regulation [46], insulin resistance [47] and physiological adaptation response to exercise [48], was associated with a cardiorespiratory fitness level <83.8% and ≤48.3% in female survivors. The *LEPR* gene had been reported by the HERITAGE study as associated with a lower  $\dot{V}O_2$  max training response [49] and was also associated with significantly lower physical activity levels in young children in another report [50]. Thus, the *TTN* and the *LEPR* genes are respectively associated with cardiac function during endurance training and a lower  $\dot{V}O_2$  max training response.

Another gene linked to insulin resistance is *IGFBP1*. This gene is also associated with lower cardiorespiratory fitness in female survivors. Indeed, we found that the common variant rs4619 in *IGFBP1* was associated with a cardiorespiratory fitness level <83.8% and ≤48.3%, especially in female survivors. This gene is a member of the insulin-like growth factor binding protein family which

plays an important role in cell migration and metabolic processes, influencing cardiorespiratory fitness level due to its role in energy metabolism [51]. It has been reported that while there is no significant change in *IGFBP1* levels in response to exercises with high resistance [52], changes are observed in response to exercises that are short in duration [53]. Similarly to the positive association between the expression of the *IGFBP1* gene and physical inactivity [54], the enolase 3 (*ENO3*) gene is positively associated with exercise intolerance [55]. The *ENO3* gene is especially important because of its role in muscle development and regeneration [56]. It encodes  $\beta$ -enolase and is mainly expressed in adult striated muscle (i.e., skeletal and cardiac muscle) [57, 58]. It has been found that the absolute cellular level of enolase activity is higher in skeletal muscle than in other tissues (e.g., liver, kidney, spleen and neural tissues) [59] due to the heavy metabolic requirement of skeletal muscle [55]. Our findings showed that the common variant rs238239 in the *ENO3* gene was associated with a cardiorespiratory fitness level <83.8% in female survivors. *LEPR*, *IGFBP1* and *ENO3* genes were found to be only significantly associated with a lower cardiorespiratory fitness in female survivors. As discussed previously, these genes play important roles in energy metabolism, body weight regulation and muscle development and regeneration [46, 51, 56]. Female survivors showed a greater impairment of total daily energy expenditure after treatments with anthracyclines [2]. Indeed, it is reported that in ALL survivors, cardiorespiratory levels are significantly lower in comparison to a similarly aged non-cancer population, especially in female survivors [60]. Many studies have reported a deterioration of the cardiorespiratory fitness in female survivors [60-63], which is consistent with our genetic association.

The absence of results in the common variants analysis with stratification by prognostic risk group (i.e., SR, HR and HR+DEX) was unexpected and could be due to lack of power. Indeed, several studies have shown genetic contributions to cardiac toxicity induced by higher cumulative dose of anthracyclines in pediatric cancer patients [64-66]. These findings confirmed that the doxorubicin dose can be an important risk factor [65, 67] which can affect the cancer subjects' trainability

[68] and their cardiovascular response [69-71]. It has been shown that the *SLC22A16* gene could contribute to variations in the doxorubicin pharmacokinetics, resulting in a possible higher incidence of adverse effects [72]. *SLC22A16* also plays a key role in mitochondrial fat oxidation by transporting carnitine, which is important during exercise [73]. Previous studies have shown that its supplementation of carnitine has the potential to improve  $\beta$ -oxidation during exercise in order to improve performance by making ATP available for mechanical work [74-77]. In this study, we found that a low cardiorespiratory fitness was detected in association with the presence of rare variants in the *SLC22A16* gene. Our findings revealed that there was no significant effect of co-variables in the multivariate model due to the confounding effects of other covariates. A previous study reported that the *SLC22A16* gene was associated with the doxorubicin dose in female cancer patients [78]. This could explain that for survivors in our HR group, the *SLC22A16* gene was negatively associated with cardiorespiratory fitness.

It should be noted that our statistical power is limited by the relatively small sample size (n=239). The strengths of our study are the analysis of French-Canadian population because it is characterized by its homogeneity, not only at the genetic level but also in terms of lifestyle [15]. Moreover, no significant differences between the frequency of common variant alleles between French-Canadian and other populations of European descent have been reported [79].

In conclusion, this study provided evidence of genetic predispositions to low cardiorespiratory fitness level in childhood ALL survivors. Further replication analysis and confirmation of these findings are needed. The identification of novel genetic biomarkers associated with lower cardiorespiratory fitness potential will help reduce the burden of cardiorespiratory long-term adverse effects. As a matter of fact, it will enable the development of personalized follow-ups and preventive strategies for childhood ALL survivors to mitigate this vulnerability.

**Declarations*****Ethics approval and consent to participate***

Written informed consent was obtained from every patient or parent/legal guardian. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of Sainte-Justine University Health Center.

***Consent for publication***

Not applicable

***Availability of data and material***

Our data are not deposited in publicly available repositories. However, the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

***Competing interests***

The authors declare that they have no competing interests

***Funding***

This work is supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) (grant number: TCF 118694). This research is also supported in part by PhD study grants from Cole Foundation, Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS), Sainte-Justine University Hospital Center Foundation and Foundation of Stars. The funding body had no role in the design of the study, collection, analysis, interpretation of data, or in writing the manuscript. Also, there are no companies or manufacturers that will benefit from the results of this study.

***Authors' contributions***

MC, DS, MK, GA, CL, LB, SD and DC conceived the study and participated in the design and coordination. VL performed cardiopulmonary exercise tests. VL and MC collected the cardiorespiratory data and classified participants according to their cardiorespiratory fitness level. PSO and PB performed the acquisition and processed the genetic data of the PETALE survivors. MC and KP did the genetic association studies and MC interpreted the data. MC, SD, MK, DS and DC contributed to the writing of the manuscript. All authors have read and approved this manuscript.

***Acknowledgements***

We appreciate the assistance of Ariane Levesque (McGill University) for her review of the article in the English language.



## References

1. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J: Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer* 2001, 92(7):1977-1983.
2. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ: Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005, 19(1):13-17.
3. Courneya KS: Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35(11):1846-1852.
4. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH: An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2010, 4(2):87-100.
5. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ: Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer treatment reviews* 2010, 36(2):185-194.
6. Wurz A, Brunet J: The Effects of Physical Activity on Health and Quality of Life in Adolescent Cancer Survivors: A Systematic Review. *JMIR cancer* 2016, 2(1).
7. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Hakkinen K, Jenkins NT, Karavirta L, Kraus WE, Leon AS *et al*: Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PloS one* 2012, 7(5):e37887.
8. Chomistek AK, Chasman DI, Cook NR, Rimm EB, Lee IM: Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Medicine and science in sports and exercise* 2013, 45(4):691-697.
9. Norman B, Esbjornsson M, Rundqvist H, Osterlund T, Glenmark B, Jansson E: ACTN3 genotype and modulation of skeletal muscle response to exercise in human subjects. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2014, 116(9):1197-1203.

10. Niemi AK, Majamaa K: Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *European journal of human genetics : EJHG* 2005, 13(8):965-969.
11. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C: Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiological genomics* 2003, 14(2):161-166.
12. Gniazdowski M, Denny WA, Nelson SM, Czyz M: Effects of anticancer drugs on transcription factor-DNA interactions. *Expert opinion on therapeutic targets* 2005, 9(3):471-489.
13. Senkus E, Jassem J: Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer treatment reviews* 2011, 37(4):300-311.
14. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, Cole PD, Kelly KM, Laverdiere C, Michon B *et al*: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010, 24(2):320-334.
15. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, Curnier D, Friedrich MG, Kritikou EA, Lefebvre G *et al*: The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer* 2017, 64(6).
16. Bar-Or O, Rowland TW: Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application. Champaign: Human Kinetics; 2004.
17. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW *et al*: EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012, 126(18):2261-2274.

18. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K: Predicted values for clinical exercise testing. *The American review of respiratory disease* 1984, 129(2 Pt 2):S49-55.
19. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ: Principles of Exercise Testing and Interpretation. In: *Normal Values. Volume 4th*, edn. Edited by Weinberg R. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 160–182.
20. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K: Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. *Pediatr Res* 1984, 18(9):845-851.
21. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J: Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007, 85(9):660-667.
22. GITHUB-PICARD [<http://broadinstitute.github.io/picard>.]
23. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M *et al*: The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome research* 2010, 20(9):1297-1303.
24. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, Marth G, Abecasis G, Durbin R: The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics (Oxford, England)* 2009, 25(16):2078-2079.
25. Wang K, Li M, Hakonarson H: ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic acids research* 2010, 38(16):e164.
26. Kumar P, Henikoff S, Ng PC: Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature protocols* 2009, 4(7):1073-1081.

27. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR: Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics* 2013, Chapter 7:Unit7.20.
28. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, Hurles ME, McVean GA: A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010, 467(7319):1061-1073.
29. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP) [<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>]
30. Morrison J, Gauderman W: Quanto, 1.2.4 edn. Los Angeles, CA: USC University of Southern California; 2009.
31. Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C: The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and science in sports and exercise* 2009, 41(1):35-73.
32. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, Wisloff U, Coombes JS: Genes to predict VO(2max) trainability: a systematic review. *BMC genomics* 2017, 18(Suppl 8).
33. Sarzynski MA, Loos RJ, Lucia A, Perusse L, Roth SM, Wolfarth B, Rankinen T, Bouchard C: Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. *Medicine and science in sports and exercise* 2016, 48(10):1906-1916.
34. Eden E, Navon R, Steinfeld I, Lipson D, Yakhini Z: GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC bioinformatics* 2009, 10(1):48.
35. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ *et al*: PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics* 2007, 81(3):559-575.

36. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society Series B (Methodological)* 1995:289-300.
37. Team R: RStudio: integrated development for R. *RStudio, Inc, Boston, MA* URL <http://www.rstudio.com> 2017.
38. England J, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, Krajinovic M, Laverdière C, Levy E, Marcil V, Sinnett D: Genomic determinants of long-term cardiometabolic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC cancer* 2017, 17.
39. Wu MC, Lee S, Cai T, Li Y, Boehnke M, Lin X: Rare-variant association testing for sequencing data with the sequence kernel association test. *American journal of human genetics* 2011, 89(1):82-93.
40. Storey JD, Taylor JE, Siegmund D: Strong control, conservative point estimation and simultaneous conservative consistency of false discovery rates: a unified approach. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2004, 66(1):187-205.
41. Storey JD: A direct approach to false discovery rates. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2002, 64(3):479-498.
42. IBM Corp.: IBM SPSS Statistics for Macintosh. In., 24.0 edn. Armonk, NY: IBM Corp.; Released 2013,.
43. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA: New titin (connectin) isoforms and their functional role in striated muscles of mammals: facts and suppositions. *Biochemistry Biokhimiia* 2012, 77(13):1515-1535.
44. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J, Labeit S, Witt C, Peltonen L, Richard I *et al*: Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *American journal of human genetics* 2002, 71(3):492-500.
45. Rankinen T, Rice T, Boudreau A, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C: Titin is a candidate gene for stroke volume response to

- endurance training: the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics* 2003, 15(1):27-33.
46. Bailleul B, Akerblom I, Strosberg AD: The leptin receptor promoter controls expression of a second distinct protein. *Nucleic acids research* 1997, 25(14):2752-2758.
  47. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF: Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *European journal of endocrinology* 2004, 150(5):725-729.
  48. Soeters MR, Soeters PB: The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2012, 31(6):1002-1007.
  49. Rico-Sanz J, Rankinen T, Rice T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C: Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. *Physiological genomics* 2004, 16(2):256-260.
  50. Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, Ossowski V, Thompson D, Hanson R, Ravussin E, Tataranni P: The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *International journal of obesity* 2002, 26(12):1629.
  51. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG: The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine reviews* 1999, 20(6):761-787.
  52. Hasani-Ranjbar S, Soleymani Far E, Heshmat R, Rajabi H, Kosari H: Time course responses of serum GH, insulin, IGF-1, IGFBP1, and IGFBP3 concentrations after heavy resistance exercise in trained and untrained men. *Endocrine* 2012, 41(1):144-151.
  53. Lavoie JM, Fillion Y, Couturier K, Corriveau P: Evidence that the decrease in liver glycogen is associated with the exercise-induced increase in IGFBP-1. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2002, 93(2):798-804; discussion 797.
  54. Simonen RL, Rankinen T, Perusse L, Rice T, Rao DC, Chagnon Y, Bouchard C: Genome-wide linkage scan for physical activity levels in the

- Quebec Family study. *Medicine and science in sports and exercise* 2003, 35(8):1355-1359.
55. Comi GP, Fortunato F, Lucchiari S, Bordoni A, Prella A, Jann S, Keller A, Ciscato P, Galbiati S, Chiveri L:  $\beta$ -enolase deficiency, a new metabolic myopathy of distal glycolysis. *Annals of neurology* 2001, 50(2):202-207.
  56. Peshavaria M, Day IN: Molecular structure of the human muscle-specific enolase gene (ENO3). *Biochemical Journal* 1991, 275(Pt 2):427-433.
  57. GIALLONGO A, VENTURELLA S, OLIVA D, BARBIERI G, RUBINO P, FEO S: Structural features of the human gene for muscle-specific enolase. *The FEBS Journal* 1993, 214(2):367-374.
  58. Chen SH, Giblett ER: Enolase: human tissue distribution and evidence for three different loci. *Annals of human genetics* 1976, 39(3):277-280.
  59. Newsholme E: Regulation of carbohydrate metabolism in muscle: Identification of regulatory enzymes. *Regulation in metabolism J Wiley and Sons, London* 1973, 103.
  60. Tonorezos ES, Snell PG, Moskowitz CS, Eshelman-Kent DA, Liu JE, Chou JF, Smith SM, Dunn AL, Church TS, Oeffinger KC: Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2013, 60(8):1358-1364.
  61. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine* 1991, 324(12):808-815.
  62. Hovi L, Era P, Rautonen J, Siimes MA: Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer* 1993, 72(1):276-281.
  63. Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW: Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. *Archives of disease in childhood* 1997, 76(4):298-303.

64. Rajic V, Aplenc R, Debeljak M, Prestor VV, Karas-Kuzelicki N, Mlinaric-Rascan I, Jazbec J: Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leukemia & lymphoma* 2009, 50(10):1693-1698.
65. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, Altman RB: Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and genomics* 2011, 21(7):440-446.
66. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dube MP, Al-Saloos H, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC *et al*: Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012, 30(13):1422-1428.
67. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE: Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future cardiology* 2012, 8(4):10.2217/fca.2212.2244.
68. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW: Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(5):288-296.
69. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23(12):2629-2636.
70. Johnson D, Perrault H, Fournier A, Leclerc JM, Bigras JL, Davignon A: Cardiovascular responses to dynamic submaximal exercise in children previously treated with anthracycline. *American heart journal* 1997, 133(2):169-173.
71. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP *et al*: Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the



- European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2014, 27(9):911-939.
72. Lal S, Wong ZW, Jada SR, Xiang X, Chen Shu X, Ang PC, Figg WD, Lee EJ, Chowbay B: Novel SLC22A16 polymorphisms and influence on doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2007, 8(6):567-575.
  73. Brass EP: Supplemental carnitine and exercise. *The American journal of clinical nutrition* 2000, 72(2):618S-623S.
  74. Wall BT, Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Marimuthu K, Macdonald IA, Greenhaff PL: Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *The Journal of physiology* 2011, 589(4):963-973.
  75. Vecchiet L, Di Lisa F, Pieralisi G, Ripari P, Menabo R, Giamberardino M, Siliprandi N: Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990, 61(5-6):486-490.
  76. Gorostiaga EM, Maurer CA, Eclache JP: Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *International journal of sports medicine* 1989, 10(3):169-174.
  77. Marconi C, Sassi G, Carpinelli A, Cerretelli P: Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1985, 54(2):131-135.
  78. Faraji A, Dehghan Manshadi HR, Mobaraki M, Zare M, Houshmand M: Association of ABCB1 and SLC22A16 Gene Polymorphisms with Incidence of Doxorubicin-Induced Febrile Neutropenia: A Survey of Iranian Breast Cancer Patients. *PloS one* 2016, 11(12):e0168519.
  79. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnett D: Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6,

GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood* 1999, 93(5):1496-1501.

## Supplemental Digital Content, Table S1. List of common candidate genes included

Genes	SNPs ID	Position
ABCB5	rs34603556	chr7:20691047-20691047
ABCB5	rs62453384	chr7:20762646-20762646
ABCB5	rs61732039	chr7:20687604-20687604
ABCB8	rs17545756	chr7:150732812-150732812
ABCC1	rs45511401	chr16:16173232-16173232
ABCC3	rs9890046	chr17:48712711-48712711
ABCC3	rs12604031	chr17:48712705-48712705
ABCC3	rs11568591	chr17:48761053-48761053
ABCC4	rs2274407	chr13:95859035-95859035
ADD1	rs4961	chr4:2906707-2906707
ADD1	rs4963	chr4:2916762-2916762
AGT	rs4762	chr1:230845977-230845977
AKR1A1	rs2229540	chr1:46032311-46032311
AKR1C3	rs11551177	chr10:5138747-5138747
AMPD1	rs61752479	chr1:115231254-115231254
APOE	rs440446	chr19:45409167-45409167
APOE	rs7412	chr19:45412079-45412079
ATF4	rs4894	chr22:39917515-39917515
BDKRB2	rs1046248	chr14:96703484-96703484
CASR	rs1042636	chr3:122003769-122003769
CBR1	rs2835265	chr21:37444696-37444696
CBR1	rs2835266	chr21:37444697-37444697
CBR3	rs1056892	chr21:37518706-37518706
CETP	rs5880	chr16:57015091-57015091
COX15	rs2231687	chr10:101473218-101473218
COX17	rs2280578	chr3:119395799-119395799
CRTC1	rs3746266	chr19:18876309-18876309
CYBA	rs4673	chr16:88713236-88713236
EDN1	rs5370	chr6:12296255-12296255
ENO3	rs238239	chr17:4856580-4856580
EPHX1	rs1051740	chr1:226019633-226019633
ERBB2	rs1058808	chr17:37884037-37884037
FABP2	rs1799883	chr4:120241902-120241902
GABPB2	rs11204774	chr1:151062957-151062957
GNB3	rs5442	chr12:6954864-6954864
GSTM1	rs147668562	chr1:110231746-110231746
HFE	rs1799945	chr6:26091179-26091179
HFE	rs1800562	chr6:26093141-26093141
HLA-A	rs3179982	chr6:29912333-29912333
HLA-A	rs2230954	chr6:29910371-29910371
HLA-A	rs707910	chr6:29910663-29910663
HLA-A	rs2231004	chr6:29910762-29910762
HLA-A	rs3173420	chr6:29911114-29911114
HLA-A	rs1059535	chr6:29911222-29911222
HLA-A		chr6:29911260-29911260
HLA-A	rs76185201	chr6:29911272-29911272

Genes	SNPs ID	Position
HLA-A	rs149288080	chr6:29911925-29911925
HLA-A	rs145046067	chr6:29912030-29912030
HLA-A	rs1136903	chr6:29912280-29912280
HLA-A	rs3180278	chr6:29912345-29912345
HLA-A	rs1137078	chr6:29912348-29912348
HLA-A	rs2231119	chr6:29912856-29912856
HLA-A	rs1137631	chr6:29913037-29913037
HLA-A	rs1136949	chr6:29912297-29912297
HLA-A	rs1137160	chr6:29912386-29912386
HLA-A	rs1136683	chr6:29910752-29910752
HLA-A	rs1136702	chr6:29911092-29911092
HLA-A	rs150028516	chr6:29912042-29912042
HLA-A	rs2230991	chr6:29910719-29910719
HLA-A	rs1059526	chr6:29911218-29911218
HLA-A	rs1136659	chr6:29910557-29910557
HLA-A	rs1059423	chr6:29910581-29910581
IGFBP1	rs4619	chr7:45932669-45932669
LEPR	rs1137100	chr1:66036441-66036441
LEPR	rs1805094	chr1:66075952-66075952
LIPC	rs6083	chr15:58838010-58838010
LMNA	rs593987	chr1:156096387-156096387
LMNA	rs513043	chr1:156099669-156099669
LRP5	rs4988321	chr11:68174189-68174189
LTBP4	rs10880	chr19:41128309-41128309
NCOA3	rs2230782	chr20:46264888-46264888
NDUFA10	rs13848	chr2:240946766-240946766
NDUFA10	rs1530144	chr2:240923050-240923050
NDUFA10	rs11541494	chr2:240964714-240964714
NDUFA11	rs12980262	chr19:5893058-5893058
NDUFA11	rs1678868	chr19:5892954-5892954
NDUFA6	rs1801311	chr22:42486723-42486723
NDUFS2	rs11576415	chr1:161182208-161182208
NDUFS3	rs2030166	chr11:47602729-47602729
NDUFV3	rs10595	chr21:44324365-44324365
NOS2	rs2297518	chr17:26096597-26096597
NOS3	rs79467411	chr7:150700291-150700291
NQO1	rs1800566	chr16:69745145-69745145
PFKM	rs11609399	chr12:48501161-48501161
PFKM	rs4760682	chr12:48512285-48512285
PFKM	rs11168414	chr12:48512331-48512331
PON1	rs854560	chr7:94946084-94946084
PPARA	rs1800206	chr22:46614274-46614274
PPARG	rs1801282	chr3:12393125-12393125
PPARGC1A	rs3736265	chr4:23814707-23814707
SGCG	rs17314986	chr13:23824818-23824818
SIRT3	rs28365927	chr11:236091-236091

Genes	SNPs ID	Position
SLC22A16	rs12210538	chr6:110760008-110760008
SLC22A16	rs723685	chr6:110763875-110763875
SLC28A3	rs56350726	chr9:86900369-86900369
SLC28A3	rs10868138	chr9:86917301-86917301
TOP1MT	rs2293925	chr8:144392368-144392368
TTN	rs3829747	chr2:179397561-179397561
TTN	rs3731749	chr2:179406191-179406191
TTN	rs9808377	chr2:179421694-179421694
TTN	rs3731746	chr2:179430997-179430997
TTN	rs744426	chr2:179436020-179436020
TTN	rs2303838	chr2:179444939-179444939
TTN	rs2042996	chr2:179451420-179451420
TTN	rs16866406	chr2:179457147-179457147
TTN	rs2288569	chr2:179458591-179458591
TTN	rs1001238	chr2:179464527-179464527
TTN	rs6723526	chr2:179498042-179498042
TTN	rs2042995	chr2:179558366-179558366
TTN	rs7585334	chr2:179620951-179620951
TTN	rs2291310	chr2:179623758-179623758
TTN	rs2291311	chr2:179629461-179629461
TTN	rs10497520	chr2:179644855-179644855
TTN	rs12463674	chr2:179432185-179432185
TTN	rs36051007	chr2:179545859-179545859
TTN	rs2244492	chr2:179554305-179554305
TTN	rs200875815	chr2:179634421-179634421
TTN	rs3829746	chr2:179427536-179427536
TTN	rs12693164	chr2:179579093-179579093
TTN	rs13390491	chr2:179582327-179582327
TTN	rs2627043	chr2:179582537-179582537
TTN	rs16866465	chr2:179583496-179583496
TTN	rs12693166	chr2:179587130-179587130
TTN	rs35813871	chr2:179650408-179650408
TTN	rs2627037	chr2:179606538-179606538
TTN	rs16866538	chr2:179659912-179659912
TTN	rs72648998	chr2:179575511-179575511
ULK1	rs7138581	chr12:132406666-132406666
VDR	rs2228570	chr12:48272895-48272895

## Supplemental Digital Content, Table S2. List of rare candidate genes included

Genes	SNPs ID	Position
ABCB1		chr7:87179813-87179813
ABCB1		chr7:87214975-87214975
ABCB1	rs56107566	chr7:87175288-87175288
ABCB1		chr7:87145953-87145953
ABCB1	rs2032582	chr7:87160618-87160618
ABCB1		chr7:87196164-87196164
ABCB1	rs77543238	chr7:87193460-87193460
ABCB1	rs55852620	chr7:87138760-87138760
ABCB1	rs202002337	chr7:87196161-87196161
ABCB1		chr7:87133704-87133704
ABCB1	rs201661522	chr7:87168609-87168609
ABCB1	rs142600685	chr7:87179256-87179256
ABCB5		chr7:20685488-20685488
ABCB5	rs151326874	chr7:20691167-20691167
ABCB5	rs17143304	chr7:20767954-20767954
ABCB5		chr7:20739510-20739510
ABCB5		chr7:20685493-20685493
ABCB5	rs150545949	chr7:20683170-20683170
ABCB5	rs17143212	chr7:20682884-20682884
ABCB5	rs2074000	chr7:20685484-20685484
ABCB5	rs140251822	chr7:20721260-20721260
ABCB5		chr7:20782528-20782528
ABCB5		chr7:20691184-20691184
ABCB5		chr7:20691185-20691185
ABCB5	rs60197951	chr7:20784910-20784910
ABCB5		chr7:20698170-20698170
ABCB5		chr7:20768024-20768024
ABCB5		chr7:20739703-20739703
ABCB8	rs117793104	chr7:150730966-150730966
ABCC1		chr16:16165569-16165569
ABCC1	rs60782127	chr16:16142079-16142079
ABCC1	rs200039403	chr16:16208889-16208889
ABCC1		chr16:16162142-16162142
ABCC2		chr10:101559093-101559093
ABCC2		chr10:101553324-101553324
ABCC2	rs45441199	chr10:101591737-101591737
ABCC2	rs17222617	chr10:101578952-101578952
ABCC2	rs17216317	chr10:101604107-101604107
ABCC2	rs56131651	chr10:101557063-101557063
ABCC2		chr10:101564013-101564013
ABCC2		chr10:101596043-101596043
ABCC2	rs145672804	chr10:101591866-101591866
ABCC2		chr10:101577182-101577182
ABCC3		chr17:48746739-48746739
ABCC3		chr17:48741354-48741354
ABCC3	rs148982238	chr17:48762223-48762223

ABCC3		chr17:48757208-48757208
-------	--	-------------------------

Genes	SNPs ID	Position
ABCC3		chr17:48765063-48765063
ABCC3		chr17:48755178-48755178
ABCC3	rs34502058	chr17:48753045-48753045
ABCC3	rs41280128	chr17:48761062-48761062
ABCC3		chr17:48744940-48744940
ABCC3	rs140690263	chr17:48765024-48765024
ABCC3	rs143710549	chr17:48762190-48762190
ABCC3		chr17:48742541-48742541
ABCC3		chr17:48744966-48744966
ABCC3		chr17:48755145-48755145
ABCC3		chr17:48746251-48746251
ABCC4	rs11568658	chr13:95863008-95863008
ABCC4	rs11568644	chr13:95705380-95705380
ABCC4		chr13:95696575-95696575
ABCC4		chr13:95829966-95829966
ABCC4		chr13:95705424-95705424
ABCC4	rs11568694	chr13:95735520-95735520
ABCC4	rs367759893	chr13:95830300-95830300
ABCC4		chr13:95860061-95860061
ABCC4		chr13:95818570-95818570
ABCC5		chr3:183681255-183681255
ABCC5		chr3:183669271-183669271
ABCC5		chr3:183677620-183677620
ABCC5		chr3:183677621-183677621
ABCC5	rs368112213	chr3:183689395-183689395
ABCC5		chr3:183681203-183681203
ABCC5		chr3:183679412-183679412
ABCC5	rs369624798	chr3:183700648-183700648
ABCC5		chr3:183695316-183695316
ABCC8		chr11:17418492-17418492
ABCC8		chr11:17414546-17414546
ABCC8		chr11:17418522-17418522
ABCC8		chr11:17448659-17448659
ABCC8		chr11:17432139-17432139
ABCC8		chr11:17432140-17432140
ABCG2	rs45605536	chr4:89018670-89018670
ABCG2		chr4:89052317-89052317
ABCG2	rs199473672	chr4:89052998-89052998
ABCG2		chr4:89016692-89016692
ABCG2		chr4:89016693-89016693
ABCG2		chr4:89016694-89016694
ABCG2		chr4:89060981-89060981
ACADVL	rs113994168	chr17:7125522-7125522
ACADVL		chr17:7125611-7125611
ACADVL	rs78514016	chr17:7123194-7123194

DLG4		
ACE	rs200754517	chr17:61574642-61574642
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
ACE	rs3730025	chr17:61557773-61557773
ACE	rs374146846	chr17:61566011-61566011
ACE	rs4303	chr17:61557823-61557823
ACE	rs3730043	chr17:61568577-61568577
ACE	rs140941300	chr17:61574311-61574311
ACE		chr17:61566436-61566436
ACE	rs143320537	chr17:61556415-61556415
ACE	rs141543325	chr17:61557724-61557724
ACE	rs142350301	chr17:61559041-61559041
ACE	rs148193919	chr17:61559038-61559038
ACE	rs200649158	chr17:61564014-61564014
ACE	rs147429960	chr17:61562654-61562654
ACE		chr17:61560518-61560518
ACE		chr17:61574233-61574233
ACE	rs144494842	chr17:61559967-61559967
ACO1	rs113309164	chr9:32436107-32436107
ACO1		chr9:32433782-32433782
ACO1	rs41304757	chr9:32408612-32408612
ACO1		chr9:32434610-32434610
ACO1		chr9:32427386-32427386
ACO1		chr9:32430509-32430509
ACO1	rs147879556	chr9:32430510-32430510
ACO1	rs41313772	chr9:32405589-32405589
ACO1	rs61753543	chr9:32418473-32418473
ADD1		chr4:2883668-2883668
ADD1		chr4:2906573-2906573
ADD1		chr4:2909532-2909532
ADD1		chr4:2930123-2930123
ADD1		chr4:2899954-2899954
ADIPOR1		chr1:202913044-202913044
ADRA2A		chr10:112838136-112838136
ADRA2A		chr10:112839111-112839111
ADRA2A	rs1800035	chr10:112838552-112838552
ADRA2B		chr2:96780795-96780795
ADRA2B	rs29000569	chr2:96780763-96780763
ADRB1		chr10:115804233-115804233
ADRB2	rs373763314	chr5:148206591-148206591
ADRB3		chr8:37823349-37823349
ADRB3	rs199753604	chr8:37823431-37823431
ADRB3	rs201873040	chr8:37823306-37823306
AGT		chr1:230846581-230846581
AGT	rs56073403	chr1:230845755-230845755
AGT		chr1:230840024-230840024
AGTR1		chr3:148459522-148459522
AIFM2	rs41277978	chr10:71883836-71883836
AIFM2		chr10:71876524-71876524
AIFM2	rs146365906	chr10:71876390-71876390
AIFM2		chr10:71874714-71874714

AIFM3		chr22:21330954-21330954
AIFM3		chr22:21328571-21328571
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
AIFM3	rs139501949	chr22:21331032-21331032
AIFM3	rs367787216	chr22:21333954-21333954
AKR1A1		chr1:46035585-46035585
AKR1A1	rs188867600	chr1:46035584-46035584
AKR1C3		chr10:5141583-5141583
AKR1C3	rs34186955	chr10:5141609-5141609
AKR1C3		chr10:5138710-5138710
AKR1C3	rs139011578	chr10:5138672-5138672
AKR1C3	rs200981816	chr10:5139642-5139642
AMPD1	rs34526199	chr1:115222237-115222237
AMPD1		chr1:115231354-115231354
AMPD1	rs140181682	chr1:115218260-115218260
AMPD1	rs61738827	chr1:115229523-115229523
AMPD1	rs61752478	chr1:115221116-115221116
AMPD1		chr1:115223070-115223070
AMPD1		chr1:115220982-115220982
AMPD1		chr1:115222328-115222328
AMPD1	rs139582106	chr1:115226899-115226899
AMPD1		chr1:115220638-115220638
AMPD1		chr1:115222275-115222275
APOA1		chr11:116707747-116707747
APOA1		chr11:116706859-116706859
APOC3		chr11:116701271-116701271
APOE	rs267606661	chr19:45412358-45412358
ATF4	rs146469032	chr22:39917949-39917949
ATF4	rs150385569	chr22:39917960-39917960
ATF4	rs146633351	chr22:39918175-39918175
ATP1A2	rs201048446	chr1:160106787-160106787
ATP1A2		chr1:160093201-160093201
ATP1A2		chr1:160104295-160104295
ATP1A2		chr1:160095019-160095019
ATP1A2		chr1:160098598-160098598
ATP1A2	rs189922200	chr1:160098688-160098688
ATP2A2	rs55984131	chr12:110734406-110734406
BDKRB2		chr14:96706744-96706744
BDKRB2		chr14:96707774-96707774
BDKRB2	rs202134620	chr14:96707173-96707173
BDKRB2		chr14:96707156-96707156
CASQ2		chr1:116310934-116310934
CASQ2	rs10801999	chr1:116310937-116310937
CASQ2		chr1:116247824-116247824
CASR		chr3:121973184-121973184
CASR	rs200386687	chr3:121980661-121980661
CASR		chr3:121981072-121981072
CASR	rs117375173	chr3:122002576-122002576
CASR		chr3:121976091-121976091
CASR		chr3:122002740-122002740
CAT	rs147298685	chr11:34477610-34477610

CAT		chr11:34470833-34470833
CAT		chr11:34477621-34477621
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
CAT		chr11:34477698-34477698
CBR1	rs41557318	chr21:37443349-37443349
CBR1	rs35710857	chr21:37444120-37444120
CBR1		chr21:37444971-37444971
CBR1		chr21:37445131-37445131
CBR3	rs16993929	chr21:37510224-37510224
CBR3	rs370219967	chr21:37518728-37518728
CBR3	rs144228729	chr21:37507719-37507719
CETP	rs34065661	chr16:56995935-56995935
CETP		chr16:57003419-57003419
CFTR		chr7:117304758-117304758
CFTR	rs1800076	chr7:117149147-117149147
CFTR		chr7:117243766-117243766
CFTR	rs201880593	chr7:117188750-117188750
CFTR	rs74571530	chr7:117199648-117199648
CFTR		chr7:117144392-117144392
CFTR	rs1800079	chr7:117174349-117174349
CFTR	rs113993959	chr7:117227832-117227832
CFTR	rs1800100	chr7:117232223-117232223
CFTR	rs1800110	chr7:117243828-117243828
CFTR	rs1800112	chr7:117250664-117250664
CFTR		chr7:117243752-117243752
CFTR		chr7:117243753-117243753
CFTR	rs121908752	chr7:117175339-117175339
CFTR	rs1800111	chr7:117250575-117250575
CFTR	rs1800073	chr7:117144344-117144344
CFTR		chr7:117267711-117267711
CFTR	rs1800098	chr7:117230454-117230454
CFTR	rs1800086	chr7:117180336-117180336
CFTR		chr7:117232027-117232027
CHRM2		chr7:136700024-136700024
CKM	rs11559024	chr19:45821183-45821183
CKM	rs17357122	chr19:45815163-45815163
CKM	rs145987658	chr19:45815121-45815121
CNTF		chr11:58391946-58391946
COL1A1		chr17:48267952-48267952
COL1A1		chr17:48267925-48267925
COL1A1	rs139593707	chr17:48266141-48266141
COL1A1		chr17:48266784-48266784
COL1A1		chr17:48265305-48265305
COL1A1	rs147266928	chr17:48263206-48263206
COL1A1		chr17:48264226-48264226
COMT	rs13306279	chr22:19951803-19951803
COX10	rs113058506	chr17:14110489-14110489
COX10		chr17:14110264-14110264
COX10	rs145948285	chr17:13980176-13980176
COX10		chr17:13977645-13977645
COX10		chr17:13977646-13977646

COX10		chr17:13980356-13980356
COX11		chr17:53045929-53045929
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
COX11		chr17:53040261-53040261
COX11		chr17:53040128-53040128
COX15		chr10:101478205-101478205
COX15		chr10:101491735-101491735
COX15	rs192078749	chr10:101486775-101486775
COX15		chr10:101480780-101480780
COX15	rs138293000	chr10:101478161-101478161
COX5A		chr15:75219139-75219139
COX5A		chr15:75219145-75219145
COX5A	rs200367305	chr15:75230282-75230282
CPT2	rs74315294	chr1:53668099-53668099
CPT2		chr1:53676011-53676011
CPT2		chr1:53675923-53675923
CPT2		chr1:53666413-53666413
CRTC1	rs199510737	chr19:18888195-18888195
CYBA	rs114610092	chr16:88709946-88709946
CYP19A1	rs700519	chr15:51507968-51507968
CYP19A1		chr15:51503186-51503186
CYP19A1		chr15:51503187-51503187
CYP19A1	rs28757184	chr15:51514572-51514572
CYP19A1	rs141305220	chr15:51503159-51503159
CYP19A1	rs143562020	chr15:51510760-51510760
CYP19A1		chr15:51514548-51514548
CYP19A1		chr15:51503084-51503084
CYP19A1		chr15:51503070-51503070
DIO1		chr1:54370401-54370401
DIO1		chr1:54360058-54360058
DRD2	rs1801028	chr11:113283484-113283484
DRD2		chr11:113281635-113281635
DRD2		chr11:113285126-113285126
EDN1	rs149399492	chr6:12292628-12292628
EDN1		chr6:12294568-12294568
ENO3	rs141103742	chr17:4856119-4856119
ENO3	rs151067614	chr17:4857090-4857090
ENO3		chr17:4858782-4858782
ENPP1		chr6:132189260-132189260
ENPP1	rs28933977	chr6:132206079-132206079
ENPP1		chr6:132189254-132189254
ENPP1		chr6:132189263-132189263
ENPP1		chr6:132189258-132189258
ENPP1		chr6:132185680-132185680
ENPP1		chr6:132193231-132193231
ENPP1		chr6:132181558-132181558
ENPP1	rs142001296	chr6:132172374-132172374
ENPP1		chr6:132203534-132203534
ENPP1	rs371695495	chr6:132171244-132171244
ENPP1		chr6:132211506-132211506
EPAS1		chr2:46611678-46611678

EPAS1		chr2:46611677-46611677
EPAS1		chr2:46583926-46583926
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
EPAS1		chr2:46607490-46607490
EPAS1		chr2:46588037-46588037
EPAS1		chr2:46587880-46587880
EPAS1		chr2:46587881-46587881
EPHX1		chr1:226026938-226026938
EPHX1		chr1:226016566-226016566
EPHX1	rs148810909	chr1:226027029-226027029
EPHX1		chr1:226030146-226030146
ERBB2	rs201021373	chr17:37872115-37872115
ERBB2	rs55943169	chr17:37884176-37884176
ERBB2		chr17:37866395-37866395
ERBB2		chr17:37884285-37884285
ERBB2		chr17:37884217-37884217
ERBB2	rs201470725	chr17:37872806-37872806
ERBB2		chr17:37873672-37873672
ERBB2		chr17:37882019-37882019
ERCC2		chr19:45868386-45868386
ERCC2		chr19:45855769-45855769
ERCC2		chr19:45867268-45867268
ERCC2		chr19:45860581-45860581
ERCC2		chr19:45860928-45860928
ESR1	rs200075329	chr6:152129399-152129399
ESR1	rs139960913	chr6:152129063-152129063
ESRRA	rs200986301	chr11:64083221-64083221
ESRRA	rs201336331	chr11:64083269-64083269
ESRRA	rs201971362	chr11:64083293-64083293
ESRRA	rs201072913	chr11:64083320-64083320
ESRRA	rs79204587	chr11:64083328-64083328
ESRRA	rs80310817	chr11:64083331-64083331
ETFDH		chr4:159606318-159606318
FGA		chr4:155505855-155505855
GABPB2	rs62621412	chr1:151089885-151089885
GABPB2		chr1:151065721-151065721
GABPB2		chr1:151060735-151060735
GABPB2		chr1:151070446-151070446
GATA4		chr8:11615875-11615875
GATA4	rs56208331	chr8:11615928-11615928
GATA4		chr8:11615936-11615936
GATA4		chr8:11615955-11615955
GNAS		chr20:57415535-57415535
GNAS		chr20:57484756-57484756
GNAS		chr20:57430261-57430261
GNAS	rs148033592	chr20:57429696-57429696
GNAS	rs187415363	chr20:57415366-57415366
GNB3		chr12:6954921-6954921
GNB3		chr12:6954802-6954802
GNB3		chr12:6954955-6954955
GSTT1		chr22:24381742-24381742

GSTT1	rs11550605	chr22:24379402-24379402
GYS1		chr19:49477888-49477888
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
GYS1		chr19:49477914-49477914
GYS1		chr19:49490482-49490482
GYS1		chr19:49490557-49490557
GYS1	rs201548356	chr19:49489119-49489119
HAS3	rs140561541	chr16:69143315-69143315
HAS3		chr16:69143510-69143510
HAS3	rs142125256	chr16:69152282-69152282
HFE	rs1800730	chr6:26091185-26091185
HFE		chr6:26091188-26091188
HIF1A		chr14:62200905-62200905
HIF1A	rs41508050	chr14:62204808-62204808
HIF1A		chr14:62203788-62203788
HIF1A		chr14:62199147-62199147
HIF1A		chr14:62199148-62199148
HIF1A		chr14:62204837-62204837
HIF1A		chr14:62200906-62200906
HIF1A	rs149348765	chr14:62204819-62204819
HIF1A		chr14:62203623-62203623
HIF1A		chr14:62213727-62213727
HIF1A		chr14:62207788-62207788
HLA-A	rs1059488	chr6:29911098-29911098
HLA-A	rs9260157	chr6:29911246-29911246
HLA-A	rs3098019	chr6:29911271-29911271
HLA-A	rs41559916	chr6:29911296-29911296
HLA-A	rs1136741	chr6:29911901-29911901
HLA-A	rs1059563	chr6:29911928-29911928
HLA-A	rs1059632	chr6:29912087-29912087
HLA-A	rs1059896	chr6:29912342-29912342
HLA-A	rs1059516	chr6:29911198-29911198
HLA-A	rs1059520	chr6:29911207-29911207
HLA-A	rs41544012	chr6:29910688-29910688
HLA-A	rs41559716	chr6:29910693-29910693
HLA-A	rs9391665	chr6:29911306-29911306
HLA-A	rs199474424	chr6:29910721-29910721
HLA-A	rs45569434	chr6:29910572-29910572
HLA-A	rs1059449	chr6:29910698-29910698
HLA-A	rs1064588	chr6:29910717-29910717
HLA-A	rs2230991	chr6:29910719-29910719
HLA-A		chr6:29911114-29911114
HLA-A	rs1059537	chr6:29911227-29911227
HLA-A	rs1137110	chr6:29912373-29912373
HLA-A	rs41552219	chr6:29910602-29910602
HLA-A	rs41559117	chr6:29910660-29910660
HLA-A	rs41558618	chr6:29912301-29912301
HLA-A	rs79326316	chr6:29910340-29910340
HLA-A	rs1059451	chr6:29910699-29910699
HLA-A	rs199474457	chr6:29910750-29910750
HLA-A	rs76185201	chr6:29911272-29911272



HLA-A	rs41554316	chr6:29912315-29912315
HLA-A	rs41545116	chr6:29910566-29910566
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
HLA-A	rs1059626	chr6:29912085-29912085
HLA-A	rs62687162	chr6:29911320-29911320
HLA-A	rs41563116	chr6:29911284-29911284
HLA-A	rs41557315	chr6:29911908-29911908
HLA-A	rs45585732	chr6:29910549-29910549
HLA-A	rs61760919	chr6:29911267-29911267
HLA-A	rs201603558	chr6:29910627-29910627
HLA-A	rs1136697	chr6:29911069-29911069
HLA-A	rs199474490	chr6:29911077-29911077
HMOX1	rs2071747	chr22:35777185-35777185
HP		chr16:72094032-72094032
HP	rs201773535	chr16:72090452-72090452
HP		chr16:72094320-72094320
HP		chr16:72094029-72094029
IL15RA	rs145592448	chr10:6008296-6008296
IL15RA	rs148133619	chr10:6005799-6005799
IL6		chr7:22766937-22766937
KAT2A		chr17:40266241-40266241
KAT2A		chr17:40265734-40265734
KAT2A		chr17:40267842-40267842
KCNQ1		chr11:2591878-2591878
LDHA	rs116841148	chr11:18424407-18424407
LEPR	rs144159890	chr1:66075712-66075712
LEPR		chr1:66081730-66081730
LEPR	rs150936702	chr1:66083694-66083694
LEPR		chr1:66102401-66102401
LIPC		chr15:58834793-58834793
LIPC		chr15:58855765-58855765
LMNA	rs6657367	chr1:156096376-156096376
LMNA	rs142000963	chr1:156108510-156108510
LPL		chr8:19818562-19818562
LPL	rs118204057	chr8:19811733-19811733
LPL	rs118204060	chr8:19811790-19811790
LRP5		chr11:68207377-68207377
LRP5		chr11:68190963-68190963
LRP5		chr11:68191023-68191023
LRP5	rs61889560	chr11:68191036-68191036
LRP5		chr11:68183984-68183984
LRP5		chr11:68177496-68177496
LRP5		chr11:68181201-68181201
LRP5		chr11:68207263-68207263
LRP5	rs201916993	chr11:68177526-68177526
LRP5		chr11:68181338-68181338
LTBP4	rs370767377	chr19:41132912-41132912
LTBP4	rs199514354	chr19:41135376-41135376
LTBP4	rs33937741	chr19:41116455-41116455
LTBP4		chr19:41135351-41135351
LTBP4	rs35809725	chr19:41133192-41133192

LTBP4	rs34093919	chr19:41117300-41117300
LTBP4		chr19:41118062-41118062
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
LTBP4	rs201619081	chr19:41117142-41117142
LTBP4		chr19:41103282-41103282
LTBP4	rs376168693	chr19:41125371-41125371
LTBP4	rs369221693	chr19:41128456-41128456
MC4R	rs13447336	chr18:58038829-58038829
MC4R		chr18:58039122-58039122
MC4R	rs199558727	chr18:58039356-58039356
MC4R	rs13447329	chr18:58039248-58039248
MLH1	rs63749900	chr3:37090087-37090087
MLH1	rs35831931	chr3:37092019-37092019
MLH1	rs35001569	chr3:37089130-37089130
MLH1	rs63750449	chr3:37089131-37089131
MLH1	rs56185292	chr3:37083821-37083821
MLH1	rs41295284	chr3:37089098-37089098
MLH1		chr3:37090417-37090417
MLH1	rs63751467	chr3:37061929-37061929
MLH1	rs2020873	chr3:37092025-37092025
MLH1	rs63751049	chr3:37061893-37061893
MLH1		chr3:37056007-37056007
MSH2		chr2:47672731-47672731
MSH2		chr2:47702358-47702358
MSH2	rs4987188	chr2:47643457-47643457
MSH2	rs63750368	chr2:47705493-47705493
MSH2	rs63750124	chr2:47637301-47637301
MYLK	rs35156360	chr3:123451932-123451932
MYLK		chr3:123471272-123471272
MYLK		chr3:123376063-123376063
MYLK		chr3:123428738-123428738
MYLK	rs35912339	chr3:123452836-123452836
MYLK		chr3:123337596-123337596
MYLK		chr3:123419707-123419707
MYLK		chr3:123386005-123386005
MYLK	rs369537401	chr3:123471385-123471385
MYLK		chr3:123348333-123348333
MYLK		chr3:123348334-123348334
MYLK	rs138172035	chr3:123427717-123427717
MYLK		chr3:123411621-123411621
MYLK		chr3:123367890-123367890
NCF4		chr22:37273719-37273719
NCF4		chr22:37263455-37263455
NCOA3	rs6094752	chr20:46256424-46256424
NCOA3		chr20:46264171-46264171
NCOA3	rs138733364	chr20:46279918-46279918
NCOA3	rs200806631	chr20:46279753-46279753
NCOA3	rs201832920	chr20:46268708-46268708
NCOA3		chr20:46268732-46268732
NCOA3		chr20:46256321-46256321
NCOA3	rs200419506	chr20:46252801-46252801

NDUFA10	rs35462421	chr2:240951071-240951071
NDUFA10	rs144489062	chr2:240913012-240913012
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
NDUFA10		chr2:240957978-240957978
NDUFA10		chr2:240951057-240951057
NDUFA10		chr2:240960659-240960659
NDUFA10	rs201842545	chr2:240944661-240944661
NDUFA10		chr2:240958039-240958039
NDUFA10		chr2:240960712-240960712
NDUFA11		chr19:5893269-5893269
NDUFA11	rs202197257	chr19:5894758-5894758
NDUFA12		chr12:95365338-95365338
NDUFA12		chr12:95397406-95397406
NDUFA13, TSSK6		chr19:19626950-19626950
NDUFA4	rs150136467	chr7:10979663-10979663
NDUFA5		chr7:123197142-123197142
NDUFA5	rs142377299	chr7:123197120-123197120
NDUFA5		chr7:123196955-123196955
NDUFA5		chr7:123196936-123196936
NDUFA5	rs191194877	chr7:123196884-123196884
NDUFA5		chr7:123196827-123196827
NDUFA6	rs113437301	chr22:42482252-42482252
NDUFA7	rs12986323	chr19:8381489-8381489
NDUFA8	rs149881897	chr9:124914609-124914609
NDUFA9	rs34076756	chr12:4791451-4791451
NDUFA9	rs35263902	chr12:4763994-4763994
NDUFA9		chr12:4777682-4777682
NDUFA9		chr12:4796219-4796219
NDUFAB1		chr16:23596663-23596663
NDUFB3	rs144513268	chr2:201943624-201943624
NDUFB3	rs142609245	chr2:201943669-201943669
NDUFB5		chr3:179333811-179333811
NDUFB5	rs35399127	chr3:179322703-179322703
NDUFB6	rs201078099	chr9:32567093-32567093
NDUFB7		chr19:14677587-14677587
NDUFB9		chr8:125555393-125555393
NDUFC2, NDUFC2-KCTD14		chr11:77784146-77784146
NDUFC2, NDUFC2-KCTD14		chr11:77784147-77784147
NDUFS1		chr2:206997774-206997774
NDUFS1		chr2:207003325-207003325
NDUFS2	rs35086265	chr1:161180482-161180482
NDUFS2		chr1:161179085-161179085
NDUFS2		chr1:161183446-161183446
NDUFS3	rs146407178	chr11:47603682-47603682
NDUFS3		chr11:47600877-47600877
NDUFS7		chr19:1391011-1391011
NDUFS8		chr11:67803961-67803961
NDUFS8	rs150278938	chr11:67799622-67799622
NDUFV1		chr11:67377928-67377928
NDUFV1		chr11:67378519-67378519

NDUFV1	rs11540012	chr11:67375944-67375944
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
NDUFV2	rs72935225	chr18:9122611-9122611
NDUFV2		chr18:9124901-9124901
NDUFV2		chr18:9124902-9124902
NDUFV3	rs141922962	chr21:44317156-44317156
NDUFV3		chr21:44323856-44323856
NDUFV3	rs77606940	chr21:44313454-44313454
NDUFV3	rs145030239	chr21:44317065-44317065
NFE2L2	rs141363120	chr2:178096406-178096406
NFKB1		chr4:103516106-103516106
NFKB1		chr4:103432092-103432092
NFKB1		chr4:103432093-103432093
NFKB1		chr4:103514626-103514626
NFKB1	rs199909759	chr4:103537719-103537719
NFKB1	rs4648072	chr4:103518700-103518700
NHLRC2, ADRB1		chr10:115674837-115674837
NHLRC2, ADRB1		chr10:115674838-115674838
NHLRC2, ADRB1	rs186269928	chr10:115674930-115674930
NOS1		chr12:117725904-117725904
NOS1	rs41356652	chr12:117710246-117710246
NOS1	rs200972861	chr12:117693822-117693822
NOS1	rs76090928	chr12:117768154-117768154
NOS1		chr12:117693787-117693787
NOS2		chr17:26110047-26110047
NOS2	rs3730017	chr17:26109102-26109102
NOS2		chr17:26096173-26096173
NOS2	rs28944173	chr17:26093543-26093543
NOS2	rs149623743	chr17:26110055-26110055
NOS2	rs148016612	chr17:26108154-26108154
NOS2	rs201531464	chr17:26096131-26096131
NOS3	rs368502694	chr7:150709519-150709519
NOS3		chr7:150696347-150696347
NOS3		chr7:150696348-150696348
NOS3		chr7:150695677-150695677
NOS3	rs376007167	chr7:150696369-150696369
NOS3		chr7:150695728-150695728
NOS3		chr7:150706632-150706632
NOS3		chr7:150704236-150704236
NOS3		chr7:150696378-150696378
NOS3		chr7:150696436-150696436
NOS3		chr7:150693634-150693634
NOS3		chr7:150693636-150693636
NQO1	rs1131341	chr16:69748869-69748869
NR1I2		chr3:119526265-119526265
NR1I2	rs12721607	chr3:119526203-119526203
NR1I2		chr3:119535974-119535974
NR1I2	rs12721613	chr3:119526176-119526176

NR1I2		chr3:119536041-119536041
NR3C1		chr5:142780017-142780017
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
NR3C1		chr5:142780219-142780219
NR3C1		chr5:142680233-142680233
NR3C1		chr5:142675126-142675126
NR3C1		chr5:142779675-142779675
PFKM		chr12:48527232-48527232
PFKM		chr12:48527233-48527233
PFKM	rs41291971	chr12:48538908-48538908
PFKM		chr12:48534571-48534571
PFKM		chr12:48528047-48528047
PFKM		chr12:48528577-48528577
PFKM		chr12:48537832-48537832
PGAM2	rs61756062	chr7:44104788-44104788
PLCG1		chr20:39797411-39797411
PLCG1		chr20:39802161-39802161
PLCG1		chr20:39794989-39794989
PLCG1		chr20:39794907-39794907
PLCG1		chr20:39798841-39798841
PLCG1		chr20:39802301-39802301
PLCG1		chr20:39792381-39792381
PLCG1		chr20:39801446-39801446
PNMT		chr17:37826032-37826032
PNMT	rs34530498	chr17:37826013-37826013
PNMT	rs150317672	chr17:37826544-37826544
PNMT	rs72554035	chr17:37825998-37825998
PON1	rs144390653	chr7:94940880-94940880
PON1	rs72552788	chr7:94944735-94944735
PPARA		chr22:46614173-46614173
PPARA		chr22:46614189-46614189
PPARA		chr22:46614190-46614190
PPARG		chr3:12458453-12458453
PPARG		chr3:12475493-12475493
PPARG		chr3:12447449-12447449
PPARG		chr3:12434185-12434185
PPARG		chr3:12475415-12475415
PPARG		chr3:12447503-12447503
PPARGC1A		chr4:23826104-23826104
PPARGC1A		chr4:23886457-23886457
PPARGC1A		chr4:23831108-23831108
PPARGC1A	rs199902625	chr4:23816049-23816049
PPARGC1A	rs148144750	chr4:23803919-23803919
PPARGC1A	rs142669571	chr4:23886388-23886388
PPARGC1A		chr4:23814701-23814701
PRKAB2	rs34838459	chr1:146643580-146643580
PRLHR		chr10:120353733-120353733
PTGS2		chr1:186646011-186646011
PTGS2		chr1:186645242-186645242
PTGS2	rs199820825	chr1:186643727-186643727
PYGM		chr11:64527302-64527302

PYGM	rs113806080	chr11:64518016-64518016
PYGM	rs200101718	chr11:64520571-64520571
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
PYGM	rs115690781	chr11:64522824-64522824
PYGM		chr11:64517954-64517954
PYGM	rs145881639	chr11:64527310-64527310
PYGM	rs116135678	chr11:64521496-64521496
RAC2		chr22:37622838-37622838
RALBP1		chr18:9535674-9535674
RALBP1		chr18:9522338-9522338
RYR2		chr1:237880649-237880649
RYR2		chr1:237863717-237863717
RYR2		chr1:237824227-237824227
RYR2		chr1:237823367-237823367
RYR2		chr1:237870285-237870285
RYR2		chr1:237872268-237872268
RYR2		chr1:237872280-237872280
RYR2		chr1:237951416-237951416
RYR2		chr1:237811912-237811912
RYR2		chr1:237919642-237919642
RYR2		chr1:237659888-237659888
RYR2		chr1:237664127-237664127
RYR2		chr1:237674997-237674997
RYR2		chr1:237753175-237753175
RYR2		chr1:237659966-237659966
RYR2		chr1:237777706-237777706
RYR2		chr1:237919639-237919639
RYR2		chr1:237754138-237754138
RYR2		chr1:237880510-237880510
RYR2	rs149514924	chr1:237711862-237711862
SDHA	rs76896145	chr5:236649-236649
SDHA	rs138277996	chr5:236676-236676
SDHA	rs111387770	chr5:236678-236678
SDHA	rs201741295	chr5:236619-236619
SDHA	rs201139275	chr5:236628-236628
SDHA		chr5:236642-236642
SDHA		chr5:236681-236681
SDHB		chr1:17354355-17354355
SDHB		chr1:17350500-17350500
SDHC		chr1:161326623-161326623
SDHC	rs201210474	chr1:161332307-161332307
SDHD	rs11214077	chr11:111958677-111958677
SDHD	rs111659413	chr11:111963883-111963883
SERPINE1		chr7:100773719-100773719
SERPINE1		chr7:100771871-100771871
SERPINE1		chr7:100771872-100771872
SERPINE1		chr7:100771865-100771865
SFTPFB	rs150799880	chr2:85892473-85892473
SGCA		chr17:48245926-48245926
SGCA		chr17:48245779-48245779
SGCA	rs372210292	chr17:48245758-48245758

SGCA		chr17:48253207-48253207
SGCG	rs200191311	chr13:23894793-23894793
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
SIRT1		chr10:69672666-69672666
SIRT1		chr10:69644909-69644909
SIRT3	rs61748606	chr11:230474-230474
SIRT3		chr11:218791-218791
SIRT3	rs2974901	chr11:236306-236306
SIRT3	rs147722093	chr11:224194-224194
SIRT3	rs202066094	chr11:219008-219008
SIRT3		chr11:233037-233037
SLC16A1		chr1:113460371-113460371
SLC16A1	rs76000658	chr1:113464673-113464673
SLC22A16	rs41288594	chr6:110763935-110763935
SLC22A16		chr6:110778099-110778099
SLC22A16		chr6:110757113-110757113
SLC22A16	rs61729086	chr6:110768128-110768128
SLC22A16	rs146329765	chr6:110763506-110763506
SLC22A16		chr6:110763890-110763890
SLC25A4		chr4:186066165-186066165
SLC28A3		chr9:86912182-86912182
SLC28A3		chr9:86912183-86912183
SOD1		chr21:33040856-33040856
TK2	rs200121712	chr16:66583871-66583871
TK2		chr16:66584086-66584086
TNF		chr6:31545243-31545243
TOP1MT	rs201456967	chr8:144416967-144416967
TOP1MT		chr8:144408466-144408466
TOP1MT		chr8:144399938-144399938
TOP1MT	rs139956930	chr8:144411609-144411609
TOP1MT		chr8:144398198-144398198
TOP1MT	rs369663765	chr8:144413430-144413430
TOP2A		chr17:38564238-38564238
TOP2A	rs11540720	chr17:38545824-38545824
TOP2A	rs61756342	chr17:38559269-38559269
TOP2A		chr17:38567619-38567619
TOP2A		chr17:38546384-38546384
TOP2B		chr3:25674035-25674035
TOP2B		chr3:25666192-25666192
TOP2B	rs145455403	chr3:25705758-25705758
TOP2B	rs200930765	chr3:25666268-25666268
TOP2B		chr3:25659978-25659978
TOP2B		chr3:25660150-25660150
TOP2B		chr3:25660151-25660151
TOP2B	rs61751634	chr3:25646268-25646268
TOP2B	rs187350468	chr3:25639821-25639821
TOP2B		chr3:25674005-25674005
TOP2B		chr3:25668084-25668084
TP53	rs34949160	chr17:7578146-7578146
TTN	rs4145333	chr2:179444768-179444768
TTN	rs72646809	chr2:179472223-179472223

TTN		chr2:179592096-179592096
TTN		chr2:179597593-179597593
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs34618570	chr2:179605380-179605380
TTN	rs6433728	chr2:179621477-179621477
TTN		chr2:179469738-179469738
TTN	rs922985	chr2:179615931-179615931
TTN	rs1552280	chr2:179644035-179644035
TTN	rs56273463	chr2:179400130-179400130
TTN	rs149001703	chr2:179404402-179404402
TTN	rs55634791	chr2:179428168-179428168
TTN		chr2:179481488-179481488
TTN		chr2:179481489-179481489
TTN		chr2:179542464-179542464
TTN		chr2:179549404-179549404
TTN		chr2:179599069-179599069
TTN		chr2:179599074-179599074
TTN		chr2:179396320-179396320
TTN	rs62621206	chr2:179410282-179410282
TTN	rs370696758	chr2:179410954-179410954
TTN	rs146181116	chr2:179419792-179419792
TTN	rs72648982	chr2:179582853-179582853
TTN		chr2:179590256-179590256
TTN	rs17355460	chr2:179590329-179590329
TTN		chr2:179406294-179406294
TTN		chr2:179415710-179415710
TTN		chr2:179431207-179431207
TTN		chr2:179435027-179435027
TTN		chr2:179439880-179439880
TTN		chr2:179462477-179462477
TTN		chr2:179481892-179481892
TTN		chr2:179596191-179596191
TTN		chr2:179598004-179598004
TTN	rs72647870	chr2:179645962-179645962
TTN		chr2:179399748-179399748
TTN		chr2:179575869-179575869
TTN	rs16866391	chr2:179414162-179414162
TTN	rs140319117	chr2:179399071-179399071
TTN	rs55675869	chr2:179401740-179401740
TTN	rs72648272	chr2:179404550-179404550
TTN	rs72648257	chr2:179411011-179411011
TTN	rs3731745	chr2:179431594-179431594
TTN	rs56018860	chr2:179433221-179433221
TTN	rs3813246	chr2:179433580-179433580
TTN	rs3813245	chr2:179434139-179434139
TTN	rs2303832	chr2:179472292-179472292
TTN	rs2288563	chr2:179499530-179499530
TTN	rs72650011	chr2:179567340-179567340
TTN	rs2562832	chr2:179581835-179581835
TTN	rs2742347	chr2:179600648-179600648
TTN	rs1883085	chr2:179604160-179604160

TTN	rs2562829	chr2:179604366-179604366
TTN	rs66677602	chr2:179611711-179611711
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs72647894	chr2:179632598-179632598
TTN	rs2306636	chr2:179634936-179634936
TTN	rs56142888	chr2:179637861-179637861
TTN	rs141213991	chr2:179641112-179641112
TTN	rs12476289	chr2:179641975-179641975
TTN	rs68080670	chr2:179396766-179396766
TTN		chr2:179415859-179415859
TTN	rs72646869	chr2:179446381-179446381
TTN	rs141973925	chr2:179455352-179455352
TTN	rs13398235	chr2:179578704-179578704
TTN	rs11888217	chr2:179593352-179593352
TTN	rs4893853	chr2:179632496-179632496
TTN	rs4894048	chr2:179638721-179638721
TTN	rs72646850	chr2:179453429-179453429
TTN	rs116676813	chr2:179549131-179549131
TTN	rs16866378	chr2:179393111-179393111
TTN	rs16866380	chr2:179395560-179395560
TTN	rs3731752	chr2:179398509-179398509
TTN	rs3813243	chr2:179434516-179434516
TTN	rs72646861	chr2:179449186-179449186
TTN	rs16866412	chr2:179474668-179474668
TTN	rs72650066	chr2:179515483-179515483
TTN	rs72650034	chr2:179547465-179547465
TTN	rs36021856	chr2:179643775-179643775
TTN	rs375407842	chr2:179428769-179428769
TTN	rs373353480	chr2:179458396-179458396
TTN		chr2:179614454-179614454
TTN		chr2:179458020-179458020
TTN		chr2:179576757-179576757
TTN	rs200165636	chr2:179666894-179666894
TTN		chr2:179396329-179396329
TTN		chr2:179431444-179431444
TTN		chr2:179433317-179433317
TTN	rs33917087	chr2:179634961-179634961
TTN		chr2:179415776-179415776
TTN	rs56307213	chr2:179431076-179431076
TTN		chr2:179439877-179439877
TTN		chr2:179481894-179481894
TTN	rs72650006	chr2:179569387-179569387
TTN	rs72648987	chr2:179579977-179579977
TTN		chr2:179584430-179584430
TTN	rs56308529	chr2:179396162-179396162
TTN	rs55742743	chr2:179401742-179401742
TTN		chr2:179425213-179425213
TTN		chr2:179572274-179572274
TTN		chr2:179579273-179579273
TTN		chr2:179647782-179647782
TTN		chr2:179647783-179647783

TTN	rs2278196	chr2:179400895-179400895
TTN	rs72648270	chr2:179404628-179404628
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs72648273	chr2:179404498-179404498
TTN	rs199895260	chr2:179454530-179454530
TTN	rs72648913	chr2:179610967-179610967
TTN		chr2:179623887-179623887
TTN		chr2:179664292-179664292
TTN	rs55880440	chr2:179393859-179393859
TTN	rs34070843	chr2:179605725-179605725
TTN	rs201080904	chr2:179406266-179406266
TTN	rs200144345	chr2:179439823-179439823
TTN	rs376800688	chr2:179452459-179452459
TTN		chr2:179587097-179587097
TTN	rs72648942	chr2:179596554-179596554
TTN	rs72677232	chr2:179482937-179482937
TTN	rs72648970	chr2:179586604-179586604
TTN	rs55980498	chr2:179441932-179441932
TTN		chr2:179454392-179454392
TTN		chr2:179454393-179454393
TTN		chr2:179595277-179595277
TTN	rs72648263	chr2:179410184-179410184
TTN	rs72648240	chr2:179417919-179417919
TTN		chr2:179428678-179428678
TTN		chr2:179407159-179407159
TTN		chr2:179517220-179517220
TTN		chr2:179523496-179523496
TTN		chr2:179422882-179422882
TTN	rs36043230	chr2:179477267-179477267
TTN		chr2:179413601-179413601
TTN		chr2:179597443-179597443
TTN		chr2:179597444-179597444
TTN		chr2:179424514-179424514
TTN		chr2:179599491-179599491
TTN		chr2:179416924-179416924
TTN		chr2:179416925-179416925
TTN		chr2:179434508-179434508
TTN		chr2:179453355-179453355
TTN		chr2:179476841-179476841
TTN		chr2:179558686-179558686
TTN		chr2:179644012-179644012
TTN		chr2:179407236-179407236
TTN		chr2:179597276-179597276
TTN		chr2:179603994-179603994
TTN		chr2:179622464-179622464
TTN		chr2:179425819-179425819
TTN		chr2:179455086-179455086
TTN	rs72646885	chr2:179441295-179441295
TTN	rs72646880	chr2:179442784-179442784
TTN	rs188185141	chr2:179462367-179462367
TTN	rs72677237	chr2:179482089-179482089

TTN	rs140909116	chr2:179613191-179613191
TTN	rs13021201	chr2:179449131-179449131
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs72647851	chr2:179658175-179658175
TTN	rs55886356	chr2:179399576-179399576
TTN		chr2:179413223-179413223
TTN	rs201381085	chr2:179442198-179442198
TTN		chr2:179616458-179616458
TTN		chr2:179413483-179413483
TTN		chr2:179398914-179398914
TTN	rs72648245	chr2:179414512-179414512
TTN		chr2:179666979-179666979
TTN		chr2:179403702-179403702
TTN		chr2:179403703-179403703
TTN	rs185002960	chr2:179427796-179427796
TTN		chr2:179464572-179464572
TTN		chr2:179431214-179431214
TTN		chr2:179579989-179579989
TTN		chr2:179579990-179579990
TTN		chr2:179399913-179399913
TTN		chr2:179419338-179419338
TTN		chr2:179498271-179498271
TTN		chr2:179603970-179603970
TTN	rs72677231	chr2:179482994-179482994
TTN	rs201213901	chr2:179472662-179472662
TTN	rs368069666	chr2:179425787-179425787
TTN		chr2:179455128-179455128
TTN	rs67665715	chr2:179412452-179412452
TTN	rs747122	chr2:179414318-179414318
TTN	rs11887722	chr2:179416659-179416659
TTN	rs11896637	chr2:179428061-179428061
TTN	rs79926414	chr2:179430224-179430224
TTN	rs744427	chr2:179435887-179435887
TTN	rs72646881	chr2:179441917-179441917
TTN	rs62618736	chr2:179447787-179447787
TTN	rs73038324	chr2:179560847-179560847
TTN	rs146496197	chr2:179640923-179640923
TTN	rs72650031	chr2:179549407-179549407
TTN	rs4894028	chr2:179403750-179403750
TTN	rs62621236	chr2:179408713-179408713
TTN	rs10164753	chr2:179438866-179438866
TTN	rs201412693	chr2:179468704-179468704
TTN	rs4893852	chr2:179571448-179571448
TTN	rs17355446	chr2:179589241-179589241
TTN	rs72648247	chr2:179414177-179414177
TTN	rs72648929	chr2:179599473-179599473
TTN		chr2:179440885-179440885
TTN	rs72648984	chr2:179582760-179582760
TTN	rs72648930	chr2:179598553-179598553
TTN		chr2:179638651-179638651
TTN		chr2:179641901-179641901

TTN		chr2:179439491-179439491
TTN		chr2:179447927-179447927
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN		chr2:179476557-179476557
TTN	rs72650019	chr2:179559353-179559353
TTN		chr2:179605073-179605073
TTN	rs72647897	chr2:179615278-179615278
TTN		chr2:179419464-179419464
TTN		chr2:179595241-179595241
TTN	rs72647876	chr2:179642589-179642589
TTN	rs35683768	chr2:179666982-179666982
TTN		chr2:179501444-179501444
TTN	rs200771189	chr2:179429387-179429387
TTN	rs72648925	chr2:179600303-179600303
TTN		chr2:179469873-179469873
TTN		chr2:179593664-179593664
TTN	rs34819099	chr2:179628918-179628918
TTN	rs375861551	chr2:179404393-179404393
TTN	rs55866005	chr2:179396782-179396782
TTN	rs72677225	chr2:179486037-179486037
TTN	rs200815663	chr2:179528017-179528017
TTN	rs72648227	chr2:179422669-179422669
TTN		chr2:179616446-179616446
TTN	rs371249764	chr2:179631128-179631128
TTN	rs66961115	chr2:179395554-179395554
TTN	rs67254537	chr2:179395555-179395555
TTN	rs56324595	chr2:179395573-179395573
TTN		chr2:179404872-179404872
TTN		chr2:179427754-179427754
TTN	rs72648937	chr2:179597600-179597600
TTN		chr2:179599144-179599144
TTN		chr2:179604042-179604042
TTN		chr2:179622616-179622616
TTN		chr2:179631233-179631233
TTN	rs115150240	chr2:179396928-179396928
TTN		chr2:179621203-179621203
TTN	rs72955213	chr2:179621503-179621503
TTN		chr2:179637908-179637908
TTN		chr2:179396682-179396682
TTN		chr2:179439884-179439884
TTN	rs72629787	chr2:179396965-179396965
TTN	rs56376197	chr2:179399539-179399539
TTN	rs184643087	chr2:179427560-179427560
TTN	rs202125813	chr2:179445129-179445129
TTN	rs72646833	chr2:179462345-179462345
TTN	rs183245562	chr2:179485946-179485946
TTN	rs57389274	chr2:179621353-179621353
TTN	rs111727915	chr2:179419353-179419353
TTN	rs186681106	chr2:179433046-179433046
TTN	rs55948748	chr2:179448393-179448393
TTN		chr2:179458426-179458426

TTN	rs200459347	chr2:179556748-179556748
TTN	rs187925021	chr2:179587955-179587955
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs148164929	chr2:179606288-179606288
TTN	rs370079368	chr2:179410397-179410397
TTN		chr2:179596049-179596049
TTN	rs116142642	chr2:179468729-179468729
TTN		chr2:179469468-179469468
TTN	rs370367786	chr2:179431879-179431879
TTN		chr2:179501209-179501209
TTN	rs371639583	chr2:179659236-179659236
TTN	rs368615862	chr2:179425021-179425021
TTN	rs201802447	chr2:179468833-179468833
TTN	rs3813244	chr2:179434160-179434160
TTN	rs201804005	chr2:179437255-179437255
TTN	rs138440219	chr2:179615654-179615654
TTN		chr2:179396446-179396446
TTN		chr2:179409096-179409096
TTN	rs55801134	chr2:179440163-179440163
TTN	rs17354992	chr2:179486223-179486223
TTN	rs17452588	chr2:179585312-179585312
TTN		chr2:179404501-179404501
TTN		chr2:179410298-179410298
TTN	rs72648228	chr2:179422470-179422470
TTN	rs72646849	chr2:179454020-179454020
TTN	rs200952728	chr2:179553849-179553849
TTN	rs55762754	chr2:179437034-179437034
TTN		chr2:179441513-179441513
TTN		chr2:179397342-179397342
TTN	rs72677243	chr2:179479288-179479288
TTN	rs140760859	chr2:179643656-179643656
TTN		chr2:179605706-179605706
TTN		chr2:179605707-179605707
TTN	rs369094355	chr2:179560942-179560942
TTN	rs72648972	chr2:179585257-179585257
TTN	rs72648960	chr2:179589058-179589058
TTN	rs34924609	chr2:179399677-179399677
TTN	rs201060254	chr2:179417104-179417104
TTN	rs33971253	chr2:179605991-179605991
TTN		chr2:179413571-179413571
TTN		chr2:179430124-179430124
TTN		chr2:179641283-179641283
TTN		chr2:179642153-179642153
TTN	rs72648927	chr2:179599667-179599667
TTN	rs371818894	chr2:179439710-179439710
TTN	rs376039623	chr2:179408585-179408585
TTN	rs115658240	chr2:179441119-179441119
TTN	rs368607833	chr2:179528603-179528603
TTN		chr2:179395508-179395508
TTN	rs201512527	chr2:179435964-179435964
TTN	rs75031300	chr2:179638834-179638834

TTN	rs376015894	chr2:179659795-179659795
TTN		chr2:179399755-179399755
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs72648244	chr2:179414992-179414992
TTN		chr2:179446764-179446764
TTN	rs55704830	chr2:179406044-179406044
TTN	rs373129706	chr2:179425387-179425387
TTN		chr2:179456911-179456911
TTN		chr2:179547573-179547573
TTN		chr2:179448493-179448493
TTN		chr2:179400541-179400541
TTN		chr2:179464119-179464119
TTN	rs201717871	chr2:179483108-179483108
TTN	rs149470241	chr2:179590714-179590714
TTN		chr2:179396961-179396961
TTN	rs369671334	chr2:179438528-179438528
TTN	rs375000725	chr2:179463987-179463987
TTN	rs55837610	chr2:179439154-179439154
TTN	rs377000174	chr2:179463490-179463490
TTN		chr2:179629367-179629367
TTN		chr2:179439974-179439974
TTN		chr2:179471766-179471766
TTN		chr2:179633472-179633472
TTN		chr2:179640399-179640399
TTN		chr2:179649074-179649074
TTN		chr2:179649075-179649075
TTN		chr2:179435250-179435250
TTN	rs72647843	chr2:179665163-179665163
TTN		chr2:179604221-179604221
TTN		chr2:179604222-179604222
TTN		chr2:179605658-179605658
TTN	rs72629783	chr2:179398465-179398465
TTN		chr2:179419203-179419203
TTN		chr2:179436320-179436320
TTN		chr2:179666988-179666988
TTN		chr2:179417925-179417925
TTN		chr2:179477678-179477678
TTN		chr2:179596838-179596838
TTN	rs374605213	chr2:179640946-179640946
TTN		chr2:179430815-179430815
TTN	rs72648989	chr2:179578891-179578891
TTN		chr2:179610320-179610320
TTN	rs368502650	chr2:179483349-179483349
TTN		chr2:179587094-179587094
TTN		chr2:179628946-179628946
TTN		chr2:179445189-179445189
TTN		chr2:179476584-179476584
TTN		chr2:179497316-179497316
TTN		chr2:179454299-179454299
TTN	rs372968732	chr2:179431544-179431544
TTN	rs146983095	chr2:179595372-179595372

TTN		chr2:179418507-179418507
TTN		chr2:179464030-179464030
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN		chr2:179474216-179474216
TTN		chr2:179598041-179598041
TTN	rs377095491	chr2:179456929-179456929
TTN		chr2:179481337-179481337
TTN	rs373378672	chr2:179600640-179600640
TTN	rs373298007	chr2:179495039-179495039
TTN		chr2:179398944-179398944
TTN	rs55842557	chr2:179393691-179393691
TTN		chr2:179642440-179642440
TTN		chr2:179642441-179642441
TTN		chr2:179430521-179430521
TTN		chr2:179560789-179560789
TTN		chr2:179452911-179452911
TTN		chr2:179498789-179498789
TTN		chr2:179621309-179621309
TTN		chr2:179425136-179425136
TTN		chr2:179452902-179452902
TTN	rs185887755	chr2:179430305-179430305
TTN	rs56372592	chr2:179434120-179434120
TTN		chr2:179557242-179557242
TTN		chr2:179569098-179569098
TTN	rs72649002	chr2:179571595-179571595
TTN	rs72648939	chr2:179597259-179597259
TTN		chr2:179654142-179654142
TTN		chr2:179659911-179659911
TTN		chr2:179472610-179472610
TTN	rs111671438	chr2:179563606-179563606
TTN	rs56201325	chr2:179437928-179437928
TTN		chr2:179572519-179572519
TTN	rs74580375	chr2:179486431-179486431
TTN	rs374620001	chr2:179635985-179635985
TTN		chr2:179599088-179599088
TTN		chr2:179499914-179499914
TTN	rs72646873	chr2:179444915-179444915
TTN		chr2:179596920-179596920
TTN		chr2:179453918-179453918
TTN		chr2:179468804-179468804
TTN	rs185913848	chr2:179472293-179472293
TTN	rs189951108	chr2:179588279-179588279
TTN		chr2:179600300-179600300
TTN		chr2:179438560-179438560
TTN	rs376823283	chr2:179579172-179579172
TTN		chr2:179481885-179481885
TTN		chr2:179486283-179486283
TTN		chr2:179571618-179571618
TTN	rs72646808	chr2:179472319-179472319
TTN		chr2:179669295-179669295
TTN	rs202064385	chr2:179407482-179407482

TTN	rs199590524	chr2:179659806-179659806
TTN		chr2:179410607-179410607
<b>Genes</b>	<b>SNPs ID</b>	<b>Position</b>
TTN	rs202014478	chr2:179537200-179537200
TTN	rs181104321	chr2:179412307-179412307
TTN	rs200854704	chr2:179414944-179414944
TTN	rs201348580	chr2:179426711-179426711
TTN		chr2:179460495-179460495
TTN	rs201284459	chr2:179639725-179639725
TTN		chr2:179428595-179428595
TTN		chr2:179442825-179442825
TTN		chr2:179485125-179485125
TTN	rs376537509	chr2:179414062-179414062
TTN		chr2:179438390-179438390
TTN	rs200213832	chr2:179554549-179554549
TTN		chr2:179465827-179465827
TTN		chr2:179430142-179430142
TTN		chr2:179430960-179430960
TTN		chr2:179457370-179457370
TTN		chr2:179484965-179484965
TTN		chr2:179400433-179400433
TTN		chr2:179404661-179404661
TTN		chr2:179460521-179460521
TTN	rs72648953	chr2:179593503-179593503
UCP2	rs201315561	chr11:73689345-73689345
UCP2		chr11:73687690-73687690
UCP3	rs377428955	chr11:73717376-73717376
UCP3	rs143786748	chr11:73717340-73717340
UCP3		chr11:73712523-73712523
UCP3		chr11:73712464-73712464
UCP3	rs2229707	chr11:73717247-73717247
UCP3	rs139405752	chr11:73712513-73712513
UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9		chr2:234677027-234677027
UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9		chr2:234680986-234680986



Genes	SNPs ID	Position
UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9		chr2:234680917-234680917
UGT1A6		chr2:234602507-234602507
UGT1A6		chr2:234601816-234601816
UGT1A6		chr2:234601817-234601817
ULK1		chr12:132394335-132394335
ULK1		chr12:132393243-132393243
ULK1		chr12:132403898-132403898
ULK1	rs34936984	chr12:132402007-132402007
VDR		chr12:48249552-48249552
VDR	rs78942213	chr12:48238711-48238711
VEGFA		chr6:43748483-43748483
VEGFA		chr6:43745336-43745336
VEGFA		chr6:43738507-43738507
VEGFA		chr6:43745283-43745283
VEGFA		chr6:43748497-43748497
VEGFA		chr6:43748498-43748498
XDH	rs45564939	chr2:31560572-31560572
XDH	rs17011368	chr2:31590917-31590917
XDH		chr2:31562390-31562390
XDH		chr2:31565072-31565072
XDH		chr2:31590859-31590859
XDH	rs138649664	chr2:31600072-31600072
XDH	rs148585342	chr2:31588857-31588857
XDH	rs149487595	chr2:31609376-31609376
XDH	rs146283435	chr2:31570459-31570459
XDH	rs149717617	chr2:31588938-31588938
XDH	rs201332711	chr2:31610711-31610711
XDH	rs201810251	chr2:31605901-31605901
XDH		chr2:31560536-31560536

**CHAPITRE 2.3 : Les traitements contre le cancer à base de doxorubicine induisent des modifications significatives sur le système nerveux autonome cardiaque chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfance**

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue  
*Clinical Research in Cardiology*

« Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors »

Caru, M., Corbin, D., Périé, D., Lemay, V., Delfrate, J., Drouin, S., Bertout, L., Krajinovic, M., Laverdière, C., Andelfinger, G., Sinnett, D., & Curnier, D., 2019

(doi:10.1007/s00392-019-01427-9)

Reproduit avec la permission de *Springer Nature*.

## Résumé détaillé

**Introduction.** La LLA est un cancer du sang principalement traité à l'aide d'agents chimiothérapeutiques en oncologie pédiatrique. Au cours des dernières décennies, le taux de survie des enfants atteints de la LLA a significativement augmenté (>90 %). Toutefois, ces traitements conduisent à de multiples effets indésirables plusieurs années après la fin des traitements, dont de la cardiotoxicité et des dysfonctionnements au niveau du système nerveux autonome cardiaque (SNA). Ainsi, indépendamment de la détérioration de la contractilité cardiaque, il existe un déséquilibre au sein des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Toutefois, cette détérioration à long terme du SNA cardiaque doit être documentée dans le but d'aider les survivants de la LLA. Par conséquent, cette étude explore les effets des traitements contre le cancer à base de doxorubicine sur le SNA cardiaque de survivants de la LLA.

**Méthodes.** Un total de 203 survivants de la LLA ont été recrutés dans le cadre de l'étude PETALE dont l'objectif est de prévenir les effets tardifs des traitements de la LLA chez l'enfant. Ils ont été classés dans trois catégories selon leur risque de LLA (risque standard, haut risque avec ou sans dexrazoxane). Le SNA cardiaque a été étudié à l'aide de la variabilité de la fréquence cardiaque mesurée sur 24 heures (Holter). Le domaine fréquentiel de la variabilité de la fréquence cardiaque a été utilisé pour valider les modifications du SNA cardiaque, tandis que le domaine temporel et le domaine non linéaire venaient confirmer nos analyses. Une mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche a été réalisée avec une mesure échocardiographique transthoracique cardiaque. Une classification des arythmies ventriculaires selon la classification de Myerburg a été performée.

**Résultats.** L'analyse des paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque dans le domaine fréquentiel a montré des différences significatives sur une période de 24 heures. Ainsi, un effet du risque de la LLA a été observé pour les données de basse fréquence ( $p=0,029$ ), de haute fréquence ( $p=0,03$ ) et du

rapport LF/HF( $p=0,029$ ). Des différences significatives dans le domaine temporel et le domaine non linéaire ont également été observées. Aucune différence n'a été observée dans la classification des arythmies ventriculaires, ainsi que dans les données de fractions d'éjections.

**Discussion.** Cette étude clarifie le rôle des systèmes nerveux sympathique et parasympathique au sein du dysfonctionnement du SNA cardiaque des survivants de la LLA. Ainsi, les analyses de la variabilité de la fréquence cardiaque observent un débalancement du SNA cardiaque avec une sur-activation de l'activité du système nerveux sympathique au détriment de l'activité du système nerveux parasympathique. Chez les survivants de la LLA ayant reçu des traitements à base de doxorubicine et de dexrazoxane, il apparaît que le dysfonctionnement du SNA cardiaque est moins prononcé. Ces résultats se confirment par les analyses des paramètres des domaines temporel et non linéaire de la variabilité de la fréquence cardiaque. L'hypothèse selon laquelle les dommages à long terme ont un impact subclinique, dû à une légère détérioration de la fraction d'éjection, est à vérifier dans de futures études. Ceci est d'intérêt puisque ce mécanisme adaptatif pourrait, à long terme, entraîner une mauvaise adaptation et une aggravation de la fonction cardiaque des survivants de la LLA. Des stratégies pour réduire le déséquilibre du SNA cardiaque chez les survivants de la LLA doivent être considérées (p. ex., thérapie anti-adrénergique) même à faibles doses de chimiothérapie.

**Conclusion.** Cette étude met en évidence que les traitements contre le cancer induisent à long terme d'importants changements au sein du SNA cardiaque des survivants de la LLA. Il apparaît dans nos analyses que la variabilité de la fréquence cardiaque était suffisamment sensible pour détecter ces altérations en fonction de la catégorie de risque de LLA. Les stratégies de protection (traitements à base de dexrazoxane), qui ont été utilisées pour contrer les effets indésirables de la doxorubicine, permettraient d'atténuer les dysfonctionnements du SNA cardiaque observés dans cette étude.

**Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors**

**Maxime Caru**<sup>1,2,3,4</sup>, Denis Corbin<sup>1</sup>, Delphine Périé<sup>4</sup>, Valérie Lemay<sup>1,4</sup>, Jacques Delfrate<sup>4</sup>, Simon Drouin<sup>4</sup>, Laurence Bertout<sup>4</sup>, Maja Krajinovic<sup>4,5</sup>, Caroline Laverdière<sup>4,5</sup>, Gregor Andelfinger<sup>4,5</sup>, Daniel Sinnett<sup>4,5</sup> and Daniel Curnier<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup> Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-deFrance, France;

<sup>3</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France;

<sup>4</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

Corresponding author: Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), Département de Kinésiologie, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

**The category of the manuscript:** Original Article

**Journal:** Clinical Research in Cardiology

**DOI:** 10.1007/s00392-019-01427-9

**Abstract**

**Aims.** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the leading malignancies in children worldwide. The cardiotoxicity of anti-cancer treatments leads to a dysfunction of the cardiac autonomic nervous system. Protection strategies, with dexrazoxane treatments, were used to counter these adverse effects. The aim of this study was to investigate the effects of the treatments on the cardiac autonomic nervous system.

**Methods and results.** A total of 203 cALL survivors were included in our analyses and were classified into 3 categories based on the prognostic risk group: standard risk, high risk with and without dexrazoxane. A 24-hour Holter monitoring was performed to study the cardiac autonomic nervous system. The frequency domain heart rate variability (HRV) was used to validate the cardiac autonomic nervous system modifications. Other analyses were performed using linear HRV indexes in the time domain and non-linear indexes. A frequency domain HRV parameters analysis revealed significant differences on an overall time-period of 24 hours. A repeated measures ANOVA indicated a group-effect for the low frequency ( $p=0.029$ ), high frequency ( $p=0.03$ ) and LF/HF ratio ( $p=0.029$ ). Significant differences in the time domain and in the non-linear power spectral density HRV parameters were also observed.

**Conclusion.** Anti-cancer treatments induced significant changes in the cardiac autonomic nervous system. The HRV was sensitive enough to detect cardiac autonomic nervous system alterations depending on the cALL risk category. Protection strategies (i.e., dexrazoxane treatments), which were used to counter the adverse effects of doxorubicin, could prevent changes observed in the cardiac autonomic nervous system.

**Keywords.** acute lymphoblastic leukemia; cardiac autonomic nervous system; heart rate variability; doxorubicin treatments; electrophysiology

## **Introduction**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the leading malignancies in children worldwide. It is described as being a blood cancer treated mainly with doxorubicin treatments [1]. This type of treatment considerably improves the survival rate of children with cancer. However, it has been demonstrated that in the long term, the cumulative dosage of doxorubicin can induce cardiotoxicity [2,3]. Nearly 65% of childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) survivors live with some comorbidities after the end of their treatments with doxorubicin [4]. The main comorbidity observed among cALL survivors is an alteration in their cardiac system [5,6]. The cumulative dosage of anti-cancer treatments and the risk of being affected by a chronic disease have a proportional relationship [7].

It is observed that the cardiotoxicity of anti-cancer treatments leads to a dysfunction of the cardiac autonomic nervous system (ANS) [8], independently of the deterioration of the cardiac contractility [9]. In some cases, when the cumulative doses of doxorubicin are high, dexrazoxane (DEX) treatments are prescribed as a protection strategy to reduce cardiotoxicity [10]. Despite these prevention strategies, the cardiac ANS appears to be excessively activated in patients with cancer [11,12]. However, the changes observed in the cardiac ANS, and more particularly the activity of the sympathetic nervous system and the parasympathetic nervous system, must be better understood. Therefore, the purpose of this study was to investigate, in a population of cALL survivors, the effects of anti-cancer treatments on the cardiac ANS.

## **Material and methods**

### ***Participants***

All patients were diagnosed between 1987 and 2010 and treated for cALL according to DFCI-ALL 87-01 to 05-01 protocols [13] at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Quebec), Canada. Participants were recruited in the context of the PETALE study, a multidisciplinary research project with the goal to identify and to comprehensively characterize associated predictive



biomarkers of long-term treatment-related complications in cALL survivors [14]. Eligible participants were less than 19 years old at diagnosis, without relapse or refractory ALL. They had not received a hematopoietic stem cell transplant and had been diagnosed at least 5 years earlier. These participants were almost exclusively of French-Canadian descent (>95%) [14]. Subjects who suffered from congenital bone disease or who received osteotoxic drugs for non-ALL diseases were excluded. Written informed consent was obtained from every patient or parent/legal guardian. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC.

All patients were classified into three groups for statistical analysis depending on their gender, age, time from end-treatment and prognostic risk group (i.e., standard risk (SR), high risk with and without cardio-protective agent dexrazoxane (HR and HR+DEX)) [13]. The cumulative doxorubicin dose for the SR group was 60mg/m<sup>2</sup>, 300mg/m<sup>2</sup> for the HR+DEX group and either 360mg/m<sup>2</sup> (DFCI-ALL protocols 85-01, 87-01 and 91-01) or 300mg/m<sup>2</sup> (DFCI-ALL protocols 95-01) for the HR group. The main factor that lead to an addition of dexrazoxane was the cumulative dose of doxorubicin ( $\geq 300\text{mg/m}^2$ ) [13].

### ***Heart rate variability (HRV)***

To study the cardiac ANS, we used the heart rate variability acquired from a three-channel 24-hour ambulatory Holter monitor. Each electrocardiogram (ECG) was recorded at a sampling frequency of 250Hz. Data were extracted from the Holter monitor through the MARS software (Mars 8000 scanners, Milwaukee, Wisconsin, USA) with an MIT signal format. Data was then converted into the EDF signal format and read by Kubios HRV premium, version 3.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland). No data compression was performed for pre-analyse solid-state storage, which prevented amplitude and/or phase distortion. Before starting the analyses of linear HRV indexes, an automatic correction of artifacts was performed, by Kubios HRV. The HRV was used as a

reliable and non-invasive tool for assessing cardiac ANS in cancer patients [15-17].

The frequency domain was used to validate cardiac ANS modifications [16]. For calculation of the linear HRV indexes in the frequency domain, autoregressive (AR) modeling was used. Frequency domain parameters included the measure of Low Frequency (LF; 0.04-0.15Hz) and High Frequency (HF; 0.15-0.4Hz) ranges. The LF was associated with both the sympathetic and parasympathetic nervous system, whereas the HF was associated only with the parasympathetic branch of the cardiac ANS [18,19]. The ratio between the LF and HF ranges (LF/HF) was recognized as an important marker of sympathovagal activity.

Other analyses were performed using linear HRV indexes in the time domain and non-linear indexes with Kubios HRV [20] in accordance with established standards[16]. The RR intervals are known as normal-to-normal (NN) intervals [21]. Time domain parameters included the mean value of NN intervals ( $\overline{NN}$ ), the standard deviation of NN (SDNN), the root mean square of successive differences (RMSSD) and the pNN50 which is the percentage of beats that have an interval between 2 beats >50ms. Geometric methods included calculation of the HRV RR triangular index and the triangular interpolation of normal-to-normal intervals (TINN). For calculation of the non-linear power spectral density, parametric methods were used. Analysis of non-linear indexes included the approximate entropy (ApEn) which provided a measure of irregularity and complexity within the NN intervals. Amongst the non-linear parameters computed by Kubios HRV, the Poincaré plot was used to visualize non-linear properties of RR interval series. The Poincaré plot included the standard deviation perpendicular to the line-of-identity (SD1) which corresponded to the short-term variability of any non-linear dynamic system. It also included the standard deviation along the line-of-identity (SD2) which corresponded to the long-term variability of any non-linear dynamic system and to the ratio between SD2 and SD1. The detrended fluctuation analysis (DFA) included the short-term fluctuations,  $\alpha_1$  and

the long-term fluctuations,  $\alpha_2$ .

### ***Assessments of ejection fraction***

An assessment of the ejection fraction was performed with a cardiac transthoracic echocardiographic measurement (Vivid 9 machine, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) according to recommendations [22]. The M-Mode echocardiography and the biplane Simpson's method were used to measure the left ventricular ejection fraction. Patients with an ejection fraction of less than 55% were considered to have a reduced ejection fraction [23].

### ***Classification of ventricular arrhythmias***

A 24-hour Holter monitoring was performed in order to analyze ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency as a categorical variable [24]. The Myerburg classification includes five classes defined as: class 0, no ventricular premature complexes (VPCs); class I, rare VPCs (<1 VPC/hour); class II, infrequent VPCs (1 to 9 VPCs/hour); class III, intermediate VPCs (10 to 29 VPCs/hour); and class IV, frequent VPCs ( $\geq 30$  VPCs/hour). The Myerburg classification was chosen, in comparison to the Lown classification [25] for its greater flexibility in characterizing prognostic aspects of ventricular arrhythmias [26]. It should be noted that no patients were in atrial fibrillation at the time of the Holter recordings.

### ***Statistical analysis***

Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). All variables were reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and the normal distribution of HRV data was verified using the Shapiro-Wilk test. For clinical characteristics, a series of pair-wise two sample t-tests with a significance level of 5% was performed over all combinations of the groups under investigation. The effect of the prognostic risk group (i.e., SR, HR+DEX and HR) on the studied variables (i.e., HRV data) was tested by within-subject repeated measures ANOVA. When a significant effect was observed, a

post-hoc analysis using the Bonferroni correction for multiple comparisons was performed. A Greenhouse–Geisser correction for sphericity was conducted when the hypothesis of sphericity of the data distribution was violated as assessed by Mauchly's test. For all tests, statistical significance was set at an alpha level of  $p < 0.05$ .

## **Results**

Our study included 250 cALL survivors, among which 47 patients were excluded: 12 refused to carry the ambulatory Holter monitor, 17 did not complete the 24-hour recordings because their electrodes either fell off (mostly during the night) or the patients removed their electrodes, and 18 were excluded because their data file was corrupted and could not be read by the software. From these 203 cALL survivors included in our analyses, the patients were classified into three groups (SR, HR+DEX and HR) (Table 1). Using the M-Mode, in the SR group, 19 patients (21.3%) had an ejection fraction  $< 55\%$ . In the HR+DEX group, 13 patients (20.6%) had an ejection fraction  $< 55\%$  and in the HR group, 27 patients (52.9%) had an ejection fraction  $< 55\%$ . Using the biplane Simpson's method, in the SR group, 33 patients (37.1%) had an ejection fraction  $< 55\%$ . In the HR+DEX group, 25 patients (39.7%) had an ejection fraction  $< 55\%$  and in the HR group, 26 patients (51.0%) had an ejection fraction  $< 55\%$ . For both methods, there was no significant difference between the three groups regarding ejection fraction analyses.

**Table 1. Clinical characteristics of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors**

	SR	HR+DEX	HR	p-value
Total (n)	89	63	51	-
Age at visit (y)	19.7 ± 4.9	19.6 ± 5.5 <sup>c</sup>	28.3 ± 5.3 <sup>a</sup>	<0.001
Height (cm)	165.8 ± 8.1	165.3 ± 11.7	166.4 ± 10.3	0.670
Weight (kg)	66.8 ± 17.3	64.8 ± 14.4	69.5 ± 14.9	0.391
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	24.2 ± 5.4	23.6 ± 4.4	25.1 ± 5.2	0.508
Time of treatment (y)	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.3	0.559
Time from end treatment (y)	15.5 ± 5.0	8.7 ± 3.3 <sup>c, b</sup>	17.9 ± 3.4	<0.001
Ejection fraction with M-Mode (%)	57.9 ± 5.0	59.4 ± 5.7	60.7 ± 5.8	0.316
Ejection fraction with biplane Simpson method (%)	56.4 ± 4.9	55.4 ± 5.7	54.9 ± 5.3	0.411
DOX (mg/m <sup>2</sup> )	66.8 ± 45.8	284.3 ± 53.7 <sup>b</sup>	287.6 ± 68.6 <sup>a</sup>	<0.001
DEX (mg/m <sup>2</sup> )		2789.3 ± 469.4		-

SR, standard risk; HR, high risk; HR+DEX, high risk with dexrazoxane; BMI, body mass index; DOX, cumulative dose of doxorubicin; DEX, cumulative dose of doxorubicin. Data are expressed as means ± SD. <sup>a</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR group; <sup>b</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR+DEX; <sup>c</sup>  $p < 0.05$ , HR versus HR+DEX.

### **Frequency domain HRV parameters**

A repeated measures ANOVA revealed significant differences in the frequency domain HRV parameters on an overall time-period of 24 hours (Table 2). The results indicated an effect of the groups for the low frequency ( $p=0.029$ ), high frequency ( $p=0.03$ ) and LF/HF ratio ( $p=0.029$ ). *Post-hoc* analyses demonstrated that low frequency was significantly lower in the SR group than in the HR group ( $p<0.05$ ). Also, high frequency was significantly higher in the SR group than in the HR group ( $p<0.05$ ). The same results were shown with raw values for low and high frequency. The LF/HF ratio was significantly lower in the SR group than in the HR group ( $p<0.01$ ). It was also lower than in the HR+DEX group ( $p<0.05$ ).

**Table 2. Frequency domain parameters**

	SR	HR+DEX	HR	p-value
Low frequency (n.u.)	57.3 ± 14.1	62.2 ± 13.9	63.8 ± 11.2 <sup>a</sup>	0.029
Low frequency (ms <sup>2</sup> )	1764.7 ± 961.5	1671.7 ± 1057.0	1388.4 ± 764.3 <sup>a</sup>	0.025
High frequency (n.u.)	42.0 ± 14.1	37.1 ± 14.0	35.4 ± 1.3 <sup>a</sup>	0.030
High frequency (ms <sup>2</sup> )	1685.9 ± 2119.3	1294.6 ± 1458.9	890.0 ± 767.2 <sup>a</sup>	0.032
LF/HF ratio	1.7 ± 1.0	2.1 ± 1.3 <sup>c</sup>	2.1 ± 1.2 <sup>b</sup>	0.029

SR, standard risk; HR+DEX, high risk with dexrazoxane; HR, high risk; LF, low frequency; HF, high frequency. Data are expressed as means ± SD. <sup>a</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR; <sup>b</sup>  $p < 0.01$ , SR versus HR; <sup>c</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR+DEX.

### ***Time domain HRV parameters***

A repeated measures ANOVA revealed significant differences in the time domain HRV parameters on an overall time-period of 24 hours (Table 3). The results showed an effect of the groups for RMSSD ( $p=0.012$ ) and pNN50 ( $p=0.001$ ). *Post-hoc* analyses demonstrated that RMSSD and pNN50 were significantly higher in the SR group than in the HR group ( $p<0.05$  and  $p<0.001$ , respectively).

**Table 3. Time domain parameters**

	SR	HR+DEX	HR	p-value
Mean heart rate (bpm)	77.9 ± 9.0	79.3 ± 8.5	79.2 ± 7.1	0.512
$\overline{NN}$ (ms)	780.7 ± 93.2	765.7 ± 88.9	763.7 ± 74.6	0.501
SDNN (ms)	168.6 ± 42.5	156.9 ± 43.7	154.0 ± 42.7	0.134
RMSSD (ms)	58.7 ± 35.6	49.5 ± 25.7	42.6 ± 18.1 <sup>a</sup>	0.012
pNN50 (%)	22.1 ± 12.4	17.7 ± 12.3	13.9 ± 8.9 <sup>b</sup>	0.001
HRV triangular index	44.7 ± 12.1	42.9 ± 12.0	40.8 ± 10.4	0.144
TINN (ms)	1119.6 ± 247.7	1035.7 ± 282.0	1049.8 ± 302.1	0.080

SR, standard risk; HR+DEX, high risk with dexrazoxane; HR, high risk;  $\overline{NN}$ , standard deviation of all normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal RR intervals; RMSSD, root mean square of successive RR interval differences; pNN50, relative number of successive RR interval pairs that differ more than 50msec. Data are expressed as a percentage or as means ± SD. <sup>a</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR; <sup>b</sup>  $p < 0.01$ , SR versus HR

### ***Non-linear power spectral density HRV parameters***

A repeated measures ANOVA revealed significant differences in non-linear power spectral density HRV parameters (Table 4). The results showed an effect of the groups in an overall time-period of 24 hours for SD1, SD2, SD2/SD1 ratio and DFA, long-term fluctuations  $\alpha_1$ . *Post-hoc* analyses demonstrated that SD1 and SD2 were significantly higher in the SR group than in the HR group ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively). The SD2/SD1 ratio was significantly lower in the SR group than in the HR group ( $p < 0.01$ ). This ratio was also lower in the SR group than in the HR+DEX group ( $p < 0.05$ ). The DFA, long-term fluctuations  $\alpha_1$  was significantly lower in the SR group than in the HR group ( $p < 0.01$ ).

**Table 4. Non-linear power spectral density parameters**

	SR	HR+DEX	HR	p-value
ApEn	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.529
SD1 (ms)	41.5 ± 25.2	35.0 ± 18.2	30.1 ± 12.8 <sup>a</sup>	0.012
SD2 (ms)	70.6 ± 21.2	66.2 ± 21.1	59.9 ± 16.8 <sup>a</sup>	0.006
SD2/SD1 ratio	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.5 <sup>c</sup>	2.1 ± 0.4 <sup>b</sup>	0.018
Detrended Fluctuation Analysis				
Short-term fluctuations, $\alpha_1$	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1 <sup>b</sup>	0.008
Long-term fluctuations, $\alpha_2$	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.369

SR, standard risk; HR+DEX, high risk with dexrazoxane; HR, high risk; LF, low frequency; HF, high frequency; ApEn, approximate entropy. Data are expressed as means ± SD. <sup>a</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR; <sup>b</sup>  $p < 0.01$ , SR versus HR; <sup>c</sup>  $p < 0.05$ , SR versus HR+DEX.



### ***Classification of ventricular arrhythmias***

There were no significant differences in the classification of ventricular arrhythmias of patients in the SR, HR+DEX and HR groups including class 0, class I, class II, class III, or class IV (Table 5).

**Table 5. Classification of ventricular arrhythmias**

	SR		HR+DEX		HR		p-value
	means ± SD	n (%)	means ± SD	n (%)	means ± SD	n (%)	
<b>Class 0</b>			0.0 ± 0.0	1.6	0.0 ± 0.0	3.9	
<b>Class I</b>	0.5 ± 0.3	27	0.5 ± 0.3	42.9	0.3 ± 0.2	39.2	0.385
<b>Class II</b>	3.5 ± 2.0	59.6	3.1 ± 2.1	34.9	3.4 ± 2.5	47.1	0.898
<b>Class III</b>	18.1 ± 6.9	7.8	19.7 ± 6.5	14.3	17.6 ± 8.7	9.8	0.989
<b>Class IV</b>	71.9 ± 58.3	5.6	61.2 ± 32.9	6.3			

SR, standard risk; HR+DEX, high risk with dexrazoxane; HR, high risk. n (%) is the percentage of cALL survivors in the different class. The p-value is for differences in means.

## Discussion

This study investigated the possible effects of doxorubicin treatments on the cardiac ANS. New findings brought to research by this study clarify the role of the sympathetic and parasympathetic nervous system in the alteration of the cardiac ANS in cALL survivors. Therefore, it would seem that cumulative doses of doxorubicin may have a significant negative impact on the cardiac ANS. The dexrazoxane treatments seem to provide an effective protection strategy to counter the adverse effects brought on by doxorubicin to the cardiac ANS.

Our findings completed and specified the results of previous studies in humans [27,12] and replicated some results of rodent models [28]. Indeed, one of the first studies in this field had observed an autonomic imbalance in cALL survivors, especially in the time domain HRV parameters, which was not resolved when treatments were completed [12]. Previously, in a pilot study, power spectral analyses of HRV had revealed an elevation of the sympathetic modulation without any specification on parasympathetic modulation (Kamath *et al*, Blood 82: abs. 210, 1993). Recently, the hypothesis of sympathetic dominance in the alteration of the cardiac ANS for acute leukemia was confirmed with time domain HRV parameters [27]. However, the authors pointed out the importance of using frequency domain parameters to consolidate these results [27]; which we did in this study. It should be noted that the involvement of protection strategies in the alteration of the cardiac ANS was not discussed in previous studies [12,27] despite the fact that there seems to be an influence in rodent model [28].

Analyses of linear HRV in the frequency domain revealed a possible alteration of the cardiac ANS in our population. Indeed, the SR group had a low frequency value significantly inferior to the HR group. The opposite was observed for high frequency analysis, where the SR group was significantly superior to the HR group. However, no significant difference was observed between the SR and HR+DEX groups. This observation seems to support the effectiveness of dexrazoxane treatments, which were used to counter the adverse effects of

doxorubicin in high risk cALL survivors. Dexrazoxane treatments allowed a reduction of cardiotoxicity and a prevention of a possible change in the cardiac ANS [10]. However, no significant difference was observed between the HR+DEX and HR groups, which could be explained by the lack of statistical power. The analysis of the 24-hour Holter data provided comprehensive and more robust information about all daily activities of patients [29,19]. Previous studies have published data on the healthy population, with the same parameters as our research [30]. Overall, our data in low frequency seemed to be higher in the HR+DEX and HR groups, but in high frequency they were lower. The absence of a healthy control group in our study does not allow us to confirm this trend. The sensitivity of our results in cALL survivors for LF/HF ratio was similar to previous studies [12,31]. Nevertheless, the LF/HF ratio increased with the risk level but was slightly higher than those reported previously [12]. These findings could be due to differences in cancer treatments between studies. For example, Kamath study [12] used ALL survivors who had vincristine and methotrexate treatments while our study focused on doxorubicin treatments. Thus, our results in the frequency domain suggested that the cardiac ANS alterations in cALL survivors could be due to an increase in sympathetic activity and a decrease in parasympathetic activity. These observations were confirmed by the analysis of the linear HRV in the time domain and non-linear HRV indexes.

Indeed, we observed a significant decrease of the pNN50 index with the prognostic risk group. These results were similar for the RMSSD index, suggesting that the parasympathetic activity of the cardiac ANS was impaired. Also, the analysis of non-linear HRV indexes showed that short-term variability was affected. The results in the SR group were significantly higher than the ones in the HR group. The results were similar for long-term variability, as well as for DFA,  $\alpha_1$ . The changes observed in the cardiac ANS may be considered as short-term compensatory responses to hemodynamic alterations resulting from abnormal cardiac function [32]. The literature suggests that there is a similar rate of ventricular arrhythmias in cancer survivors and in non-ischaemic cardiomyopathy

patients [33]. However, it should be noted that the prognostic risk group did not seem to influence the number of ventricular arrhythmias in our study, as shown by the analysis of ventricular arrhythmias based on the Myerburg classification. Previously, a study observing an alteration of cardiac autonomic function in acute leukemia patients did not detect episodes of sustained atrial or ventricular arrhythmias [27]. Recently, a study highlighted the developed incidence of atrial fibrillation during follow-up in patients with chronic lymphocytic leukemia [34]. It should be noted that the average age of the patients in this study was superior to the one in our study (median age at diagnosis in Shanafelt study was 65 years) which might explain differences in the results obtained from each study. Indeed, the incidence of atrial fibrillation increases with the age[34-36]. Thus, results of our study suggest that there may be processes other than the doxorubicin doses involved in the deterioration of the cardiac function in cALL survivors. The cardiotoxicity associated with chemotherapy treatments involves multiple complex mechanisms [37]. Other studies are necessary to determine the physiopathological role of the cardiac ANS imbalance in cALL survivors.

The major clinical implication of our findings was that measuring the HRV, in cALL survivors, was sensitive enough to discriminate changes in the cardiac ANS depending on the doxorubicin doses mediated by dexrazoxane protection. The cumulative dosage of doxorubicin induced cardiotoxicity in cALL survivors, but our results seemed to show that in the long term, the impact was subclinical since there was a slight deterioration of the ejection fraction. A high proportion of left ventricular dysfunction assessed by global longitudinal strain has been shown in apparently healthy cALL survivors previously exposure to high doses of anthracyclines [38]. In patients treated during childhood and adolescence with doxorubicin, the myocardial sympathetic activity was not associated with a reduction in the left ventricular ejection fraction [39]. In that sense, a follow-up of the sympathetic and the parasympathetic nervous system activity could allow monitoring and prevention of an inappropriate remodeling of the myocardium and of a deterioration of the cardiac function [40]. As in the first stage of heart failure,

we could hypothesize that the cardiac ANS began to compensate for subclinical cardiac remodeling in cALL survivors [41]. Nevertheless, this adaptive mechanism could, in the long term, result in a misadaptation and in a worsening of the cardiac function [41]. This is an important point because it has been reported that cancer survivors have a considerably increased risk for premature cardiovascular diseases such as congestive heart failure [42]. There are strategies to reduce the imbalance of the cardiac ANS in cALL survivors in an anti-adrenergic way, even in low doses of doxorubicin. These should be considered as exploratory therapies, similarly to early beta-blockade [43] or to exercise training [44-46].

Our study was the first to include a large number of patients and to take into account anti-cancer treatments. Cardiotoxic protection therapies for chemotherapeutic treatments were also taken into account. Despite our interesting findings, some limitations should be mentioned. The physical fitness and age, which were considered as confounding factors, were not included in the analysis. However, the patients were close in age at the time of the study, in comparison to previous studies which compared patients with many decades of age difference. This was also observed for the time from the end of chemotherapy, which could have an impact on our HRV data. In that sense, the age and the time from end treatment should not be considered as a bias in our interpretation of data. Also, it is reported that BNP and NT-proBNP are important markers of cardiotoxicity in cancer patients [47,48] in addition to an echocardiographic evaluation [49]. Thus, it would be interesting to consider these cardiotoxicity markers in future statistical analyses. Finally, the use of the myocardial strain imaging to detect left ventricular dysfunction should be considered for its sensitivity to chemotherapy cardiotoxicity [50].

In conclusion, doxorubicin induced significant changes in the cardiac ANS in our population. Our findings suggested that regulation of the cardiac ANS is compromised in cALL survivors depending on their treatments. Protection strategies (i.e., dexrazoxane treatments), which were used to counter the adverse effects of doxorubicin, could prevent changes observed in the cardiac autonomic nervous system. Finally, whether the measurement of the HRV can be used in cALL survivors to monitor cardiac remodeling from subclinical stages to heart failure remains an open question.

**Declaration of conflicting interests:** The Authors declare no potential conflicts of interest.

**Financial support and acknowledgements:** This work was supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) (grant number: TCF 118694). This research was also supported in part by PhD study grants from Cole Foundation, Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS), Sainte-Justine University Hospital Center Foundation and Foundation of Stars. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. We appreciate the invaluable assistance of Ariane Levesque (McGill University) for her review of the article in the English language.

## References

1. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R (2005) Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatric drugs* 7 (2):67-76
2. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD (1995) Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *The New England journal of medicine* 332 (26):1738-1743. doi:10.1056/nejm199506293322602
3. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL (2013) Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Clinical oncology* 10 (12):697-710. doi:10.1038/nrclinonc.2013.195
4. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP (1991) Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *New England Journal of Medicine* 324 (12):808-815. doi:doi:10.1056/NEJM199103213241205
5. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ (2005) Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 19 (1):13-17. doi:10.1038/sj.leu.2403547
6. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, Lehmann LH, Muller OJ (2018) Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. *Clinical Research in Cardiology* 107 (4):271-280. doi:10.1007/s00392-018-1202-x
7. Sogaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sorensen HT, Norgaard M (2013) The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology* 5 (Suppl 1):3-29. doi:10.2147/clep.S47150
8. Walsh D, Nelson KA (2002) Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 10 (7):523-528. doi:10.1007/s00520-002-0376-x



9. Viniegra M, Marchetti M, Losso M, Navigante A, Litovska S, Senderowicz A, Borghi L, Lebron J, Pujato D, Marrero H, et al. (1990) Cardiovascular autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 26 (3):227-231
10. Kremer LC, van Dalen EC (2015) Dexrazoxane in Children With Cancer: From Evidence to Practice. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (24):2594-2596. doi:10.1200/jco.2015.61.7928
11. Guo Y, Koshy S, Hui D, Palmer JL, Shin K, Bozkurt M, Yusuf SW (2015) Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients with Cancer. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 32 (6):516-520. doi:10.1097/wnp.0000000000000210
12. Kamath MV, Halton J, Harvey A, Turner-Gomes S, McArthur A, Barr RD (1998) Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *International journal of oncology* 12 (3):635-640
13. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, Cole PD, Kelly KM, Laverdiere C, Michon B, Schorin MA, Schwartz CL, O'Holleran EW, Neuberg DS, Cohen HJ, Sallan SE (2010) Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2):320-334. doi:10.1038/leu.2009.253
14. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, Curnier D, Friedrich MG, Kritikou EA, Lefebvre G, Levy E, Lippe S, Marcil V, Raboisson MJ, Rauch F, Robaey P, Samoilenko M, Seguin C, Sultan S, Krajcinovic M, Sinnett D (2017) The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer* 64 (6). doi:10.1002/pbc.26361
15. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, NY)* 213 (4504):220-222

16. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93 (5):1043-1065
17. Arab C, Vanderlei LCM, da Silva Paiva L, Fulghum KL, Fristachi CE, Nazario ACP, Elias S, Gebrim LH, Ferreira Filho C, Gidron Y (2018) Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. *Clinical Research in Cardiology*:1-13
18. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34 (6):623-648
19. Malik M (1996) Heart rate variability. *Circulation* 93 (5):1043-1065
20. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2014) Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine* 113 (1):210-220. doi:10.1016/j.cmpb.2013.07.024
21. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). *European heart journal* 17 (3):354-381
22. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 29 (4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011

23. Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Takeda Y, Watanabe M, Kawata H, Uemura S, Saito Y (2015) Left Ventricular Ejection Fraction (EF) of 55% as Cutoff for Late Transition From Heart Failure (HF) With Preserved EF to HF With Mildly Reduced EF. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 79 (10):2209-2215. doi:10.1253/circj.CJ-15-0425
24. Myerburg RJ, Kessler KM, Luceri RM, Zaman L, Trohman RG, Estes D, Castellanos A (1984) Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency and form. *The American journal of cardiology* 54 (10):1355-1358
25. Lown B, Wolf M (1971) Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44 (1):130-142
26. Bethge K-P (1991) Classification of arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 17:S20
27. Nevruz O, Yokusoglu M, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Baysan O, Koz C, Cetin T, Sag C, Ural AU, Isik E (2007) Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. *The Tohoku journal of experimental medicine* 211 (2):121-126
28. Potocnik N, Perse M, Cerar A, Injac R, FINDERLE Z (2017) Cardiac autonomic modulation induced by doxorubicin in a rodent model of colorectal cancer and the influence of fullereneol pretreatment. *PloS one* 12 (7):e0181632. doi:10.1371/journal.pone.0181632
29. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. (2005) Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 10 (1):88-101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x
30. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA (2010) A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 33 (11):1407-1417. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x

31. Kamath MV, Fallen EL (1993) Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Critical reviews in biomedical engineering* 21 (3):245-311
32. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Bohm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJS, de Boer RA, de Keulenaer GW, Filippatos GS, Floras J, Grassi G, Jankowska EA, Kornet L, Lunde IG, Maack C, Mahfoud F, Pollesello P, Ponikowski P, Ruschitzka F, Sabbah HN, Schultz HD, Seferovic P, Slart R, Taggart P, Tocchetti CG, Van Laake LW, Zannad F, Heymans S, Lyon AR (2017) The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 19 (11):1361-1378. doi:10.1002/ejhf.921
33. Fradley MG, Viganego F, Kip K, Martin A, Patel AA, Ismail-Khan R, Chae S, Herweg B, Labovitz A (2017) Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy-induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies. *Open Heart* 4 (2)
34. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, Call TG, Schwager SM, Ding W, Eichhorst B, Fischer K, Leis JF, Chanan-Khan AA, Hallek M, Slager SL, Kay NE (2017) Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & lymphoma* 58 (7):1630-1639. doi:10.1080/10428194.2016.1257795
35. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYH, Witteman JCM (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal* 27 (8):949-953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825
36. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *Jama* 271 (11):840-844
37. Poreba M, Poreba R, Gac P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Piotrowicz E, Piotrowicz R, Rusiecki L, Kuliczowski K, Mazur G, Sobieszczanska M (2014)

Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 19 (2):157-165. doi:10.1111/anec.12108

38. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kannelopoulos A, Hamre H, Fossa SD, Ruud E, Kiserud CE, Aakhus S (2016) Utility of Global Longitudinal Strain by Echocardiography to Detect Left Ventricular Dysfunction in Long-Term Adult Survivors of Childhood Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia. *The American journal of cardiology* 118 (3):446-452. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.021

39. Dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, da Silva ET, Aragon DC, Junior JS (2017) Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by (123)I-mIBG cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 24 (1):256-264. doi:10.1007/s12350-015-0309-y

40. Floras JS, Ponikowski P (2015) The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *European heart journal* 36 (30):1974-1982b. doi:10.1093/eurheartj/ehv087

41. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J (2009) The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 54 (19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015

42. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Münzel T, Lackner KJ, Beutel ME, Blettner M, Rathmann W, Peters A, Meisinger C, Linkohr B, Neuhauser H, Kaatsch P, Spix C, Schneider A, Merzenich H, Panova-Noeva M, Prochaska JH, Wild PS (2018) Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal* 39 (17):1555-1562.

43. Packer M (1998) Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Progress in cardiovascular diseases* 41 (1 Suppl 1):39-52
44. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF, Chien MY (2015) Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *BioMed research international* 2015:591708. doi:10.1155/2015/591708
45. Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Silvera G, Chiappella L, Frattini R, Ferrando-Castagnetto F (2017) Functional outcome in chronic heart failure after exercise training: Possible predictive value of heart rate variability. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 60 (2):87-94. doi:10.1016/j.rehab.2016.12.003
46. Zhou W, Wan YH, Chen Q, Qiu YR, Luo XM (2017) Effects of Tai Chi Exercise on Cancer-Related Fatigue in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of pain and symptom management*. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.10.021
47. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, Colan SD, Neuberg DS, Dahlberg SE, Henkel JM, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Laverdiere C, Michon B, Schorin MA, Sallan SE (2012) Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (10):1042-1049. doi:10.1200/jco.2010.30.3404
48. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Muguruma N, Takayama T, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M (2017) Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PloS one* 12 (6). doi:10.1371/journal.pone.0178607
49. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC (2008) Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clinical Research in Cardiology* 97 (5):318-326. doi:10.1007/s00392-007-0633-6

50. Riffel JH, Keller MG, Aurich M, Sander Y, Andre F, Giusca S, Aus dem Siepen F, Seitz S, Galuschky C, Korosoglou G, Mereles D, Katus HA, Buss SJ (2015) Assessment of global longitudinal strain using standardized myocardial deformation imaging: a modality independent software approach. *Clinical Research in Cardiology* 104 (7):591-602. doi:10.1007/s00392-015-0822-7

**CHAPITRE 2.4 : L'impact du cancer sur les mesures de la théorie  
du comportement planifiées et des niveaux d'activité physique  
au cours des premières semaines suivant le diagnostic  
d'enfants atteints de cancer**



Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue  
*Supportive Care in Cancer*

« The Impact of Cancer on Theory of Planned Behavior Measures and Physical  
Activity Levels During the First Weeks Following Cancer Diagnosis in Children »

Caru, M., Curnier, D., Levesque, A., Sultan, S., Marcil, V., Laverdière, C.,  
Sinnott, D., Romo, L., & Kern, L., 2020

(doi: 10.1007/s00520-020-05541-7)

Reproduit avec la permission de *Springer Nature*.

## Résumé détaillé

**Introduction.** La théorie du comportement planifié est utilisée pour documenter les comportements de santé. Récemment, les mesures de la théorie du comportement planifié ont été utilisées dans la littérature pour documenter les comportements de santé reliés à l'activité physique par rapport aux paramètres informationnels et motivationnels des enfants. En oncologie, aucune étude jusqu'à ce jour ne s'est intéressée aux mesures de la théorie du comportement planifié chez les enfants atteints de cancer. Ainsi, cette étude vient mesurer l'évolution des niveaux d'activité physique chez les enfants atteints de cancer, en plus de documenter l'évolution des comportements liés à l'activité physique, de la condition physique et de l'estime de soi dans les premières semaines suivant le diagnostic de cancer.

**Méthodes.** Un total de 16 enfants (8 garçons et 8 filles) atteints de cancer ont été inclus dans cette étude exploratoire. Ils ont répondu à des questionnaires psychosociaux pour évaluer les mesures de la théorie du comportement planifié, leur condition physique et leur estime auto-déclarée dans le domaine physique. Les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse ont été mesurés à l'aide d'un questionnaire. Les mesures psychologiques et physiologiques ont été réalisées au moment du diagnostic de cancer (temps 1) et six à huit semaines après la première évaluation (temps 2).

**Résultats.** Les analyses mettent en évidence une diminution significative de 41,2 min/jour d'activité physique entre le temps 1 ( $50,5 \pm 32,8$  min/jour) et le temps 2 ( $9,3 \pm 9,1$  min/jour). Le diagnostic de cancer chez les enfants de cette étude a impacté négativement les mesures de la théorie du comportement planifié en ce qui a trait à l'attitude, les normes injonctives, l'identité, les facteurs facilitants, la confiance en soi et l'intention. Le modèle de la théorie du comportement planifié au moment du diagnostic permet d'expliquer 49 % de la variance dans les niveaux d'activité physique par les normes injonctives et les facteurs facilitants. De plus, nos analyses montrent que le modèle de la théorie du comportement planifié au

temps 2 permet d'expliquer 40 % de la variance dans les niveaux d'activité physique par les normes injonctives.

**Discussion.** Cette étude est la première en oncologie pédiatrique qui vient documenter l'impact des premières semaines du diagnostic de cancer sur les mesures de la théorie du comportement planifié, de la condition physique et de l'estime de soi chez l'enfant. Ainsi, il est observé au moment du diagnostic que le comportement relié à l'activité physique est similaire entre les enfants atteints de cancer et les enfants en bonne santé en ce qui a trait aux scores d'identité, de confiance en soi et d'intention. Cependant, il apparaît que les enfants atteints de cancer évaluent l'activité physique plus positivement que les enfants canadiens en santé. Selon Ajzen (1991), le déterminant proximal du comportement volontaire est l'intention de s'engager dans ce comportement. En ce sens, les enfants atteints de cancer croient qu'il serait plus facile pour eux de pratiquer une activité physique régulière s'ils avaient des facteurs facilitateurs (p. ex., amis, matériel sportif, équipe sportive ou activité physique à l'école) comparativement aux enfants canadiens en santé. De plus, les enfants atteints de cancer perçoivent leurs proches comme étant plus favorables à la pratique d'une activité physique comparativement aux enfants canadiens en santé. Ces résultats sont en accord avec les études antérieures qui ont démontré une influence positive du soutien parental sur le comportement des enfants en matière d'activité physique.

**Conclusion.** Cette étude met en évidence que le diagnostic de cancer chez l'enfant impacte négativement les mesures de la théorie du comportement planifié, ainsi que les niveaux d'activité physique. En ce sens, cette étude confirme la nécessité de fournir aux enfants atteints de cancer un soutien en activité physique dès le diagnostic de cancer. Ces résultats aident à mieux comprendre l'effet du diagnostic sur le comportement des enfants en matière d'activité physique et invite les futurs programmes en activité physique dans le milieu de l'oncologie pédiatrique à prendre en considération ces résultats.

## **The Impact of Cancer on Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels During the First Weeks Following Cancer Diagnosis in Children**

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup>, Daniel Curnier<sup>2,3</sup>, Ariane Levesque<sup>3,4</sup>, Serge Sultan<sup>3,5</sup>, Valérie Marcil<sup>3,6</sup>, Caroline Laverdière<sup>3,7</sup>, Daniel Sinnett<sup>3,7</sup>, Lucia Romo<sup>1,8</sup> and Laurence Kern<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, France;

<sup>2</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada;

<sup>4</sup> Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>5</sup> Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>6</sup> Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>7</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>8</sup> Inserm U 894, Psychiatry and Neuroscience Center, Sainte Anne Hospital, Paris, Ile-de-France, France;

<sup>9</sup> Laboratoire EA 2931, Laboratoire Interdisciplinaire en Neurosciences, Physiologie et Psychologie: Apprentissages, Activité Physique et Santé (LINP2-2APS), University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France

Corresponding author: Laurence Kern, Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), University of Paris Nanterre, 200 Avenue de la République, 92000 Nanterre, France. Email: [laurence.kern@u-paris10.fr](mailto:laurence.kern@u-paris10.fr)

**The category of the manuscript:** Original Article

**Journal:** Supportive Care in Cancer

**DOI:** 10.1007/s00520-020-05541-7

## Abstract

**Background.** The theory of planned behavior (TPB) is used to document children's health behaviors linked to their physical activity. The TPB model and its components have been applied to comprehend the adoption of physical activity along informational and motivational parameters. Thus, this exploratory study aims to assess the evolution of children's physical activity levels (MVLPA) during the first weeks of their cancer, in addition to document the evolution of the TPB measures, self-reported fitness and self-esteem in the physical domain to better understand children's physical activity behavior.

**Methods.** A total of 16 children (8 boys and 8 girls) with cancer answered psychosocial questionnaires at the diagnosis of cancer (time 1) and at six to eight weeks (time 2) to assess the TPB measures, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and their daily physical activities.

**Results.** A significant decrease of 41.2min/days of daily MVLPA was observed between the time at cancer diagnosis ( $50.5 \pm 32.8$ min/days) and six to eight weeks after the first interview ( $9.3 \pm 9.1$ min/days). We found that the time after the diagnosis of cancer negatively impacted children's TPB measures (mean in attitude, injunctive norms, identity, facilitating factors, self-confidence and intention) and MVLPA levels. The TPB model explains 40% of the variance in MVLPA by the injunctive norms during the first weeks following cancer diagnosis in children.

**Conclusion.** The findings of this study highlight the negative impacts of cancer on children's TPB measures, self-reported fitness, and self-esteem in the physical domain and self-reported MVLPA levels over four to six weeks following the diagnosis. These findings help to better understand the effect of cancer diagnosis on children's physical activity behavior.

**Keywords:** Theory of planned behavior; Physical activity behavior; Cancer diagnosis; Pediatric oncology; Cancer; Physical activity; Diagnosis

## Introduction

Childhood cancer became a public health problem over the years with an increase of 23% in new cases recorded worldwide (1). Due to the improvement of clinical trials, childhood cancer that was a nearly incurable disease fifty years ago, recently achieved a five-year relative survival rate of more than 80% (2). Unfortunately, the increase in survival rates is at the expense of adverse effects resulting in several comorbidities (3). To counteract physiological and psychological adverse effects, physical activity has been reported as the most effective way to prevent a decline in physical functioning and to improve quality of life in childhood cancer patients (4, 5).

However, almost one of two cancer patients does not follow the physical activity guidelines (6) leading to children with low cardiorespiratory fitness scores over the course of their cancer treatments (7). This is particularly worrying considering that evidences support the need for children to be physically active in order to develop their motor skills and encourage their cognitive development (8). Canadian physical activity guidelines (9) and the World Health Organization (10) recommend achieving at least 60 minutes per day of moderate to vigorous physical activities in children. The lack of favourable conditions may, despite strong intention, reduce the probability for children to practice physical activities. Indeed, children with cancer face barriers related to the side effects of cancer treatment (nausea, fatigue, pain, depression and anxiety), environmental and organisational factors that may explain their low physical activity levels (11-13). To better understand what might influence physical activity in pediatric oncology patients (12), the theory of planned behavior (TPB) has been used to further elicit motivation for physical activity (14). The TPB model is considered to be the best theoretical model to explain the adoption of physical activity along informational and motivational behavior parameters of children (15-17). The TPB model was also previously used to document cancer survivors' behavior (18).

Thus, physical activity behavior in children with cancer deserves to be studied and documented, as well as their self-reported fitness and self-esteem in the physical domain, which are important factors to the adherence to physical activity (19-21). Towards this goal, we used the TPB model (16) to better understand children's health behaviors and their physical activity behavior (18, 22, 23). The first aim was to assess the evolution of children's physical activity levels during the first weeks of their cancer. The second aim was to document the evolution of TPB measures, self-reported fitness and self-esteem in the physical domain to better understand children's physical activity behavior over their first weeks with cancer.

## **Material and Methods**

### ***Participants***

This exploratory study included 16 children with cancer, diagnosed and treated at the Sainte-Justine University Health Center (SJUHC) in Montreal (Quebec), Canada. They were recruited in the VIE (Valorization, Implication and Education) study, a multidisciplinary program including physical activity, nutritional and psychological interventions in pediatric oncology. The goal of this program is to promote the long-term well-being of patients by accompanying them and educating them on the benefits of adopting a healthy life habits during and after the disease (24). This exploratory study was motivated by the fact that the first aim of the physical activity part of the VIE study was to assess the feasibility of a physical activity program intervention in pediatric oncology and to assess the barriers and facilitators to the success or failure of this physical activity program. Due to the preliminary stage of this specific research, we added new psychosocial questionnaires for a group of patients with the challenge of not adding to patients' time at the hospital. Eligible participants had to be between 7 to 18 years old at diagnosis; be treated with chemotherapy and/or radiation therapy, not have received a hematopoietic stem cell transplant; and no history of refractory or recurrent diseases. Participants had to be able to speak, read and understand the French language to be eligible. Written informed consent was obtained from every

patient and parent/legal guardian. The agreement of the oncologist was obtained for each patient eligible to participate in the VIE study. The VIE study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC (#2017-1413).

### ***Procedure***

Eligible participants were enrolled between December 2017 and July 2019. They could enter in the study between the second and fourth week after their diagnosis of cancer. It was the oncologist who decided when the patients could participate in the study, depending on their physical condition (24). They answered psychosocial questionnaires to measure their physical activity behavior, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and daily physical activities. The first measure (time 1) refers to the time at cancer diagnosis since we asked children about their self-reported measure during the week of their diagnosis. Six to eight weeks following the baseline interview (time 2), participants underwent a follow-up interview. Psychosocial questionnaires are described in the measurement section. Experienced researchers in psychology and exercise physiology performed all procedures and measures. When necessary, children received support and help from an experienced researcher in psychology to complete the psychosocial questionnaires.

### ***Measurement***

***Self-reported physical activity.*** Daily physical activities were estimated with the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (25, 26) and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire (27). It has been shown that self-reported moderate to vigorous physical activities measured from these questionnaires are strongly associated with accelerometer data (28-30). Precision on frequency, duration and intensity of the activities were asked by an experienced exercise physiologist. A metabolic equivalent value (MET) from the Compendiums of Energy Expenditures for Youth (31) was used to quantify the intensity of each activity. All activities with a MET value  $\geq 3$  were



considered of moderate-to-vigorous intensity. The total of daily minutes of moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) was then calculated.

***Theory of planned behavior (TPB) measures.*** Behavioral intention was assessed according to the TPB (16), adapted for children and translated in French (32, 33). The TPB questionnaire for children is composed of 29 questions exploring four dimensions: 1) attitude, 2) subjective norms (descriptive norms, injunctive norms, identity), 3) perceived behavioral control (facilitating factors, self-confidence) and 4) intention. The TPB uses a 4-point Likert-scale questions where a higher score indicated a good attitude, subjective norms, perceived behavioral control and intention related to children's physical activity. It has excellent psychometric properties with Cronbach's alpha coefficient of 0.47 for attitude, 0.34 for descriptive norms, 0.67 for injunctive norms, 0.69 for identity, 0.68 for facilitating factors, 0.66 for self-confidence and 0.75 for intention (33).

***Self-reported fitness measures.*** Self-reported fitness was assessed by the International Fitness Scale (IFIS), originally validated in European adolescents (34). The IFIS consists of 5-point Likert-scale questions (1=very poor, 2=poor, 3=average, 4=good, 5=very good) about the child's perceived overall fitness, cardiorespiratory fitness, muscular fitness, speed-agility, and flexibility. A higher score indicated a good self-reported fitness. The IFIS has excellent psychometric properties with  $\kappa$ -coefficients of 0.65 for overall fitness, 0.58 for cardiorespiratory fitness, 0.54 for muscular fitness, 0.60 for speed-agility and 0.59 for flexibility (34).

***Self-esteem in the physical domain measures.*** Self-esteem in the physical domain was assessed by the Physical Self-Perception Profile (PSPP), previously validated in the French language (35, 36). The PSPP is composed of 6 item each measuring a distinct aspect of self-esteem: global self-esteem, physical self-worth, physical condition, sport competence, physical strength and attractive body. Participants responded using a visual analog scale where a higher score indicated a good self-esteem in the physical domain. The PSPP has excellent

psychometric properties with Cronbach's alpha coefficients from 0.77 to 0.90 and test-retest reliability of  $r = 0.90$  to  $0.96$  over a 1-month interval (35).

### **Statistical analyses**

We used descriptive statistics to describe our population of children with cancer. All variables were reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD). To compare two means, a two-tailed Student t-test was performed with a significance level of 5%. Analysis of variance (ANOVA) was used to assess the effect of cancer diagnosis on TPB measures, self-reported fitness measures and self-esteem measures in the physical domain. Pearson correlation coefficient tests were performed to identify a possible relationship between TPB measures and MVLPA. Adjusted linear regression analyses were performed to explore the association between MVLPA and TPB measures (attitude, descriptive norms, injunctive norms, identity, facilitating factors, self-confidence and intention). Healthy Canadian children data were based on the Bélanger-Gravel data available in free access (33). To compare data between children with cancer and healthy Canadian children, a one-tailed independent t-test was performed with a significance level of 5%. Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The differences were considered significant when p-value was  $p < 0.05$  with an alpha risk of 5%.

## **Results**

### ***Clinical Characteristics***

The study group was composed of 8 boys and 8 girls with a mean age of  $12.1 \pm 3.6$  years at diagnosis (median 13 years [7 to 17 years]), including 4 acute lymphoblastic leukemia (25.0%), 3 Ewing sarcoma (18.75%), 3 Burkitt lymphoma (18.75%), 2 Hodgkin lymphoma (12.5%), 2 osteosarcoma (12.5%), 1 rhabdomyosarcoma (6.25%) and 1 Wilms tumor (6.25%). The mean number of days since their enrollment in the study was  $16.1 \pm 1.8$  days. They were treated according to the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) protocols (n=4), Children's Oncology Group (COG) protocols (n=9) or other protocols not specified (n=3).

Among these children with cancer, 5 had a surgery, 4 received radiotherapy and 2 were in isolation during the first phase of the treatment. Restrictions in the load were reported in 7 children: 5 had restrictions in the load on their lower limbs and 2 had restrictions in the load of their upper limbs.

### ***Evolution of the Self-Reported Physical Activity Over the First Weeks with Cancer***

At the time of the children's diagnosis of cancer (time 1), we observed a mean MVLPA of  $50.5 \pm 32.8$  min/days. Six to eight weeks after the first interview (time 2), the mean MVLPA was of  $9.3 \pm 9.1$  min/days. Thus, a significant decrease of 41.2 min/days was observed between time 1 and time 2 ( $p < 0.0001$ ). In boys, we observed a significant decrease of 48.2 min/days between time 1 ( $55.1 \pm 39.6$  min/days) and time 2 ( $6.9 \pm 5.5$  min/days) ( $p < 0.0001$ ) which was the same observation as in girls between time 1 ( $45.9 \pm 26.1$  min/days) and time 2 ( $11.8 \pm 11.6$  min/days) ( $p < 0.0001$ ). No significant differences were observed between boys and girls at time 1 ( $p = 0.091$ ) or time 2 ( $p = 0.104$ ).

### ***Evolution of the Theory of planned behavior Measures Over the First Weeks with Cancer***

The TPB measures in the four dimensions are presented in **Table 1**. We observed that the time after the diagnosis of cancer (i.e., difference between time 1 and time 2) seems to negatively impact the mean in attitude ( $-2.0$ ;  $p < 0.0001$ ), injunctive norms ( $-0.3$ ;  $p < 0.01$ ), identity ( $-1.3$ ;  $p < 0.0001$ ), facilitating factors ( $-1.2$ ;  $p < 0.0001$ ), self-confidence ( $-1.6$ ;  $p < 0.0001$ ) and intention ( $-1.9$ ;  $p < 0.0001$ ). At time 1, no significant differences were reported between boys and girls, while the facilitating factors score were significantly higher in boys than girls in time 2 ( $p = 0.016$ ). Based on the Bélanger-Gravel data (33), the cancer patients' mean identity, self-confidence and intention scores were close to the healthy Canadian children data at time 1. The attitude (3.9 vs. 3.5;  $p < 0.0001$ ), descriptive norms (3.0 vs. 1.8;  $p < 0.0001$ ), injunctive norms (3.7 vs. 2.9;  $p < 0.0001$ ) and facilitating factors (3.4 vs. 3.1;  $p = 0.01$ ) scores were higher in cancer patients than in healthy

Canadian children, respectively. At time 2, the mean attitude (1.9 vs. 3.5;  $p < 0.0001$ ), identity (2.3 vs. 3.4;  $p < 0.0001$ ), facilitating factors (2.2 vs. 3.1;  $p < 0.0001$ ), self-confidence (1.7 vs. 3.3;  $p < 0.0001$ ) and intention (1.6 vs. 3.5;  $p < 0.0001$ ) scores were significantly lower in cancer patients than in healthy Canadian children, respectively. The mean descriptive norms (2.9 vs. 1.8;  $p < 0.0001$ ) and injunctive norms (3.4 vs. 2.9;  $p = 0.006$ ) scores were higher in cancer patients than in healthy Canadian children, respectively. To examine the association between MVLPA and TPB measures, we performed regression analyses (**Table 2**). At time 1, injunctive norms ( $\beta = 37.2$ ; 95% CI (5.4; 69.3);  $p = 0.027$ ) were positively associated with the MVLPA, while facilitating factors ( $\beta = -65.1$ ; 95% CI (-106.3; -23.8);  $p = 0.007$ ) were negatively associated with the MVLPA. At time 2, injunctive norms ( $\beta = 12.3$ ; 95% CI (0.8; 23.8);  $p = 0.039$ ) were also positively associated with the MVLPA, whereas self-confidence ( $\beta = -21.0$ ; 95% CI (-28.8; -3.1);  $p = 0.027$ ) was negatively associated with the MVLPA. Correlations between the different measures of the TPB in the four dimensions are reported in the **Supplementary Table S1**.

**TABLE 1. Theory of Planned Behavior Measures in the Four Dimensions**

Variables	Time 1				Time 2			
	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value
Attitude	3.9±0.2	3.9±0.3	4.0±0.2	0.078	1.9±0.4**	2.0±0.5	1.8±0.2	0.153
Subjective norms								
Descriptive norms	3.0±0.4	3.0±0.5	3.0±0.4	0.566	2.9±0.4	3.0±0.4	2.8±0.3	0.631
Injunctive norms	3.7±0.5	3.4±0.6	3.4±0.7	0.930	3.4±0.6*	2.6±0.6	2.7±0.7	0.919
Identity	3.6±0.7	3.8±0.4	3.4±0.9	0.219	2.3±0.6**	2.4±0.6	2.2±0.6	1.000
Perceived behavioral control								
Facilitating factors	3.4±0.5	3.4±0.6	3.5±0.5	0.622	2.2±0.5**	2.3±0.7	2.1±0.3	0.016
Self-confidence	3.3±0.5	3.4±0.5	3.3±0.5	0.644	1.7±0.4**	1.7±0.6	1.7±0.3	0.371
Intention	3.5±0.73	3.7±0.3	3.4±1.0	0.201	1.6±0.8**	1.7±1.0	1.6±0.6	0.476

Time 1 represents the time at the beginning of the study (between the second and fourth week after the diagnosis of cancer) and time 2 represents the time before the physical activity program (six weeks after the time 1). Values are expressed as mean ± Standard Deviation. The p-value refers to the level of significance for the differences between boys and girls, while \*p<0.01 and \*\*p<0.0001 represent the significant differences between time 1 and time 2 for all children with cancer (n=16).

**TABLE 2. Linear Regression using Daily Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities Adjusted for Theory of Planned Behavior Measures at Time 1 and Time 2**

	Time 1					Time 2				
	Non-standardized coefficients		Standardized coefficients	95% CI	p-value	Non-standardized coefficients		Standardized coefficients	95% CI	p-value
	Beta	Standard error	Beta			Beta	Standard error			
<b>Attitude</b>	87.4	40.6	0.5	-6.3; 181.2	0.064	-11.6	6.1	-0.5	-25.6; 2.4	0.093
<b>Subjective norms</b>										
Descriptive norms	-2.9	16.0	-0.1	-39.8; 33.9	0.860	-10.5	7.4	-0.4	-27.6; 6.6	0.196
Injunctive norms	37.3	13.9	0.7	5.4; 69.3	0.027	12.3	5.0	0.9	0.8; 23.8	0.039
Identity	9.4	17.3	0.2	-30.6; 49.4	0.603	12.3	7.4	0.8	-4.7; 29.4	0.134
<b>Perceived behavioral control factors</b>										
Facilitating factors	-65.1	17.9	-1.1	-106.4; -23.8	0.007	1.8	6.0	0.1	-12.1; 15.6	0.775
Self-confidence	-4.1	16.9	-0.1	-43.1; 34.9	0.813	-21.0	7.7	-1.0	-28.8; -3.1	0.027
<b>Intention</b>	25.1	16.8	0.2	-13.7; 64.0	0.174	3.9	4.7	0.3	-7.0; 14.9	0.430

Time 1 represents the time at the beginning of the study (between the second and fourth week after the diagnosis of cancer) and time 2 represents the time before the physical activity program (six weeks after the time 1).

**Supplementary Table S1. Pearson Correlation Coefficient Test Between the Different Theory of Planned Behavior Measures and Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities at Time 1 and Time 2**

Variables	Attitude		Subjective norms						Perceived behavioral control				Intention		MVLPA	
			Descriptive norms		Injunctive norms		Identity		Facilitating factors		Self-confidence					
	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2	Time1	Time2
Attitude			0.012	0.199	-0.162	0.314	0.458	0.517*	0.219	0.588*	0.487	0.562*	0.435	0.542*	0.462	-0.212
Subjective norms																
Descriptive norms	0.012	0.199			0.251	0.212	-0.096	0.484	-0.067	0.472	-	0.148	-0.147	0.177	0.129	0.179
Injunctive norms	-0.162	0.314	0.251	0.212			0.179	-0.016	0.540*	0.507*	0.080	0.506*	0.041	0.374	0.087	0.316
Identity	0.458	0.517*	-0.096	0.484	0.179	-0.016			0.599*	0.549*	0.460	0.460	0.819**	0.702**	0.339	0.162
Perceived behavioral control																
Facilitating factors	0.219	0.588*	-0.067	0.472	0.540*	0.507*	0.599*	0.549*			0.425	0.508*	0.561*	0.476	-0.182	0.156
Self-confidence	0.487	0.562*	-0.148	-0.028	0.080	0.506*	0.460	0.460	0.425	0.508*			0.594*	0.711**	0.211	-0.134
Intention	0.435	0.542*	-0.147	0.177	0.041	0.374	0.819**	0.702**	0.561*	0.476	0.594*	0.711**			0.330	0.240
MVLPA	0.462	-	0.129	-0.170	0.087	0.316	0.339	0.162	-0.182	0.156	0.211	-0.134	0.330	0.240		

Moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) represent the total of daily minutes of physical activity. Time 1 represents the time at the beginning of the study (between the second and fourth week after the diagnosis of cancer) and time 2 represents the time before the physical activity program (six weeks after the time 1). \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  represent the significant correlation.

***Evolution of the Self-Reported Fitness Measures and Self-Esteem in the Physical Domain Over the First Weeks with Cancer***

Analyses of the self-reported fitness, measured by the International Fitness Scale (**Table 3**), showed that the time after the diagnosis of cancer negatively impacted the mean of overall fitness, cardiopulmonary fitness, muscular fitness, speed, agility and flexibility. Speed and flexibility scores were higher in boys than girls at time 1 ( $p=0.004$  and  $p=0.013$ , respectively), while no significant differences were observed at time 2 between boys and girls. The same observation was made in the analyses of self-esteem in the physical domain, assessed by the Physical Self-Perception Profile (PSPP) (**Table 3**), since the time after the diagnosis of cancer negatively influenced the mean global self-esteem, physical self-worth, physical condition, sport competence, physical strength and attractive body. The global self-esteem score was higher in girls than boys at time 1 ( $p=0.031$ ) and at time 2 ( $p=0.031$ ). No other significant differences were observed between boys and girls.



**TABLE 3. Self-Reported Fitness Measures and Self-Esteem in the Physical Domain**

	Time 1				Time 2			
	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value
<b>Self-reported fitness</b>								
Overall fitness	4.4±0.8	4.4±0.5	4.4±1.1	0.206	2.3±0.9***	2.3±1.0	2.4±0.7	0.429
Cardiorespiratory fitness	4.6±0.6	4.9±0.4	4.3±0.7	0.052	1.8±0.8***	1.5±0.5	2.1±0.8	0.345
Muscular fitness	4.4±0.6	4.4±0.7	4.5±0.5	0.298	2.1±1.0***	2.3±1.2	2.0±0.8	0.065
Speed	4.6±0.7	4.9±0.4	4.4±0.9	0.004	1.5±0.5***	1.3±0.5	1.8±0.5	1.000
Agility	4.5±0.6	4.4±0.7	4.6±0.5	0.230	2.4±0.8***	2.1±0.8	2.8±0.7	0.657
Flexibility	3.8±1.0	3.9±0.4	3.8±1.4	0.013	2.6±0.5***	2.6±0.5	2.6±0.5	1.000
<b>Self-esteem in the physical domain</b>								
Global self-esteem	5.8±0.5	5.6±0.5	5.9±0.4	0.031	5.3±0.5*	5.1±0.4	5.4±0.5	0.031
Physical self-worth	5.5±0.5	5.5±0.5	5.5±0.5	1.000	3.0±1.2***	2.8±1.0	3.3±1.4	0.407
Physical condition	5.3±1.0	5.4±0.5	5.1±1.4	0.265	2.7±1.0***	2.8±1.3	2.6±0.7	0.159
Sport competence	5.2±1.1	5.3±0.7	5.1±1.4	0.414	3.1±1.1***	3.0±1.1	3.1±1.1	0.714
Physical strength	5.6±0.5	5.5±0.5	5.8±0.5	0.149	2.6±1.3***	2.1±1.4	3.0±1.2	0.683
Attractive body	5.8±0.5	5.8±0.5	5.8±0.5	1.000	4.8±0.8**	4.4±0.7	5.3±0.5	0.100

Time 1 represents the time at the beginning of the study (between the second and fourth week after the diagnosis of cancer) and time 2 represents the time before the physical activity program (six weeks after the time 1). Values are expressed as mean ± Standard Deviation. The p-value refers to the level of significance for the differences between boys and girls, while \*p=0.006, \*\*p=0.001 and \*\*\*p<0.0001 represent the significant difference between time 1 and time 2 for all children with cancer (n=16)

## Discussion

Our study reported that cancer negatively impacts children's TPB measures during the first weeks following their cancer diagnosis. These findings were supported by a significant decrease in their mean overall fitness scores and global self-esteem scores. Moreover, we showed that six to eight weeks after the cancer diagnosis was translated to a significant decrease of 81.6% in the daily minutes of MVLPAs in children with cancer. Both boys and girls were equally negatively impacted during the first weeks following their cancer diagnosis. This is worrying considering that Canadian physical activity guidelines (9) recommend to achieve at least 60 min/day of MVLPAs in children. Unfortunately, children's physical activity levels are reduced both during and after treatments (37). This study helps to a better understand the effect of cancer diagnosis on children's physical activity behavior and which behavior parameters hold potential for positive physical activity effects.

The TPB model is considered to be the best theoretical model to explain the informational and motivational behaviors of children (16, 17). One of the first studies that used this model in Canadian children reported that physical activity participation can be explained by intention and self-identity parameters (38). The TPB has been used for the last twenty years to document the physical activity behavior of cancer patients during and after their treatment (39-41). It has also been used in adolescent cancer survivors as a theoretical framework for understanding physical activity determinants post cancer diagnosis (14). Our results highlighted that physical activity behavior is not significantly different between our cohort of children with cancer and healthy children in regard to identity, self-confidence and intention scores. However, children with cancer evaluate physical activity more positively than healthy Canadian children at their cancer diagnosis. According to Ajzen (16), the proximal determinant of voluntary behavior is the intention to engage in this behavior. Furthermore, our results showed that children with cancer believe that it would be easier for them to practice regular physical activity if they had facilitating factors (e.g., friends, materials, sport

team or physical activity at school) compared to healthy Canadian children. The descriptive norms and injunctive norms positively impact the children's behavior by exerting an effect on their intention. Our findings reported that at diagnosis, children with cancer perceive their close ones as being more active than the evaluation made by healthy Canadian children in regard to their close ones' activity levels. The same observation was made for injunctive norms since children with cancer perceive their close ones as being more supportive than the evaluation made by healthy Canadian children regarding the support of their close ones. Previous studies demonstrated a positive influence of parental support on children's physical activity behavior (42-45) which is consistent with studies in pediatric oncology (46, 47). Indeed, for many years, family has had an important influence on children's physical activity behavior (44). It has been reported that parental physical activity engagement is associated with children's physical activity engagement (45). For example, physical activity levels of children cancer survivors have been shown to be correlated with the mother's total physical activity metabolic equivalents (46). In this context, the family does not seem to be the only support that children with cancer need to improve their physical activity behavior during treatments. Exercise partners, as well as social and peer support can also influence children's physical activity engagement (47).

Unfortunately, we found that the TPB measures had significantly decreased six to eight weeks after the cancer diagnosis. In the absence of physical activity support, there was a decrease in children's attitude, identity, facilitating factors, self-confidence and intention. Thus, children with cancer have significantly less desire to do physical activity, which is confirmed by a decrease of about 82% in MVLPA level. A study reported that children undergoing cancer treatments were more inactive than their healthy counterparts (48). However, it appears that scores on descriptive norms and injunctive norms did not change significantly with cancer diagnosis. This finding is important and deserves to be highlighted since Godin (49) has reported that the absence of favorable conditions (i.e., family, environmental, social, economic), despite a strong intention, could reduce the

patient's probability to adopt a physical activity behavior. In order to address this problem, Norman and Conner (50) suggested that planning may be an essential predictor of physical activity behavior. With the goal to identify behavior parameters which hold potential for positive physical activity effects in children with cancer, it has been reported in adolescent cancer survivors that the TPB model can explain 29% of the variance in physical activity (14). In our study, the TPB model explains 49% of the variance in MVLPA by injunctive norms and facilitating factors at the cancer diagnosis, and 40% of the variance in MVLPA by the injunctive norms during the first weeks following cancer diagnosis. These results are consistent with the literature since 35% and 50% of the variance of the physical activity behavior in Canadian children was explained by the TPB measures (intention, perceived behavioral control and past behavior) (51). In light of our results, the most important parameters to improve children's physical activity behavior are the injunctive norms. This can be defined in our study by the positive influence of parental support on children's physical activity behavior. Indeed, the important support of children's close ones seems to play an important role. We could also have expected that facilitating factors could be important parameters to favor the physical activity behavior of children with cancer. However, facilitating factors were not positively associated with MVLPA at cancer diagnosis. This could be explained by the fact that the measurement of the facilitating factors was not adapted to children who have been diagnosed with cancer recently. Inversely, this might suggest that children's support through physical activity during their cancer is an essential component of their care which if reinforced by our findings.

### ***Clinical implications***

Our main findings demonstrate the need to provide physical activity support at the beginning of cancer diagnosis. Indeed, without physical activity support, we observed a significant decrease in children's daily minutes of MVLPA in the first weeks following their cancer diagnosis. In light of this observation, future physical activity programs need to take into consideration the TPB measures, as well as self-reported fitness and self-esteem in the physical domain which are

important determinants of children's physical activity behavior. This scientific approach is part of the goal to propose the best intervention and follow-up to the patient (14). Also, physical activity programs must continue to be adapted in order to propose the best care for children with cancer since significant improvements were observed in self-perceived physical functioning, self-esteem and mental health in children with cancer (52). This is especially important considering that the diagnosis of cancer in children negatively impact the mean of overall fitness and of global self-esteem. It has been shown that health professionals who discuss the benefits of physical activity with their cancer patients favor their physical activity behavior (13, 53). Moreover, they encourage the development of stronger normative beliefs and higher levels of physical activity in their patients (53) because patients value oncologists' opinions (13). Allowing the patient to have control over their physical activity behavior is important, especially in children since the notion of control strongly favors physical activity adherence (54). Thus, the involvement of health professionals, as well as the family in a physical activity program will be essential since environmental factors are a strong determinant in the TPB model (55). Finally, since this exploratory study was performed in the province of Quebec (Montreal) in Canada with a majority of participants of French-Canadian descent, it cannot be excluded that cultural differences could have influenced the results. In this sense, further replication analysis and confirmation of these findings are needed.

### ***Study limitations***

One limit of this study is the number of participants (n=16) which is lower compared to other studies using the TPB measures. This limitation can be explained by the study design and the limited time period to complete the study. Indeed, this exploratory study was performed between December 2017 and July 2019 in the province of Quebec in Canada. Although, all eligible children who were already included in the VIE study were included in this exploratory study and that none of them declined their participation, it remains that we had a low number of participants. Indeed, the majority of the children who participated in the VIE study

were under 7 years old. Our eligibility criteria included children between 7 and 18 years old at the cancer diagnosis. Therefore, a maximum of 16 children could be included in the current study. Our population is balanced regarding the number of boys (n=8) and girls (n=8) and despite that our patient population is heterogeneous, this is representative of the pediatric oncology population in Sainte-Justine University Health Center in Montreal (Quebec), Canada. Thus, further replication studies are needed with children of different ages, different types of cancers and physical conditions to provide an overview of the pediatric oncology field. Also, longer periods of recruitment will have to be considered in order to recruit more patients, reduce heterogeneity and have a greater range of childhood oncology diagnoses. Finally, another limitation is that the use of an accelerometer to measure daily physical activities would be better than a self-reported questionnaire. Indeed, information bias is always a possibility when using self-reported questionnaires to measure patients' daily physical activities. However, the use of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire allowed to reduce this methodological limitation, since these questionnaires are strongly correlated with accelerometer data (28-30).

### ***Conclusion***

In conclusion, our findings highlight the negative impacts of cancer on children's TPB measures, self-reported fitness, and self-esteem in the physical domain and self-reported MVLPA levels over the four to six weeks following the diagnosis. Since our study was the first of its nature in pediatric oncology, additional studies need to further address these issues by proposing physical activity program that takes into consideration environmental factors, especially family support. The study reinforced the importance of providing children treated for cancer with adapted physical activity support soon after their diagnosis. This study helps to better understand the effect of cancer diagnosis on children's physical activity behavior.

**Ethical approval:** Written informed consent was obtained from every patient and parent/legal guardian. The agreement of the oncologist was obtained for each patient eligible to participate in the study. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of Sainte-Justine University Health Center (SJUHC) in Montreal (Quebec), Canada.

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Financial support and acknowledgements:** This research was funded by The Fondation Charles-Bruneau, IGA, the Fonds de Recherche du Québec en Santé, and the Canadian Institutes of Health Research. This research is also supported in part by PhD study grants from the Canadian Research Data Centre Network and the Quebec inter-University Centre for Social Statistics. We would like to thank all the families and the clinical team of the oncology unit at Sainte-Justine University Health Center.

**Availability of data and material:** Our data are not deposited in publicly available repositories. However, the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

## References

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017.
2. Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2625-34.
3. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Alos N, Lefebvre G, et al. Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019;41(7):e450-e8.
4. Morales JS, Valenzuela PL, Rincon-Castanedo C, Takken T, Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, et al. Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*. 2018;70:154-67.
5. Rustler V, Hagerty M, Daeggelmann J, Marjerrison S, Bloch W, Baumann FT. Exercise interventions for patients with pediatric cancer during inpatient acute care: A systematic review of literature. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(11).
6. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(7):1356-63.
7. Braam KI, van Dijk-Lokkart EM, Kaspers GJL, Takken T, Huisman J, Bierings MB, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(5):2259-68.



8. Zeng N, Ayyub M, Sun H, Wen X, Xiang P, Gao Z. Effects of Physical Activity on Motor Skills and Cognitive Development in Early Childhood: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2017;2017:2760716.
9. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36(1):36-46.
10. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
11. Chamorro-Vina C, Keats M, Culos-Reed NS. *POEM: Pediatric Oncology Exercise Manual*. Professional version (1st edition). Calgary: Health and Wellness Lab; 2016.
12. Yelton L, Forbis S. Influences and Barriers on Physical Activity in Pediatric Oncology Patients. *Front Pediatr*. 2016;4:131.
13. Götte M, Kesting S, Winter C, Rosenbaum D, Boos J. Experience of barriers and motivations for physical activities and exercise during treatment of pediatric patients with cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(9):1632-7.
14. Keats MR, Culos-Reed SN, Courneya KS, McBride M. Understanding physical activity in adolescent cancer survivors: an application of the theory of planned behavior. *Psycho-oncology*. 2007;16(5):448-57.
15. Hagger MS, Chatzisarantis N, Biddle SJ. The influence of self-efficacy and past behaviour on the physical activity intentions of young people. *J Sports Sci*. 2001;19(9):711-25.
16. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*. 1991;50(2):179-211.
17. Ajzen I. From intentions to actions: A theory of planned behavior. *Action control*: Springer; 1985. p. 11-39.
18. Baenziger J, Roser K, Mader L, Christen S, Kuehni CE, Gumy-Pause F, et al. Can the theory of planned behavior help explain attendance to follow-up care of childhood cancer survivors? *Psycho-oncology*. 2018;27(6):1501-8.

19. Taylor WC, Baranowski T, Sallis JF. Family determinants of childhood physical activity: A social-cognitive model. In: Dishman RK, editor. *Advances in exercise adherence*. Champaign, IL, England: Human Kinetics; 1994. p. 319-42.
20. Bandura A. Self-efficacy mechanism in human agency. *American psychologist*. 1982;37(2):122.
21. Godin G, Shephard RJ. Psychosocial factors influencing intentions to exercise of young students from grades 7 to 9. *Res Q Exerc Sport*. 1986;57(1):41-52.
22. Hagger MS, Chatzisarantis NL, Biddle SJ. A meta-analytic review of the theories of reasoned action and planned behavior in physical activity: Predictive validity and the contribution of additional variables. *Journal of sport and exercise psychology*. 2002;24(1):3-32.
23. Rhodes RE, Plotnikoff RC. Can current physical activity act as a reasonable proxy measure of future physical activity? Evaluating cross-sectional and passive prospective designs with the use of social cognition models. *Preventive medicine*. 2005;40(5):547-55.
24. Caru M, Duhamel G, Marcil V, Sultan S, Meloche C, Bouchard I, et al. The VIE study: Feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2019.
25. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic diseases*. 1978;31(12):741-55.
26. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(6):5-9.
27. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(9):1113-8.
28. Sabia S, van Hees VT, Shipley MJ, Trenell MI, Hagger-Johnson G, Elbaz A, et al. Association between questionnaire- and accelerometer-assessed physical activity: the role of sociodemographic factors. *American journal of epidemiology*. 2014;179(6):781-90.

29. Richardson MT, Leon AS, Jacobs Jr DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(3):271-81.
30. Steele R, Mummery K. Occupational physical activity across occupational categories. *J Sci Med Sport.* 2003;6(4):398-407.
31. Ridley K, Ainsworth BE, Olds TS. Development of a compendium of energy expenditures for youth. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity.* 2008;5(45):1-8.
32. Fusilier A, Haupas A, Romo L, Czaplicki G, Kern L. Élaboration d'un questionnaire propre à l'Activité physique des jeunes à partir de la théorie du comportement planifié. *Journées de la prévention et de la santé publique; Paris, FR: Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé; 2015.*
33. Bélanger-Gravel A. Les déterminants de l'intention de pratiquer régulièrement des activités physiques chez les élèves de cinquième année du primaire. Laval, CA: Université Laval; 2006.
34. Ortega FB, Ruiz JR, Espana-Romero V, Vicente-Rodriguez G, Martinez-Gomez D, Manios Y, et al. The International Fitness Scale (IFIS): usefulness of self-reported fitness in youth. *International journal of epidemiology.* 2011;40(3):701-11.
35. Ninot G, Fortes M, Delignières D. Validation of a shortened assessment of physical self in adults. *Percept Mot Skills.* 2006;103(2):531-42.
36. Maïano C, Morin AJ, Ninot G, Monthuy-Blanc J, Stephan Y, Florent J-F, et al. A short and very short form of the physical self-inventory for adolescents: Development and factor validity. *Psychol Sport Exerc.* 2008;9(6):830-47.
37. Winter C, Müller C, Hoffmann C, Boos J, Rosenbaum D. Physical activity and childhood cancer. *Pediatric blood & cancer.* 2010;54(4):501-10.
38. Bélanger-Gravel A, Godin G. Key beliefs for targeted interventions to increase physical activity in children: analyzing data from an extended version of the theory of planned behaviour. *Int J Pediatr.* 2010;2010.

39. Blanchard CM, Courneya KS, Rodgers WM, Murnaghan DM. Determinants of exercise intention and behavior in survivors of breast and prostate cancer: an application of the theory of planned behavior. *Cancer Nurs.* 2002;25(2):88-95.
40. Rhodes RE, Courneya KS. Relationships between personality, an extended theory of planned behaviour model and exercise behaviour. *British journal of health psychology.* 2003;8(Pt 1):19-36.
41. Courneya KS, Friedenreich CM, Arthur K, Bobick TM. Understanding exercise motivation in colorectal cancer patients: a prospective study using the theory of planned behavior. *Rehabilitation psychology.* 1999;44(1):68.
42. Trost SG, Sallis JF, Pate RR, Freedson PS, Taylor WC, Dowda M. Evaluating a model of parental influence on youth physical activity. *Am J Prev Med.* 2003;25(4):277-82.
43. Biddle S, Goudas M. Analysis of children's physical activity and its association with adult encouragement and social cognitive variables. *J Sch Health.* 1996;66(2):75-8.
44. DiLorenzo TM, Stucky-Ropp RC, Vander Wal JS, Gotham HJ. Determinants of exercise among children. II. A longitudinal analysis. *Prev Med.* 1998;27(3):470-7.
45. Shropshire J, Carroll B. Family variables and children's physical activity: Influence of parental exercise and socio-economic status. *Sport, education and society.* 1997;2(1):95-116.
46. Norris JM, Moules NJ, Pelletier G, Culos-Reed SN. Families of young pediatric cancer survivors: A cross-sectional survey examining physical activity behavior and health-related quality of life. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses.* 2010;27(4):196-208.
47. Badr H, Paxton RJ, Ater JL, Urbauer D, Demark-Wahnefried W. Health behaviors and weight status of childhood cancer survivors and their parents: similarities and opportunities for joint interventions. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(12):1917-23.

48. Winter C, Müller C, Brandes M, Brinkmann A, Hoffmann C, Harges J, et al. Level of activity in children undergoing cancer treatment. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(3):438-43.
49. Godin G. Le changement des comportements de santé. *Traité de psychologie de la santé*. 2002:375-88.
50. Norman P, Conner M. The theory of planned behavior and exercise: Evidence for the mediating and moderating roles of planning on intention-behavior relationships. *Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2005;27(4):488-504.
51. Rhodes RE, Macdonald HM, McKay HA. Predicting physical activity intention and behaviour among children in a longitudinal sample. *Soc Sci Med*. 2006;62(12):3146-56.
52. Speyer E, Herbinet A, Vuillemin A, Briançon S, Chastagner P. Effect of adapted physical activity sessions in the hospital on health-related quality of life for children with cancer: a cross-over randomized trial. *Pediatric blood & cancer*. 2010;55(6):1160-6.
53. Jones LW, Courneya KS. Exercise discussions during cancer treatment consultations. *Cancer practice*. 2002;10(2):66-74.
54. Godin G, Anderson D, Lambert LD, Desharnais R. Identifying factors associated with regular physical activity in leisure time among Canadian adolescents. *American journal of health promotion : AJHP*. 2005;20(1):20-7.
55. Godin G, Sheeran P, Conner M, Bélanger-Gravel A, Gallani MCB, Nolin B. Social structure, social cognition, and physical activity: A test of four models. *Br J Health Psychol*. 2010;15(1):79-95.

**CHAPITRE 2.5 : Le comportement des enfants en matière  
d'activité physique à la suite d'un programme d'activité  
physique supervisé en oncologie pédiatrique**

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*

« Children's physical activity behavior following a supervised physical activity  
program in pediatric oncology »

Caru, M., Curnier, D., Levesque, A., Sultan, S., Marcil, V., Laverdière, C.,  
Sinnott, D., Romo, L., & Kern, L., 2020

(doi: 10.1007/s00432-020-03294-8)

Reproduit avec la permission de *Springer Nature*.

## Résumé détaillé

**Introduction.** La théorie du comportement planifié est utilisée pour documenter les comportements de santé. Récemment, les mesures de la théorie du comportement planifié ont été utilisées dans la littérature pour documenter les comportements de santé reliés à l'activité physique par rapport aux paramètres informationnels et motivationnels des enfants. Récemment, il a été observé que le diagnostic de cancer chez l'enfant impactait négativement les mesures de la théorie du comportement planifié, ainsi que les niveaux d'activité physique. Ainsi, cette étude vient mesurer l'évolution des niveaux d'activité physique chez les enfants atteints de cancer, en plus de documenter l'évolution des comportements liés à l'activité physique, de la condition physique et de l'estime de soi après six semaines d'activité physique supervisée.

**Méthodes.** Un total de 16 enfants (8 garçons et 8 filles) atteints de cancer ont été inclus dans cette étude exploratoire. Ils ont répondu à des questionnaires psychosociaux pour évaluer les mesures de la théorie du comportement planifié, leur condition physique et leur estime auto-déclarée dans le domaine physique. Les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse ont été mesurés à l'aide d'un questionnaire. Les mesures psychologiques et physiologiques ont été réalisées six à huit semaines après le diagnostic de cancer et à la fin du programme d'activité physique. Le programme était composé de deux séances d'activité physique supervisée ( $\approx 45$  min) par semaine pendant six semaines à intensité modérée. L'intégration de la famille dans le programme d'activité physique a été prise en considération.

**Résultats.** Les analyses mettent en évidence une augmentation significative de 13,8 min/jour (IC 95% (16,7;10,8);  $p < 0,0001$ ;  $d = 1,4$ ) d'activité physique (avant le programme =  $9,3 \pm 9,1$  min/jour et après  $23,1 \pm 10,8$  min/jour). Le programme d'activité physique a impacté positivement les mesures de la théorie du comportement planifié en ce qui a trait à l'attitude, l'identité, les facteurs facilitants, la confiance en soi et l'intention. Le modèle de la théorie du



comportement planifié permet d'expliquer 36,2 % de la variance des niveaux d'activité physique après le programme par les normes injonctives.

**Discussion.** Cette étude vient documenter les effets d'un programme d'activité physique supervisé de six semaines sur les mesures de la théorie du comportement planifié, de la condition physique et de l'estime de soi chez l'enfant. Ainsi, il est montré que le programme d'activité physique a un impact positif tant chez les garçons que chez les filles. Toutefois, il est observé que les filles atteintes de cancer étaient physiquement plus actives que les garçons atteints de cancer. En ce sens, les lignes directrices canadiennes en matière d'activité physique recommandent un minimum de 60 min/jour d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par jour pour cette population. Cependant, la littérature démontre que le manque de conditions favorables (p. ex., familiales, environnementales, sociales, économiques), malgré une forte intention, viendrait réduire la probabilité du patient d'adopter un comportement en santé. Ainsi, nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature chez l'adulte qui montrent que le cancer réduit la confiance en soi. De plus, dans la population pédiatrique, la surprotection des parents envers leur enfant qui a reçu un diagnostic de cancer vient également réduire les niveaux d'activité physique. Ainsi, la promotion de l'activité physique doit être encouragée par le biais du système de soins et avec la participation active des oncologues, des professionnels de la santé et des physiologistes de l'exercice. L'environnement dans lequel évolue l'enfant doit être favorable pour la mise en œuvre d'un bon comportement en matière d'activité physique.

**Conclusion.** Cette étude renforce l'importance d'un support en activité physique chez l'enfant dès le diagnostic de cancer. Nos résultats mettent en évidence les effets positifs de six semaines d'activité physique supervisée sur les mesures de la théorie du comportement planifié des enfants, la condition physique, l'estime de soi et les niveaux d'activité physique. Cette étude souligne l'importance du support familial dans le maintien d'un comportement en santé.

## **Children's physical activity behavior following a supervised physical activity program in pediatric oncology**

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup>, Daniel Curnier<sup>2,3</sup>, Ariane Levesque<sup>3,4</sup>, Serge Sultan<sup>3,5</sup>, Valérie Marcil<sup>3,6</sup>, Caroline Laverdière<sup>3,7</sup>, Daniel Sinnett<sup>3,7</sup>, Lucia Romo<sup>1,8</sup> and Laurence Kern<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, France;

<sup>2</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada;

<sup>4</sup> Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>5</sup> Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>6</sup> Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>7</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>8</sup> Inserm U 894, Psychiatry and Neuroscience Center, Sainte Anne Hospital, Paris, Ile-de-France, France;

<sup>9</sup> Laboratoire EA 2931, Laboratoire Interdisciplinaire en Neurosciences, Physiologie et Psychologie: Apprentissages, Activité Physique et Santé (LINP2-2APS), University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France

Corresponding author: Laurence Kern, Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), University of Paris Nanterre, 200 Avenue de la République, 92000 Nanterre, France. Email: [laurence.kern@u-paris10.fr](mailto:laurence.kern@u-paris10.fr)

**The category of the manuscript:** Original Article

**Journal:** Journal of Cancer Research and Clinical Oncology

**DOI:** 10.1007/s00432-020-03294-8

**Abstract**

**Background.** The theory of planned behavior (TPB) model and its components have been applied to comprehend the adoption of physical activity along informational and motivational parameters. Thus, the first aim of this exploratory study was to explore the evolution of children's physical activity levels over a supervised physical activity program. The second aim was to describe the evolution of TPB measures, self-reported fitness and self-esteem in the physical domain to better understand children's physical activity behavior over the course of the physical activity program.

**Methods.** A total of 16 children (8 boys and 8 girls) with cancer answered psychosocial questionnaires before and after a supervised physical activity program to explore the TPB measures, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and their daily physical activities.

**Results.** A significant increase of 13.8 min/day (95% CI (16.7; 10.8);  $p < 0.0001$ ;  $d = 1.4$ ) of daily MVLPA was observed between the time before ( $9.3 \pm 9.1$  min/day) and after ( $23.1 \pm 10.8$  min/day) the physical activity program. We found that the physical activity program positively impacted children's TPB measures (mean in attitude, identity, facilitating factors, self-confidence and intention) and MVLPA levels. The TPB model explained 36.2% of the variance in MVLPA by injunctive norms after the physical activity program.

**Conclusion.** This study highlighted the need to provide children with physical activity support as soon as the cancer is diagnosed and showed that children's physical activity behaviors were facilitated by familial support measured by injunctive norms.

**Keywords:** Theory of planned behavior; Physical activity behavior; Cancer diagnosis; Pediatric oncology; Cancer; physical activity

## Introduction

Childhood cancer became a public health problem over the years with an increase of 23% in new cases recorded worldwide (1). Due to the improvement of clinical trials, childhood cancer, which was a nearly incurable disease fifty years ago, recently achieved a five-year relative survival rate of more than 80% (2). Unfortunately, the increase in survival rate is at the expense of adverse effects resulting in several comorbidities.

To counteract physiological and psychological adverse effects due to cancer treatments, several studies have highlighted the need to propose and support children's health behavior with physical activity (3-5). However, almost one in two survivors of childhood cancer do not follow the physical activity guidelines (6), leading children to develop low cardiorespiratory fitness scores over the course of their cancer treatments (7). This is particularly worrying considering that evidence supports the need for children to be physically active in order to develop their motor skills and encourage their cognitive development (8). Canadian physical activity guidelines (9) and the World Health Organization (10) recommend achieving at least 60 minutes per day of moderate to vigorous physical activities in children. According to Ajzen (11) and Godin (12), children without favorable conditions are at high risk to be engaged in sedentary behaviors (13) and will have a reduced probability of engaging in favorable health behavior (e.g., physical activity behavior). Children with cancer face barriers related to the side effects of cancer treatment (nausea, fatigue, pain, depression and anxiety), environmental and organisational factors that may explain their low physical activity levels (14-16). Thus, to better understand what might influence physical activity in children with cancer (15), the theory of planned behavior (TPB) has been used to further elicit motivation for physical activity (17). The TPB model is considered to be the best theoretical model to explain the adoption of physical activity along informational and motivational behavior parameters of children (11, 18, 19). A recent study in children with cancer reported that physical activity levels decrease after cancer diagnosis, and that children's physical activity behavior, assessed by the TPB model, is negatively impacted during the first weeks following their cancer diagnosis (20).

Thus, children's physical activity behavior deserves to be studied and documented

during cancer treatments, in addition to their self-reported fitness and self-esteem in the physical domain, which are important factors that contribute to their engagement in physical activity (21, 22). Given the current context that exercise is medicine in oncology (23), the impact of a supervised physical activity program in pediatric oncology deserves to be studied and documented during cancer treatments to better understand children's physical activity behavior. Towards this goal, the first aim was to explore the evolution of children's physical activity levels over the course of a supervised physical activity program. The second aim was to describe the evolution of TPB measures, self-reported fitness and self-esteem in the physical domain to better understand children's physical activity behavior over the course of the physical activity program.

## **Material and Methods**

### ***Participants***

This exploratory study included 16 children with cancer, diagnosed and treated at the Sainte-Justine University Health Center (SJUHC) in Montreal (Quebec), Canada. They were recruited in the VIE (Valorization, Implication and Education) study, a multidisciplinary program including physical activity, nutritional and psychological interventions in pediatric oncology. The goal of this program is to promote the long-term well-being of patients by accompanying them and educating them on the benefits of adopting a healthy life habits during and after the disease (24). This exploratory study was motivated by the fact that the first aim of the physical activity part of the VIE study was to assess the feasibility of a physical activity program intervention in pediatric oncology and to assess the barriers and facilitators to the success or failure of this physical activity program. Due to the preliminary stage of this specific research, we added new psychosocial questionnaires for a group of patients with the challenge of not adding to patients' time at the hospital. Eligible participants had to be between 7 to 18 years old at diagnosis; be treated with chemotherapy and/or radiation therapy, not have received a hematopoietic stem cell transplant; and no history of refractory or recurrent diseases. Participants had to be able to speak, read and understand the French language to be eligible. All eligible children who were already included in the VIE study between December 2017 and July 2019 were included in this study; none of them declined their

participation. Written informed consent was obtained from every patient and parent/legal guardian. The agreement of the oncologist was obtained for each patient eligible to participate in the VIE study. The VIE study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC (#2017-1413).

### ***Procedure***

Eligible participants were enrolled between December 2017 and July 2019. They could enter in the study between the second and fourth week after their diagnosis of cancer. It was the oncologist who decided when the patients could participate in the study, depending on their physical condition (24). They answered psychosocial questionnaires to measure their physical activity behavior, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and daily physical activities. The first measure (time 1) refers to the time at cancer diagnosis since we asked children about their self-reported measure during the week of their diagnosis (these findings were recently published (20)). Six to eight weeks following the baseline interview (time 2), participants underwent a follow-up interview. Time 2 refers to the time before the physical activity program. Subsequently, participants underwent six weeks of a supervised physical activity program (time 3). At the end of the physical activity program, they underwent a follow-up interview. Psychosocial questionnaires are described in the measurement section. Experienced researchers in psychology and exercise physiology performed all procedures and measures. When necessary, children received support and help from an experienced researcher in psychology to complete the psychosocial questionnaires.

### ***Physical activity program***

The physical activity program was a home-based intervention to optimize program adherence and to adapt the training program to the patient's preferences (25). Children were monitored through a telemedicine platform (Zoom videoconferencing platform secured by the SJUHC) supervised by an exercise physiologist. According to the VIE study protocol (24), each patient received a training program with long-term goals following the Canadian guidelines in physical activity (26). The physical activity program

started six to eight weeks following the time 1 based on the oncologist's recommendations and a complete physical fitness evaluation. The physical fitness evaluation is available in a previous report (24). The main structure of the physical activity program was based on the FITT concepts (27) and was chosen according to different parameters (i.e., balance, resistance, flexibility, muscular fitness and cardiorespiratory fitness) with an influence on the patient's motor capacity. The program was composed of two physical activity sessions ( $\approx 45$  min) per week for six weeks at moderate intensity monitored through the patient's heart rate (Polar OH1, Polar Electro Inc., Bethpage, NY, USA) with the percentage of heart rate reserve and perceived exertion rate (OMNI scale /10): a cardiovascular period of about 30 minutes (i.e., moderate-intensity aerobic exercise) and an exercise session and adapted functional activities (e.g. balance, resistance, flexibility training, muscular fitness) of about 15 min. The availability of some technical equipment was not mandatory to participate in the study. Prior to the physical activity sessions, a safety procedure was put in place to screen participants. The procedure was developed in accordance with the literature and in collaboration with health care professionals (14, 28, 29). We asked patients about their health state (e.g., temperature, nausea, vomiting, diarrhea, infections), their blood results, their weight, their respiratory health, their cardiac health, their bone health, if they had muscle aches or pains, and their fatigue. When necessary, the same safety procedure was used to interrupt the physical activity sessions for the patient's safety. A session can be noted as a completed session if the child only completes the cardiovascular or adapted functional activities part. There is no specific minimum bout-duration for moderate to vigorous physical activities according to the recent Canadian guidelines in physical activity for children and adolescents (30). However, in the previous version of the Canadian guidelines in physical activity, a minimum bout-duration of 5 min was specified (31, 32). The integration of the family in the process was very important since it has been reported (20) that the family's involvement is essential to the success of the physical activity program. The physical activity program was adapted according to the treatment received by the patient, their tolerance, by modifying the different criteria that composed the session (i.e., frequency, intensity, time, type) (33, 34). The program was also adapted according to the recommendations of the occupational therapists and physiotherapists who may take care of the acute intervention with the patient. When

necessary, they were also able to modify or shift the management of the patient in order to subsequently propose a safe chronic intervention by the kinesiologist.

### **Measurement**

**Self-reported physical activity.** Daily physical activities were estimated with the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (35, 36) and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire (37). It has been shown that self-reported moderate to vigorous physical activities measured from these questionnaires are strongly associated with accelerometer data (38-40). Precision on frequency, duration and intensity of the activities were asked by an experienced exercise physiologist. A metabolic equivalent value (MET) from the Compendiums of Physical Activity for Youth (41) was used to quantify the intensity of each activity. All activities with a MET value  $\geq 3$  were considered of moderate-to-vigorous intensity. The total of daily minutes of moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) was then calculated.

**Theory of planned behavior (TPB) measures.** Behavioral intention was assessed according to the TPB (11), adapted for children and translated in French (42, 43). The TPB questionnaire for children is composed of 29 questions exploring four dimensions: 1) attitude, 2) subjective norms (descriptive norms, injunctive norms, identity), 3) perceived behavioral control (facilitating factors, self-confidence) and 4) intention. The TPB uses a 4-point Likert-scale questions where a higher score indicated a good attitude, subjective norms, perceived behavioral control and intention related to children's physical activity. It has excellent psychometric properties with Cronbach's alpha coefficient of 0.47 for attitude, 0.34 for descriptive norms, 0.67 for injunctive norms, 0.69 for identity, 0.68 for facilitating factors, 0.66 for self-confidence and 0.75 for intention (43).

**Self-reported fitness measures.** Self-reported fitness was assessed by the International Fitness Scale (IFIS), originally validated in European adolescents (44). The IFIS consists of 5-point Likert-scale questions (1=very poor, 2=poor, 3=average, 4=good, 5=very good) about the child's perceived overall fitness, cardiorespiratory fitness,



muscular fitness, speed-agility, and flexibility. A higher score indicated a good self-reported fitness. The IFIS has excellent psychometric properties with  $\kappa$ -coefficients of 0.65 for overall fitness, 0.58 for cardiorespiratory fitness, 0.54 for muscular fitness, 0.60 for speed-agility and 0.59 for flexibility (44).

***Self-esteem in the physical domain measures.*** Self-esteem in the physical domain was assessed by the Physical Self-Perception Profile (PSPP), previously validated in the French language (45, 46). The PSPP is composed of 6 items each measuring a distinct aspect of self-esteem: global self-esteem, physical self-worth, physical condition, sport competence, physical strength and attractive body. Participants responded using a visual analog scale where a higher score indicated a good self-esteem in the physical domain. The PSPP has excellent psychometric properties with Cronbach's alpha coefficients from 0.77 to 0.90 and test-retest reliability of  $r = 0.90$  to  $0.96$  over a 1-month interval (45).

### **Statistical analysis**

We used descriptive statistics to describe our population of children with cancer. All variables were reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and the normal distribution of the data was verified using the Shapiro-Wilk test. To compare two means at the same time (i.e., boys and girls) we used an independent-samples t-test with a significance level of 5%. An ANOVA was performed to explore the effects of the physical activity program (before and after the physical activity program) on MVLPA, TPB measures, self-reported fitness measures and self-esteem measures in the physical domain. Pearson correlation coefficient tests were performed to identify a possible relationship between MVLPA and TPB measures. To explore the association between MVLPA and TPB measures (attitude, descriptive norms, injunctive norms, identity, facilitating factors, self-confidence and intention), we performed an adjusted linear regression analyses. Healthy Canadian children data were based on the Bélanger-Gravel data available in free access (43), while data at cancer diagnosis for children with cancer were based on our previously published study (20). To compare data between children with cancer and healthy Canadian children, a one-tailed independent t-test was performed with a significance level of 5%. The effect

sizes (ES) were calculated and presented using Cohen's *d* coefficients. Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The differences were considered significant when the p-value was  $p < 0.05$  with an alpha risk of 5%.

## Results

### *Clinical Characteristics*

Patients' characteristics are presented in **Table 1**. Among the 8 boys and 8 girls with cancer, 5 had a tumor surgery, 4 received radiotherapy and 2 were in isolation during the first phase of the treatment. Restrictions in the load were reported in 7 children: 5 had restrictions in the load on their lower limbs and 2 had restrictions in the load of their upper limbs. During the physical activity program, no adverse events were reported.

### *Evolution of Physical Activity Over the Physical Activity Program*

Before the physical activity program (six to eight weeks after the time of the children's diagnosis of cancer), we observed a mean MVLPA of  $9.3 \pm 9.1$  min/day. After six weeks of supervised physical activity, the mean MVLPA was of  $23.1 \pm 10.8$  min/day. Thus, a significant increase of 13.8 min/day was observed after the physical activity program (95% CI (16.7; 10.8);  $p < 0.0001$ ;  $d = 1.4$ ). In boys, we observed a significant increase of 13.3 min/day between time before ( $6.9 \pm 5.5$  min/day) and after ( $19.9 \pm 7.9$  min/day) the physical activity program (95% CI (9.1; 17.1);  $p < 0.0001$ ;  $d = 1.9$ ) which was the same observation as in girls between the time before ( $11.8 \pm 11.6$  min/day) and after ( $26.2 \pm 12.9$  min/day) the physical activity program (95% CI (8.9; 19.8);  $p < 0.0001$ ;  $d = 1.2$ ). No significant differences were observed between boys and girls, before or after the physical activity program. Children with cancer completed a mean of 9.6 out of 12 sessions (mean of  $1.6 \pm 0.5$  supervised physical activity sessions per week) which represents an adherence rate of 80.2%. The mean cardiovascular period was of  $50.1 \pm 9.6$  min per week and the mean exercise and adapted functional activities period was of  $18.5 \pm 4.0$  min per week. The majority of supervised physical activity sessions were completed at home (75.3%).

**TABLE 1. Clinical characteristics of children with cancer**

	Total (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)
<b>Age at diagnosis, years</b>			
Mean $\pm$ SD	12.1 $\pm$ 3.6	12.3 $\pm$ 3.9	12.0 $\pm$ 3.5
Median (range)	13 (7-17)	14 (7-16)	12.5 (7-17)
<b>Height, cm</b>			
Mean $\pm$ SD	154.6 $\pm$ 21.8	152.6 $\pm$ 23.4	156.9 $\pm$ 21.4
Median (range)	160.2 (118.0-188.7)	157.0 (122.2-181.0)	160.2 (118.0-188.7)
<b>Weight, kg</b>			
Mean $\pm$ SD	49.4 $\pm$ 22.6	47.2 $\pm$ 24.6	51.9 $\pm$ 21.7
Median (range)	53.3 (18.7-82.9)	48.5 (21-82.9)	53.3 (18.7-76.9)
<b>Body mass index</b>			
Mean $\pm$ SD	19.4 $\pm$ 5.6	18.8 $\pm$ 5.9	20.1 $\pm$ 5.7
Median (range)	19.6 (13.3-30.5)	17.3 (13.3-30.5)	19.6 (13.4-30.4)
<b>Cancer type, n (%)</b>			
Acute lymphoblastic leukemia	4 (25.0)	4 (50.0)	-
Ewing sarcoma	3 (18.8)	1 (12.5)	2 (25.0)
Burkitt lymphoma	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (12.5)
Hodgkin lymphoma	2 (12.5)	-	2 (25.0)
Osteosarcoma	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Rhabdomyosarcoma	1 (6.3)	-	1 (12.5)
Wilms tumor	1 (6.3)	-	1 (12.5)
<b>Cancer protocols, n (%)</b>			
Dana-Farber Cancer Institute protocols	4 (25.0)	4 (50.0)	-
Children's Oncology Group protocols	9 (56.3)	3 (37.5)	6 (75.0)
Not specified	3 (18.8)	1 (12.5)	2 (25.0)

### ***Evolution of the TPB Measures Over the Physical Activity Program***

The TPB measures in the four dimensions are presented in **Table 2**. We observed that the physical activity program positively impacted the mean in attitude, identity, facilitating factors, self-confidence and intention. Before the physical activity program, the facilitating factors score were significantly higher in boys than in girls ( $p=0.016$ ), while after the physical activity program, the self-confidence score was significantly higher in boys than girls ( $p=0.021$ ). Based on data at cancer diagnosis for children with cancer (20), the cancer patients' mean descriptive norms, facilitating factors and intention scores after the physical activity program were close to the scores at their cancer diagnosis. Conversely, the cancer patients' mean attitude, injunctive norms and identity scores after the physical activity program were significantly lower than the mean scores recorded at their cancer diagnosis. The TPB measures' evolution in the four dimensions over time (i.e., at cancer diagnosis, before and after the physical activity program) is presented in **Figure S1 (Supplementary Digital Content, Figure S1)**.

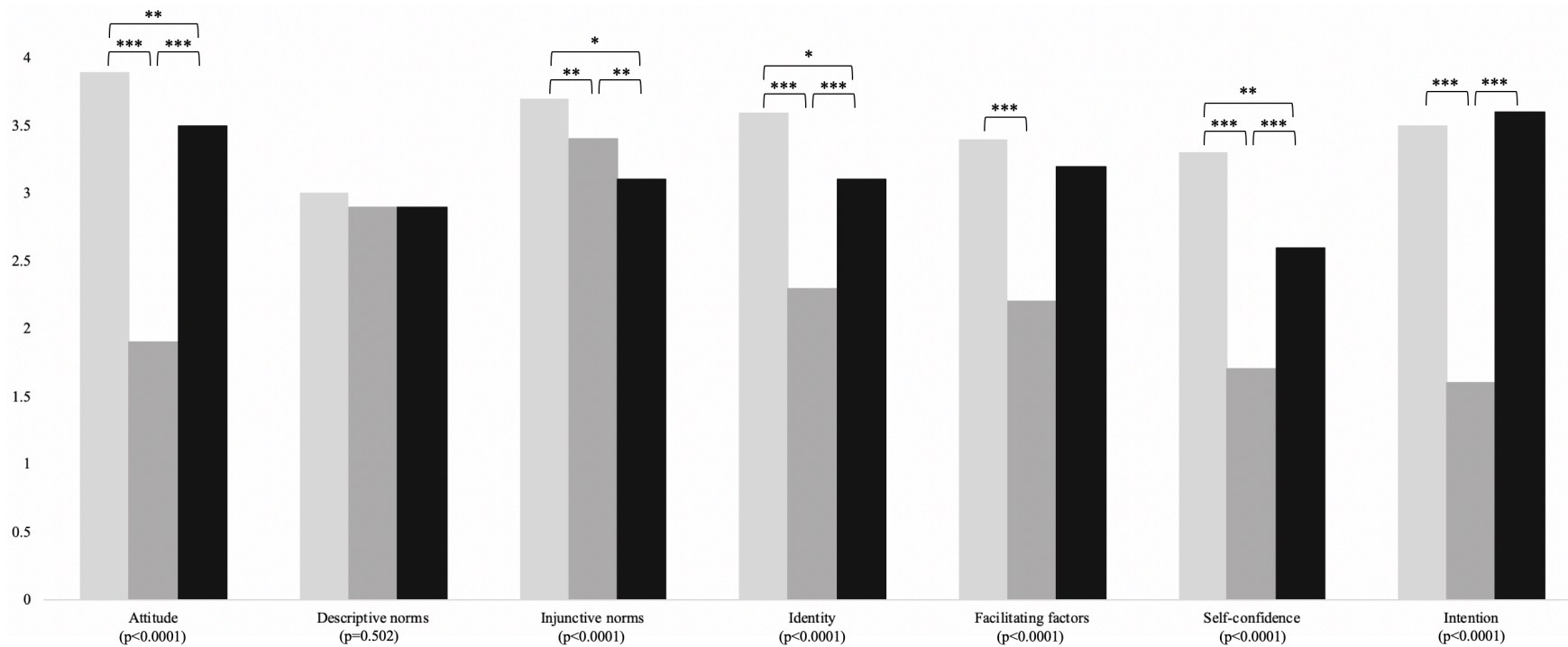
Based on the Healthy Canadian children data (43), the cancer patients' mean descriptive norms, identity and self-confidence scores were significantly lower than the data of healthy Canadian children after the physical activity program, while mean attitude, injunctive norms, facilitating factors and intention were not significantly lower than the healthy Canadian children.

**TABLE 2. Theory of Planned Behavior Measures in the four dimensions Before and After the Physical Activity Program**

Variables	Before the physical activity program				After the physical activity program				Effect size
	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	
<b>Attitude</b>	1.9±0.4	2.0±0.5	1.8±0.2	0.153	3.5±0.3**	3.6±0.3	3.3±0.3	0.688	4.5
<b>Subjective norm</b>									
Descriptive norms	2.9±0.4	3.0±0.4	2.8±0.3	0.631	2.9±0.4	3.0±0.5	2.9±0.4	0.180	0.0
Injunctive norms	3.4±0.6	2.6±0.6	2.7±0.7	0.919	3.1±0.7*	3.1±0.6	3.1±0.9	0.112	0.5
Identity	2.3±0.6	2.4±0.6	2.2±0.6	1.000	3.1±0.4**	3.3±0.4	3.0±0.3	0.155	1.6
<b>Perceived behavioral control</b>									
Facilitating factors	2.2±0.5	2.3±0.7	2.1±0.3	0.016	3.2±0.5**	3.4±0.5	3.0±0.5	0.575	2.0
Self-confidence	1.7±0.4	1.7±0.6	1.7±0.3	0.371	2.6±0.3**	2.7±0.5	2.6±0.1	0.021	2.5
<b>Intention</b>	1.6±0.8	1.7±1.0	1.6±0.6	0.476	3.6±0.4**	3.5±0.4	3.6±0.3	0.362	5.0

Values are expressed as mean ± Standard Deviation. The p-value refers to the level of significance for the differences between boys and girls, while \*p<0.01 and \*\*p<0.0001 represents the significant difference between the time before the physical activity program and the time after the physical activity program for all children with cancer (n=16)

**Supplementary Digital Content, Figure S1. Evolution of the Theory of Planned Behavior Measures in the four dimensions Over the Time: at Cancer Diagnosis, Before and After the Physical Activity Program**



The first column in light grey refers to the mean TPB measures in four dimensions at children's cancer diagnosis, the second column in grey refers to the mean TPB measures in four dimensions before the physical activity program (six to eight weeks after cancer diagnosis) and the third column in black refers to the mean TPB measures in four dimensions after the physical activity program. The p-value under attitude, descriptive norms, injunctive norms, identity, facilitating factors, self-confidence, and intention refers to the level of significance for the differences over the time. \*p<0.05, \*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.0001.

### ***Associations Between TPB Measures and MVLPA Over the Physical Activity Program***

To examine the association between MVLPA and TPB measures, we performed regression analyses (**Table 3**). Before the physical activity program, injunctive norms ( $\beta=12.3$ ; 95% CI (0.8; 23.8);  $p=0.039$ ) were positively associated with MVLPA, while self-confidence ( $\beta=-21.0$ ; 95% CI (-28.8; -3.1);  $p=0.027$ ) was negatively associated with MVLPA. After the physical activity program, injunctive norms ( $\beta=11.7$ ; 95% CI (0.7; 22.7);  $p=0.040$ ) were also positively associated with MVLPA. We found that MVLPA was strongly correlated with the injunctive norms (Pearson correlation = 0.597;  $p<0.05$ ) after the physical activity program. Correlations between the different measures of the TPB in the four dimensions are reported in **Table 4**.

### ***Evolution of the Self-Reported Fitness Measures Over the Physical Activity Program***

Analyses of the self-reported fitness, measured by the International Fitness Scale (**Table 5**) showed that the physical activity program positively impacted the mean overall fitness, cardiopulmonary fitness, muscular fitness, speed, agility and flexibility scores. The cardiorespiratory fitness score was significantly higher after than before the physical activity program ( $p<0.01$ ), while agility scores were significantly higher in girls than boys after the physical activity program ( $p=0.034$ ). Based on data at cancer diagnosis for children with cancer (20), the cancer patients' mean overall fitness, cardiorespiratory fitness, muscular fitness, speed, agility and flexibility scores after the physical activity program remained lower than the children's scores at their cancer diagnosis. Correlations between MVLPA and self-reported fitness measures are presented in **Table S1 (Supplementary Digital Content, Table S1)**.

**TABLE 3. Linear Regression using Daily Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities Adjusted for Theory of Planned Behavior Measures Before and After the Physical Activity Program**

	Before the physical activity program					After the physical activity program				
	Non-standardized coefficients		Standardized coefficients	95% CI	p-value	Non-standardized coefficients		Standardized coefficients	95% CI	p-value
	Beta	Standard error	Beta			Beta	Standard error	Beta		
<b>Attitude</b>	-11.6	6.1	-0.5	-25.6; 2.4	0.093	-20.8	10.3	-0.6	-44.5; 2.8	0.077
<b>Subjective norm</b>										
Descriptive norms	-10.5	7.4	-0.4	-27.6; 6.6	0.196	-15.5	9.6	-0.6	-37.6; 6.6	0.144
Injunctive norms	12.3	5.0	0.9	0.8; 23.8	0.039	11.7	4.8	0.8	0.7; 22.7	0.040
Identity	12.3	7.4	0.8	-4.7; 29.4	0.134	10.1	12.1	0.3	-17.8; 37.9	0.428
<b>Perceived behavioral control</b>										
Facilitating factors	1.8	6.0	0.1	-12.1; 15.6	0.775	5.9	7.3	0.3	-10.9; 22.8	0.439
Self-confidence	-21.0	7.7	-1.0	-28.8; -3.1	0.027	-3.1	9.1	-0.1	-24.0; 17.8	0.740
<b>Intention</b>	3.9	4.7	0.3	-7.0; 14.9	0.430	-6.0	7.6	-0.2	-23.4; 11.5	0.453



**TABLE 4. Pearson Correlation Coefficient Test Between the Different Theory of Planned Behavior Measures and Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities Before and After the Physical Activity Program**

Variables	Attitude		Subjective norm						Perceived behavioral control				Intention		MVLPA	
			Descriptive norms		Injunctive norms		Identity		Facilitating factors		Self-confidence		Before	After	Before	After
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After						
<b>Attitude</b>			0.199	-0.214	0.314	0.55	0.517*	0.437	0.588*	0.280	0.562*	0.266	0.542*	0.254	-0.212	-0.306
<b>Subjective norm</b>																
Descriptive norms	0.199	-0.214			0.212	0.572*	0.484	0.520*	0.472	0.483	-0.028	0.277	0.177	0.233	0.179	0.186
Injunctive norms	0.314	0.055	0.212	0.572*			-0.016	0.279	0.507*	0.646**	0.506*	0.037	0.374	0.192	0.316	0.597*
Identity	0.517*	0.437	0.484	0.520*	-0.016	0.279			0.549*	0.508*	0.460	0.573*	0.702**	0.574*	0.162	-0.081
<b>Perceived behavioral control</b>																
Facilitating factors	0.588*	0.280	0.472	0.483	0.507*	0.646**	0.549*	0.508*			0.508*	0.086	0.476	0.299	0.156	0.384
Self-confidence	0.562*	0.266	-0.028	0.277	0.506*	0.037	0.460	0.573*	0.508*	0.086			0.711**	0.482	-0.134	-0.285
<b>Intention</b>	0.542*	0.254	0.177	0.233	0.374	0.192	0.702**	0.574*	0.476	0.299	0.711**	0.482			0.240	-0.138
<b>MVLPA</b>	-0.212	-0.306	-0.170	0.186	0.316	0.597*	0.162	-0.081	0.156	0.384	-0.134	-0.285	0.240	-0.138		

Moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) represent the total of daily minutes of physical activity. Before represents the time before the physical activity program and after represents the time after the physical activity program.

\* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  represent the significant correlation.

**TABLE 5. Self-Reported Fitness Measures and Self-Esteem in the Physical Domain Before and After the Physical Activity Program**

	Before the physical activity program				After the physical activity program				Effect size
	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	Children (n=16)	Boys (n=8)	Girls (n=8)	p-value	
<b>Self-reported fitness</b>									
Overall fitness	2.3±0.9	2.3±1.0	2.4±0.7	0.429	3.6±0.6	3.8±0.7	3.5±0.5	0.642	1.7
Cardiorespiratory fitness	1.8±0.8	1.5±0.5	2.1±0.8	0.345	3.3±0.6**	3.3±0.7	3.4±0.5	0.512	2.1
Muscular fitness	2.1±1.0	2.3±1.2	2.0±0.8	0.065	3.3±0.6	3.4±0.5	3.3±0.7	0.874	1.5
Speed	1.5±0.5	1.3±0.5	1.8±0.5	1.000	3.1±0.9	3.0±1.2	3.1±0.6	0.386	2.2
Agility	2.4±0.8	2.1±0.8	2.8±0.7	0.657	3.7±0.9	3.5±1.2	3.9±0.4	0.034	1.5
Flexibility	2.6±0.5	2.6±0.5	2.6±0.5	1.000	3.4±0.7	3.3±0.7	3.5±0.8	0.736	1.3
<b>Self-esteem in the physical domain</b>									
Global self-esteem	5.3±0.5	5.1±0.4	5.4±0.5	0.031	5.7±0.5	5.8±0.5	5.6±0.5	0.334	0.8
Physical self-worth	3.0±1.2	2.8±1.0	3.3±1.4	0.407	4.9±0.6**	4.9±0.6	5.0±0.5	0.419	2.0
Physical condition	2.7±1.0	2.8±1.3	2.6±0.7	0.159	4.7±0.6	4.9±0.6	4.5±0.5	0.693	2.4
Sport competence	3.1±1.1	3.0±1.1	3.1±1.1	0.714	4.8±0.7	4.9±0.6	4.6±0.7	0.349	1.8
Physical strength	2.6±1.3	2.1±1.4	3.0±1.2	0.683	4.5±0.8	4.3±0.9	4.8±0.7	0.802	1.8
Attractive body	4.8±0.8	4.4±0.7	5.3±0.5	0.100	5.1±0.7*	4.9±0.8	5.4±0.5	0.278	0.4

Values are expressed as mean ± Standard Deviation. The p-value refers to the level of significance for the differences between boys and girls, while \*P<0.05, \*\*p<0.01 represents the significant difference between the time before the physical activity program and the time after the physical activity program for all children with cancer (n=16)

**Supplementary Digital Content, Table S1. Pearson Correlation Coefficient Test Between the Self-Reported Fitness Measures and Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities Before and After the Physical Activity Program**

Variables	Self-Reported Fitness													
	Overall Fitness		Cardiorespiratory Fitness		Muscular Fitness		Speed		Agility		Flexibility		MVLPA	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Overall fitness			0.197	0.514*	0.349	0.156	0.222	0.739**	-0.018	0.509*	0.439	0.377	0.429	-0.466
Cardiorespiratory fitness	0.197	0.514*			0.220	0.448	0.430	0.678**	0.471	0.579*	0.156	0.173	0.330	-0.032
Muscular fitness	0.349	0.156	0.220	0.448			0.135	0.201	-0.075	0.198	0.244	-0.443	-0.037	-0.354
Speed	0.222	0.739**	0.430	0.678**	0.135	0.201			0.714**	0.848**	-0.258	0.462	0.016	-0.064
Agility	-0.018	0.509*	0.471	0.579*	-0.075	0.198	0.714**	0.848**			-0.225	0.624**	-0.073	0.122
Flexibility	0.439	0.337	0.156	0.173	0.244	-0.443	-0.258	0.462	-0.255	0.624**			0.548*	0.438
MVLPA	0.429	-0.466	0.330	-0.032	-0.037	-0.354	0.016	-0.064	-0.073	0.122	0.548*	0.438		

Moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) represents the total of daily minutes of physical activity. Before represents the time before the physical activity program and after represents the time after the physical activity program.

\* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  represents the significant correlation.

***Evolution of Self-Esteem in the Physical Domain Over the Physical Activity Program***

Analyses of self-esteem in the physical domain, assessed by the Physical Self-Perception Profile (PSPP) (**Table 5**) showed that the physical activity program positively impacted the mean global self-esteem, physical self-worth, physical condition, sport competence, physical strength and attractive body. Physical self-worth and attractive body scores were significantly higher after than before the physical activity program ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively), while no significant differences were observed after the physical activity program between boys and girls. Based on the data at cancer diagnosis of children with cancer (20), the cancer patients' mean global self-esteem after the physical activity program was close to that of the cancer patients at their cancer diagnosis, whereas the mean physical self-worth, physical condition, sport competence, physical strength and attractive body after the physical activity program were lower than the scores of cancer patients at their cancer diagnosis. Correlations between MVLPA and the self-esteem in the physical domain are presented in **Table S2 (Supplementary Digital Content, Table S2)**.

**Supplementary Digital Content, Table S2. Pearson Correlation Coefficient Test Between the Self-Esteem in the Physical Domain and Moderate-to-Vigorous Leisure Physical Activities Before and After the Physical Activity Program**

Variables	Self-Esteem in the Physical Domain													
	Global self-esteem		Physical self-worth		Physical condition		Sport competence		Physical strength		Attractive body		MVLPA	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Global self-esteem			0.492	0.167	0.331	0.322	-0.456	-0.051	-0.028	0.256	0.348	0.315	0.036	-
Physical self-worth	0.492	0.167			0.597*	0.133	-0.259	-0.043	0.628**	0.498\$	0.440	0.182	0.002	-
Physical condition	0.331	0.332	0.597*	0.133			0.019	0.284	0.390	0.475	0.268	0.404	0.103	-
Sport competence	-0.456	-0.051	-0.259	-0.043	0.019	0.284			0.116	0.239	0.267	0.068	0.405	-
Physical strength	-0.028	0.256	0.628**	0.498*	0.390	0.475	0.116	0.239			0.655**	0.568*	0.067	-
Attractive body	0.348	0.315	0.440	0.182	0.268	0.404	0.267	0.068	0.655**	0.568*			0.302	0.139
MVLPA	0.036	-0.127	0.002	-0.322	0.103	-0.320	0.405	-0.047	0.067	-0.194	0.302	0.139		

Moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) represents the total of daily minutes of physical activity. Before represents the time before the physical activity program and after represents the time after the physical activity program.

\* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  represent the significant correlation.

## Discussion

Our study reported the evolution of children's TPB measures, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and MVLPA levels over six weeks of supervised physical activity. Our findings highlighted that children's TPB measures at the end of the physical activity program were better than their measures prior to the physical activity program. Indeed, children's TPB measures improved over the course of the physical activity program, such that they reached levels similar to the ones at their cancer diagnosis. These findings were supported by an improvement in their mean overall fitness scores and global self-esteem scores. Moreover, we observed that six weeks of supervised physical activity was sufficient to significantly increase of 13.8 min/day the daily minutes of moderate-to-vigorous leisure physical activities in children with cancer (i.e., an increase of 148%). Both boys and girls were equally positively impacted by the physical activity program, but it appears that girls were more physically active than the boys after the physical activity program. This study highlights the importance of a physical activity program during cancer treatments on children's physical activity behavior.

Cancer is a very difficult disease for children and adults, and no one is ready to receive such a diagnosis; which is why health care providers need to put in place ways to facilitate the transition to life with cancer. In this sense, physical activity support needs to be provided to children with cancer, as well as supportive environments, as proposed in our study. Canadian physical activity guidelines(9) recommend to achieve at least 60 min/day of moderate to vigorous leisure physical activities in children. However, the lack of favorable conditions (i.e., family, environmental, social, economic), despite a strong intention, could reduce the patient's probability to adopt a physical activity behavior(12). Recently, we reported that children's physical activity behavior was negatively impacted in the first weeks following their cancer diagnosis (20). Our results observed that before the physical activity program (six to eight weeks after cancer diagnosis), children's TPB measures (attitude, identity, facilitating factors, self-confidence and intention) decreased compared to data of children at their cancer diagnosis (20). Moreover, it appears that the daily minutes of MVLPA in children with cancer before the physical activity program were

significantly lower than the Canadian physical activity guidelines. This can be explained by cancer treatments, which cause motor difficulties and which can be a barrier to the participation of children with cancer in physical activities(47). Thus, a large proportion of children with cancer do not follow the physical activity guidelines even though physical activity is a priority in pediatric oncology. Another explanation is that patients who are still receiving cancer therapy often do not take time to be physically active due to a decrease in children's self-confidence, which has the consequence of negatively impacting their MVLPA levels, as reported in our study.

Based on the Healthy Canadian children data(43), it seems that children with cancer have significantly less confidence than healthy Canadian children. Cancer reduces self-confidence in children, but overprotection from parents after the cancer treatments can also explain the lower physical activity levels in children with cancer(14). Matthys (48) hypothesized that a sedentary behavior following the diagnosis of cancer would be better accepted in girls than in boys for parents. However, mentalities and parents' perception of physical activity have evolved over the course of 20 years. This aspect is reinforced in our findings since we observed that boys and girls were equally negatively impacted by the cancer diagnosis (20) and that they were equally positively impacted by the physical activity program. Favorable environments can help children adopt a favorable health behavior. The promotion of physical activity needs to be encouraged through the care system with the involvement of oncologists, health care professionals and exercise physiologists (49). Moreover, parents play an important role in this process since they can favor a good physical activity behavior undertaken by their children to enhance or maintain their health condition. Recently, it has been reported that parents' support and encouragement influences children's physical activity behavior, especially during critical transitions (50, 51).

Our study highlights the role of parents in the promotion of positive behavior within our physical activity program since analyses reported that MVLPA was strongly correlated with injunctive norms (20). Indeed, after the physical activity program, children with cancer perceived their close ones as being as supportive as the evaluation made by healthy

Canadian children in regard to the support of their close ones. Moreover, children with cancer perceived their close ones as being more active than the evaluation made by healthy Canadian children in regard to their close ones' activity levels. In our study, the TPB model explains 36.2% of the variance in MVLPA due to injunctive norms after the physical activity program. The supportive environment is well recognized as playing an important role in the implementation of a good physical activity behavior; our study confirms these previous findings in children with cancer. In light of these results, it appears important to bring to the attention of the reader that the parent's involvement in the physical activity program was a challenge. Indeed, parents are very busy with their child's hospital obligations and sometimes parents have to find time they do not have to support their child's practice of physical activity. Parents should not be blamed because they are in a reality that forces them to balance their private and professional lives with their child due to the cancer. Despite this challenge, which was successfully raised by the parents in our study, six weeks of supervised physical activity was enough to improve cancer patients' mean attitude, identity, self-confidence and intention. These TPB measures are important determinants in children's physical activity behavior, especially considering that our analyses showed that these measures evolved over time in children with cancer. Because of these children's improvement with the physical activity program, we could have expected that the physical activity program would significantly improve children's mean overall fitness and global self-esteem scores. Despite the absence of significant differences, our results showed that children's self-reported fitness scores and self-esteem scores in the physical domain were close to the ones at their cancer diagnosis which is very encouraging for these children.

### ***Clinical implications***

The strength of our physical activity program resides in the integration of the family in the physical activity process, as well as in the involvement of health professionals. Where most studies put the spotlight on cardiorespiratory response at the expense of children's psychological responses, our study suggests an innovative aspect to help and support cancer patients during their cancer treatments. This supervised physical activity program allowed the patients to have control over their physical activity behavior.



According to Godin et al. (2005), perceived behavioral control is especially important in children since the notion of control strongly favors physical activity adherence(52). If the care process does not provide physical activity support to children with cancer, the patient is exposed to integrating a negative feedback loop of adverse health outcomes. Thus, health professionals and exercise physiologists have the responsibility to promote a healthy environment for children with cancer. In this sense, the implementation of a physical activity home-based program constitutes a strength in this exploratory study. Indeed, some patients lived outside of Montreal city, which limited the access and transport to the Sainte-Justine University Health Center. Thus, the use of a telemedicine platform allowed to closely monitor the children during their physical activity session, in addition to maintaining the health-related benefits of a supervised physical activity program at the hospital. This strategy is safe and feasible for children as long as they are supervised by a qualified exercise physiologist.

### ***Study limitations***

One limit of this study is the number of participants (n=16) which is lower compared to other studies using the TPB measures. This limitation can be explained by the study design and the limited time period to complete the study. Indeed, this exploratory study was performed between December 2017 and July 2019 in the province of Quebec in Canada. Although, all eligible children who were already included in the VIE study were included in this exploratory study and none of them declined their participation, it remains that we had a low number of participants. Indeed, the majority of the children who participated in the VIE study were under 7 years old. Our eligibility criteria included children between 7 and 18 years old at the cancer diagnosis. Therefore, a maximum of 16 children (boys (n=8) and girls (n=8)) could be included in the current study. This has the consequence to limit the scope of our results since our patient population is heterogeneous and no children with brain tumors participated in our study despite the contribution of physical activity in the improvement of their physical wellbeing (53). Further replication studies are needed with children of different ages, different types of cancers and physical conditions to provide an overview of the pediatric oncology field. Also, longer periods of recruitment will have to be considered in order to recruit more patients, reduce

heterogeneity and have a greater range of childhood oncology diagnoses. Finally, another limitation is that the use of an accelerometer to measure daily physical activities would be better than a self-reported questionnaire. Indeed, information bias is always a possibility when using self-reported questionnaires to measure patients' daily physical activities. However, the use of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire allowed to reduce this methodological limitation, since these questionnaires are strongly correlated with accelerometer data (38-40).

### ***Conclusion***

In conclusion, this study highlighted the need to provide children treated for cancer with physical activity support during their cancer treatment. Our findings observed the evolution of the children's TPB measures, self-reported fitness, self-esteem in the physical domain and MVLPA levels over six weeks of supervised physical activity. In addition, this study spotlights the importance of familial support in the improvement of children's physical activity behavior. Thus, future physical activity programs in pediatric oncology should take into consideration the integration of the family in the physical activity process since it is an essential parameter to the success of the physical activity program. Providing physical activity support by health professionals and exercise physiologists to children with cancer needs to be addressed as soon as cancer is diagnosed.

**Ethical approval:** Written informed consent was obtained from every patient and parent/legal guardian. The agreement of the oncologist was obtained for each patient eligible to participate in the study. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of Sainte-Justine University Health Center (SJUHC) in Montreal (Quebec), Canada.

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Financial support and acknowledgements:** This research was funded by The Fondation Charles-Bruneau, IGA, the Fonds de Recherche du Québec en Santé, and the Canadian Institutes of Health Research. This research is also supported in part by PhD study grants from the Canadian Research Data Centre Network and the Quebec inter-University Centre for Social Statistics. We would like to thank all the families and the clinical team of the oncology unit at Sainte-Justine University Health Center.

**Availability of data and material:** Our data are not deposited in publicly available repositories. However, the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## References

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017.
2. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2625-34.
3. Viña CC, Wurz AJ, Culos-Reed SN. Promoting physical activity in pediatric oncology. Where do we go from here? *Front Oncol*. 2013;3:173.
4. Schadler KL, Kleinerman ES, Chandra J. Diet and exercise interventions for pediatric cancer patients during therapy: tipping the scales for better outcomes. *Pediatr Res*. 2018;83(1-1):50-6.
5. Rustler V, Hagerty M, Daeggelmann J, Marjerrison S, Bloch W, Baumann FT. Exercise interventions for patients with pediatric cancer during inpatient acute care: A systematic review of literature. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(11).
6. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(7):1356-63.
7. Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Lemay V, Kern L, Romo L, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2019;8(6):674-83.
8. Zeng N, Ayyub M, Sun H, Wen X, Xiang P, Gao Z. Effects of Physical Activity on Motor Skills and Cognitive Development in Early Childhood: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2017;2017:2760716.

9. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011;36(1):36-46.
10. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
11. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*. 1991;50(2):179-211.
12. Godin G. Le changement des comportements de santé. *Traité de psychologie de la santé*. 2002:375-88.
13. Gilliam MB, Schwebel DC. Physical Activity in Child and Adolescent Cancer Survivors: A Review. *Health Psychol Rev*. 2013;7(1):92-110.
14. Chamorro-Vina C, Keats M, Culos-Reed NS. *POEM: Pediatric Oncology Exercise Manuel*. Professional version (1st edition). Calgary: Health and Wellness Lab; 2016.
15. Yelton L, Forbis S. Influences and Barriers on Physical Activity in Pediatric Oncology Patients. *Front Pediatr*. 2016;4:131.
16. Götte M, Kesting S, Winter C, Rosenbaum D, Boos J. Experience of barriers and motivations for physical activities and exercise during treatment of pediatric patients with cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(9):1632-7.
17. Keats MR, Culos-Reed SN, Courneya KS, McBride M. Understanding physical activity in adolescent cancer survivors: an application of the theory of planned behavior. *Psycho-oncology*. 2007;16(5):448-57.
18. Hagger MS, Chatzisarantis N, Biddle SJ. The influence of self-efficacy and past behaviour on the physical activity intentions of young people. *J Sports Sci*. 2001;19(9):711-25.
19. Ajzen I. From intentions to actions: A theory of planned behavior. *Action control*: Springer; 1985. p. 11-39.
20. Caru M, Curnier D, Levesque A, Sultan S, Marcil V, Laverdière C, et al. The Impact of Cancer on Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels During the First Weeks Following Cancer Diagnosis in Children. *Supportive Care in Cancer*. 2020;Under Review.

21. Bandura A. Self-efficacy mechanism in human agency. *American psychologist*. 1982;37(2):122.
22. Godin G, Shephard RJ. Psychosocial factors influencing intentions to exercise of young students from grades 7 to 9. *Res Q Exerc Sport*. 1986;57(1):41-52.
23. Schmitz KH, Campbell AM, Stuver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):468-84.
24. Caru M, Duhamel G, Marcil V, Sultan S, Meloche C, Bouchard I, et al. The VIE study: Feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2019.
25. Hardcastle SJ, Hagger MS. Psychographic Profiling for Effective Health Behavior Change Interventions. *Frontiers in psychology*. 2015;6:1988.
26. CSEP. Canadian physical activity and sedentary behaviour guidelines. Canadian society for exercise physiology. 2012.
27. Iyengar NM, Jones LW. Development of Exercise as Interception Therapy for Cancer: A Review. *Development of Exercise as Interception Therapy for Cancer*. *JAMA oncology*. 2019.
28. Chamorro-Viña C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, González Vicent M, Madero L, Pérez M, et al. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(6):1045-53.
29. San Juan AF, Chamorro-Viña C, Moral S, Fernández del Valle M, Madero L, Ramírez M, et al. Benefits of intrahospital exercise training after pediatric bone marrow transplantation. *International journal of sports medicine*. 2008;29(5):439-46.
30. Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP). Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: An Integration of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Sleep. 2018.

31. Janssen I. [Guidelines for physical activity in children and young people]. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2007;32 Suppl 2F:S122-35.
32. Tremblay MS, Carson V, Chaput J-P, Connor Gorber S, Dinh T, Duggan M, et al. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S311-S27.
33. Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
34. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2375-90.
35. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic diseases*. 1978;31(12):741-55.
36. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(6):5-9.
37. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(9):1113-8.
38. Sabia S, van Hees VT, Shipley MJ, Trenell MI, Hagger-Johnson G, Elbaz A, et al. Association between questionnaire- and accelerometer-assessed physical activity: the role of sociodemographic factors. *American journal of epidemiology*. 2014;179(6):781-90.
39. Richardson MT, Leon AS, Jacobs Jr DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(3):271-81.
40. Steele R, Mummery K. Occupational physical activity across occupational categories. *J Sci Med Sport*. 2003;6(4):398-407.

41. Ridley K, Ainsworth BE, Olds TS. Development of a compendium of energy expenditures for youth. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2008;5(45):1-8.
42. Fusilier A, Haupas A, Romo L, Czaplicki G, Kern L. Élaboration d'un questionnaire propre à l'Activité physique des jeunes à partir de la théorie du comportement planifié. *Journées de la prévention et de la santé publique*; Paris, FR: Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé; 2015.
43. Bélanger-Gravel A. Les déterminants de l'intention de pratiquer régulièrement des activités physiques chez les élèves de cinquième année du primaire. Laval, CA: Université Laval; 2006.
44. Ortega FB, Ruiz JR, Espana-Romero V, Vicente-Rodriguez G, Martinez-Gomez D, Manios Y, et al. The International Fitness Scale (IFIS): usefulness of self-reported fitness in youth. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):701-11.
45. Ninot G, Fortes M, Delignières D. Validation of a shortened assessment of physical self in adults. *Percept Mot Skills*. 2006;103(2):531-42.
46. Maïano C, Morin AJ, Ninot G, Monthuy-Blanc J, Stephan Y, Florent J-F, et al. A short and very short form of the physical self-inventory for adolescents: Development and factor validity. *Psychol Sport Exerc*. 2008;9(6):830-47.
47. Ness KK, DeLany JP, Kaste SC, Mulrooney DA, Pui CH, Chemaitilly W, et al. Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(22):3411-9.
48. Matthys D, Verhaaren H, Benoit Y, Laureys G, De Naeyer A, Craen M. Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1993;82(5):459-62.
49. Caru M, Curnier D. Sex and Gender Considerations After Surviving Acute Lymphoblastic Leukemia: An Exercise Oncology Context. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2020;[Online ahead of print].
50. Pate RR, Dowda M, Dishman RK, Colabianchi N, Saunders RP, McIver KL. Change in Children's Physical Activity: Predictors in the Transition From



Elementary to Middle School. American journal of preventive medicine. 2019;56(3):e65-e73.

51. Loprinzi PD, Trost SG. Parental influences on physical activity behavior in preschool children. Prev Med. 2010;50(3):129-33.

52. Godin G, Anderson D, Lambert LD, Desharnais R. Identifying factors associated with regular physical activity in leisure time among Canadian adolescents. American journal of health promotion : AJHP. 2005;20(1):20-7.

53. Runco DV, Yoon L, Grooss SA, Wong CK. Nutrition & Exercise Interventions in Pediatric Patients with Brain Tumors: A Narrative Review. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019;2019(54):163-8.

## **CHAPITRE 3 : DISCUSSION ET CONCLUSION**

Les travaux présentés dans cette thèse contribuent significativement à l'avancement des connaissances en oncologie pédiatrique. Le principal objectif de cette thèse était d'apporter des réponses aux enfants atteints de cancer, aux survivants de cancer pédiatrique, aux familles, ainsi qu'aux chercheurs et professionnels de la santé en ce qui a trait au déconditionnement physique. De nombreuses recherches mettent de l'avant le déconditionnement physique des enfants atteints de cancer, ainsi que celui des survivants de cancer pédiatrique. De ce fait, il était important de venir explorer comment le cancer et ses traitements pouvaient affecter la santé des patients à court et à long terme. Cette thèse se démarque des autres par l'apport de réponses tant au niveau physiologique, qu'au niveau psychologique. Les retombées de cette thèse sont cliniquement importantes en oncologie pédiatrique puisqu'il est observé par la présentation des travaux de cette thèse que l'activité physique peut venir en aide aux patients et survivants de cancer pédiatrique, en plus d'être un élément central dans leur processus de survie à long terme.

Selon Friedenreich and Orenstein (2002), les recommandations en matière d'activité physique ou encore les programmes d'activité physique en oncologie ne seront optimaux que lorsque les mécanismes biologiques de l'activité physique sur le cancer seront connus et compris par les chercheurs et les cliniciens. En ce sens, il est intéressant de discuter en quoi cette thèse répond en partie à l'avancement des connaissances de l'activité physique sur le cancer.

## **1. Avancement des connaissances en oncologie pédiatrique : paramètres physiologiques**

Les connaissances en oncologie pédiatrique évoluent au fil des années permettant de mieux comprendre l'impact du cancer et de ses traitements sur les enfants atteints de cancer. Toutefois, chaque cancer chez l'enfant est différent et l'effet de la maladie ou des traitements sur la condition cardiorespiratoire ne sera pas la même d'un enfant à un autre. De plus, les effets néfastes du cancer ou

encore des traitements toucheront différemment un enfant atteint d'une tumeur cérébrale comparativement à un enfant atteint d'une leucémie. Il n'est donc pas possible pour le moment de généraliser les résultats comme le démontre la revue de littérature présentée dans cette thèse.

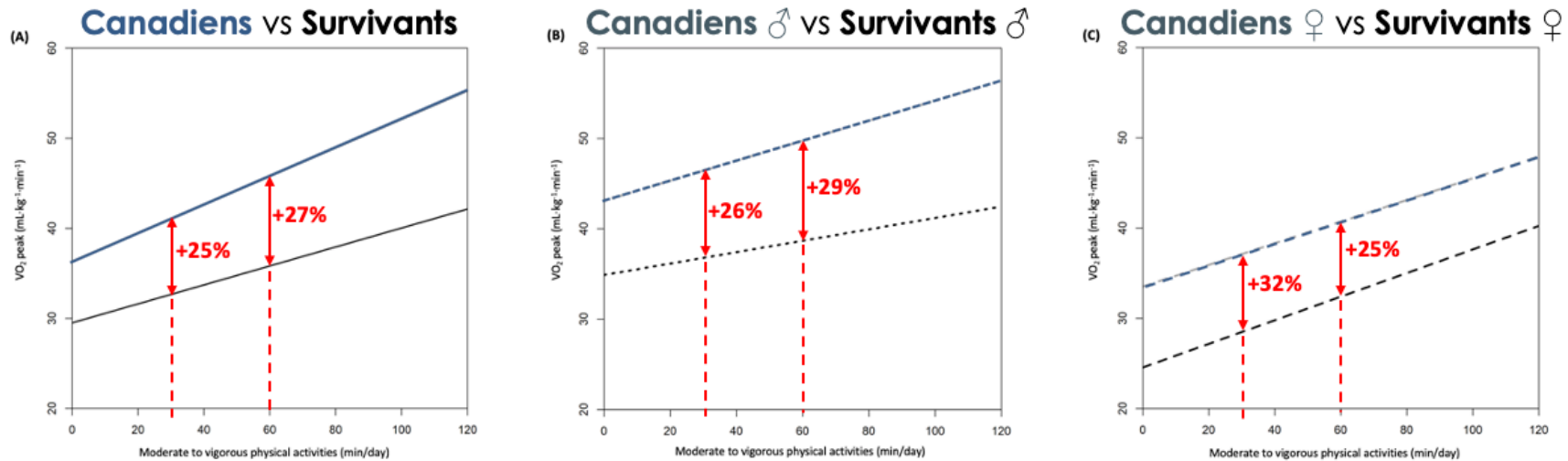
### **3.1. Les effets du cancer et de ses traitements sur la condition cardiorespiratoire et les niveaux d'activité physique modérée à vigoureuse**

Chez les patients atteints de LLA et chez ses survivants, il est rapporté dans de nombreuses études que la cardiotoxicité est l'un des effets indésirables majeurs des traitements contre le cancer (van Brussel et al., 2005). Il est également commun d'observer que plusieurs années après la fin des traitements, de nombreux patients sont encore à risque d'une faible condition cardiorespiratoire. En 1991, l'équipe de recherche de Lipshultz a observé que 34 % des survivants de la LLA avaient une durée d'effort inférieure à celles prédites lors d'un test d'effort maximal. van Brussel et al. (2005) ont observé plus récemment une réduction de la valeur du  $VO_2$  max d'environ  $6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  chez les survivants de la LLA, comparativement à une population en santé.

L'activité physique est suggérée pour aider ces patients et survivants de cancer pédiatrique à améliorer leur condition cardiorespiratoire. La recherche en oncologie pédiatrique suggère que les bénéfices de l'activité physique régulière s'étendent au-delà de la prévention primaire des maladies chroniques. En ce sens, l'activité physique est une stratégie non toxique qui présente un profil sécuritaire nettement différent des traitements contre le cancer et qui peut être utilisée comme complément non pharmacologique (Jones, 2015). Par l'avancement des connaissances et la promotion des saines habitudes de vie dans le monde, il pouvait être attendu que les survivants de la LLA ne soient plus à risque de déconditionnement physique comme cela pouvait être rapporté par Lipshultz (1991) ou encore Van Brussel et al., (2005). Toutefois, près de 15 ans après l'étude de Van Brussel et al., (2005), notre étude (*Childhood acute lymphoblastic*

*leukemia survivors have a substantially lower cardiorespiratory fitness level than healthy Canadians despite a clinically equivalent level of physical activity*) met en évidence une différence de  $9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de  $\text{VO}_2$  max entre les survivants de la LLA et la population canadienne en santé (Caru, et al., 2019). Cette étude épidémiologique s'est aussi intéressée aux niveaux d'activité physique d'intensités modérée à élevée entre les deux populations et rapporte que pour un niveau clinique équivalent d'activité physique, la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA était significativement inférieure à celle de la population en santé (**Figure 39**). De plus, il apparaît que les survivantes sont plus affectées que les survivants.

Cette étude est à mettre en perspective avec la récente étude publiée par Statistique Canada sur l'activité physique modérée à vigoureuse mesurée par accéléromètre chez les adultes canadiens entre 2007 et 2017 (Clarke, Colley, Janssen, & Tremblay). Cette étude rapporte notamment que seulement 16 % des adultes canadiens respectent les recommandations canadiennes actuelles en matière d'activité physique selon lesquelles il faut faire 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par semaine par tranches d'au moins 10 minutes. En ce sens, les niveaux d'activité physique entre nos deux populations (c.-à-d., survivants de la LLA et population canadienne en santé) sont très similaires lorsque l'on compare les deux recherches indépendamment l'une de l'autre. Pourtant, la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA reste significativement plus faible (**Figure 39**).



**Figure 39. Relation entre le  $\dot{V}O_2$  pic et niveaux d'activité physique d'intensités modérée à élevée des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë et la population en santé canadienne**

Source: Reproduit avec la permission de Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Lemay, V., Kern, L., Romo, L., Bertout, L., Lefebvre, G., Andelfinger, G., Krajinovic, M., Laverdiere, C., Sinnett, D., & Curnier, D. (2019). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. *Journal of adolescent and young adult oncology*. Droit d'auteur à Mary Ann Liebert, Inc.

Les résultats de cette première étude fournissent une meilleure compréhension des différences physiologiques entre la population de survivants de la LLA et celle en santé. Cependant, attribuer la réduction de la condition cardiorespiratoire aux traitements de la LLA ou aux autres facteurs environnementaux ne répond qu'en partie à ces observations inquiétantes. Nos travaux ont démontré que la voie génétique était à considérer (Caru et al., 2019).

### **3.2. L'exploration des associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique**

Dans un contexte où les taux de survie augmentent en oncologie pédiatrique et que les survivants vivent de plus en plus longtemps, il est essentiel de venir étudier leur déconditionnement physique pour mieux comprendre d'où il peut venir. Les soins du patient et l'optimisation de son suivi sont au cœur de cette thèse. Ainsi, l'exploration des associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire des survivants de la LLA et les gènes de l'aptitude à l'entraînement physique (trainability genes) est novatrice. Aucune étude auparavant ne s'était intéressée à ces paramètres pour expliquer le déconditionnement physique des survivants de la LLA. Cette étude (*Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the trainability genes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors*) peut être considérée comme une avancée majeure en oncologie pédiatrique (Caru et al., 2019).

L'existence des gènes associés à l'activité physique est bien connue dans la population générale (Loos et al., 2005; Lorentzon et al., 2001; Salmen et al., 2003; Simonen et al., 2003; Stefan et al., 2002; Winnicki et al., 2004). Il est d'ailleurs rapporté qu'il existe des variations génétiques entre les personnes en santé dans leur capacité à répondre à un entraînement en activité physique (Chomistek et al., 2013). À la lumière de ces résultats dans la population générale, notre étude a mis en évidence des associations génétiques similaires chez les survivants de la LLA. En effet, certains gènes de l'aptitude à l'entraînement

physique (*trainability genes*) étaient associés à la faible condition cardiorespiratoire des survivants (Caru et al., 2019). Cette avancée majeure en oncologie pédiatrique est renforcée par le fait que les survivantes semblent être plus exposées que les survivants à ces associations génétiques. Ces observations concordent avec celles observées précédemment dans la première étude selon laquelle les survivantes étaient plus exposées que les survivants à une faible condition cardiorespiratoire (Caru et al., 2019).

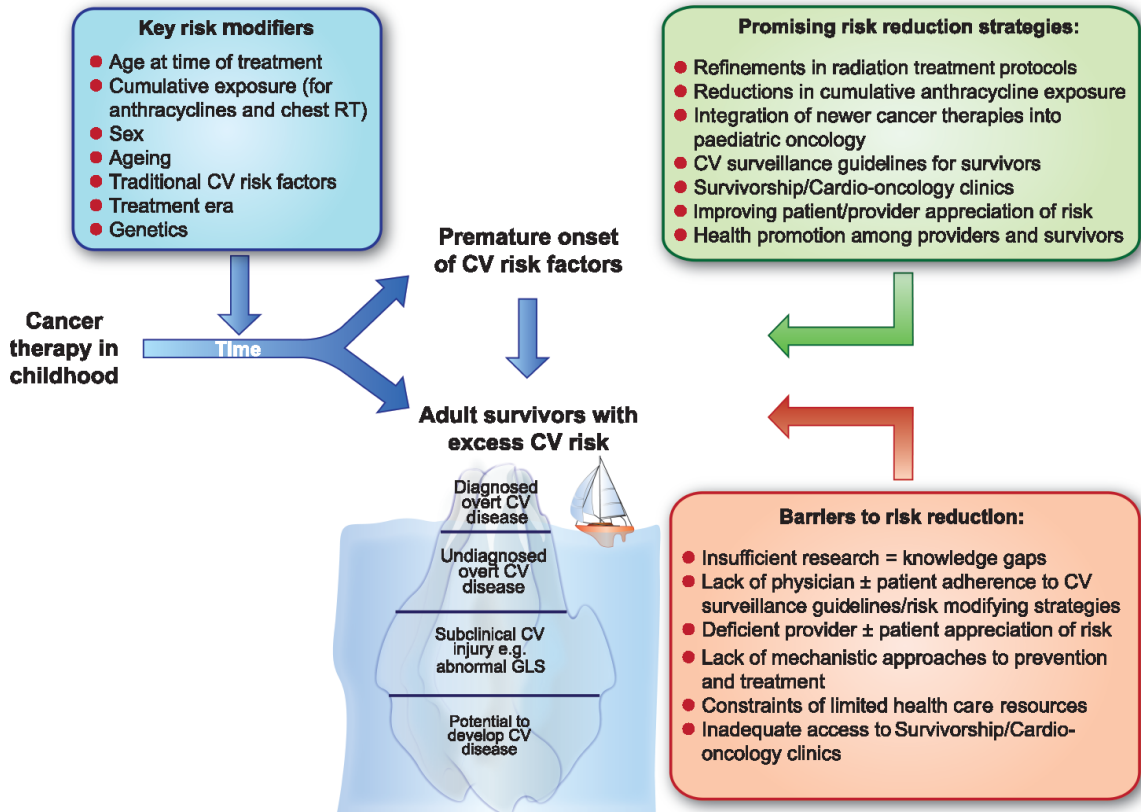
L'identification d'associations génétiques entre la condition cardiorespiratoire et les gènes de la performance et de la santé des survivants de la LLA est novatrice en oncologie pédiatrique et apporte d'importantes réponses aux patients. Ceci est d'intérêt pour améliorer la prise en charge en activité physique de ces derniers et pour adapter les recommandations en matière d'activité physique pour cette population. L'urgence est grande en ce qui a trait à proposer une prise en charge optimale en activité physique auprès de ces patients; les travaux présentés dans cette thèse y contribuent grandement.

### **3.3. Les tenants et aboutissants des effets secondaires à long terme des traitements**

L'activité physique est une stratégie efficace pour améliorer la réadaptation post cancer par l'amélioration du bien-être physique et mental, ainsi que la qualité de vie (Courneya, Mackey, & Jones, 2000). Toutefois, bien que l'activité physique soit proposée comme une pratique sécuritaire, il est essentiel de comprendre les tenants et aboutissants des effets secondaires à long terme des traitements. Les effets néfastes des traitements contre le cancer sont proposés dans cette thèse comme des facteurs limitants à l'amélioration de la condition cardiorespiratoire des survivants de cancer pédiatrique. Le troisième article de cette thèse (*Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors*) s'est intéressé aux effets des traitements contre le cancer de la LLA (c.-à-d., traitements à base de doxorubicine) sur le SNA (Caru et al., 2019).



Pour répondre à notre question de recherche, la variabilité de la fréquence cardiaque a été utilisée pour évaluer le SNA des survivants de la LLA. Cette démarche s'inscrit dans un objectif clinique à long terme afin d'apporter des preuves scientifiques pour l'utilisation de cette technique de mesure non invasive en milieu clinique. Nos résultats mettent en évidence que la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque est suffisamment sensible pour détecter, plusieurs années après la fin des traitements, des changements significatifs au niveau du SNA cardiaque des survivants de la LLA (Caru et al., 2019). Notre étude confirme les études précédentes qui avaient observé que le SNA était activé de manière excessive chez les patients atteints de LLA (Guo et al., 2015; Kamath et al., 1998). Cette observation a récemment été confirmée dans plusieurs cancers pédiatriques (Berger et al., 2018) mettant en évidence un problème majeur lié à l'oncologie pédiatrique et ses traitements. Ces résultats suggèrent, entre autres, que les survivants de la LLA seraient à un stade précoce d'insuffisance cardiaque (Caru et al., 2019). Il est important de rappeler que le risque de maladie cardiovasculaire dans cette population est connu et persiste tout au long de leur vie (**Figure 40**).



**Figure 40. Association entre les traitements contre le cancer et le risque de maladie cardiovasculaire excessif chez les survivants de cancer pédiatrique**

Source: Reproduit avec la permission de Groarke, J. D. (2018). Cardiovascular vulnerability of childhood cancer survivors: time to progress from risk observation to risk modification. *European heart journal*. Droit d'auteur à *Oxford University Press*.

### **3.4. Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë sont à risque d'insuffisance cardiaque à long terme**

L'un des symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique est l'activation excessive du système nerveux sympathique et le ralentissement de l'activité du système nerveux parasympathique. Ces observations concordent avec les nôtres, ainsi que celles de Kamath et al., (1998). En effet, les modifications au sein du SNA des survivants de la LLA s'explique notamment par une suractivation du système nerveux sympathique et une réduction de l'activité du système nerveux parasympathique (Caru et al., 2019; Guo et al., 2015; Kamath et al., 1998). Il apparait donc que les survivants de la LLA sont à risque d'insuffisance cardiaque à long terme. Dans une démarche où l'on souhaite proposer des programmes d'activité physique optimaux, il faut également proposer des outils de suivi de l'entraînement qui le sont tout autant. La fréquence cardiaque, par exemple, est un excellent indicateur de l'effort physiologique cardiaque en réponse à une activité physique. Toutefois, si ces patients sont à risque de modifications au niveau de leur SNA dues aux traitements contre le cancer et que la littérature ne le met pas en évidence, cela constitue un risque important pour ces patients. C'est dans cette démarche que notre article s'est ainsi articulé.

Bien qu'il existe un risque précoce d'insuffisance cardiaque dans cette population, l'activité physique constitue une stratégie efficace pour atténuer ces effets néfastes à long terme sur le SNA comme le mettent en évidence deux lettres à l'éditeur écrites dans le cadre de cette thèse (Caru & Curnier, 2019b, 2019c) et présentées en **annexe 1** et **2**. En ce sens, il est discuté que l'activité physique encourage le remodelage cardiaque afin de favoriser la restauration du SNA (Lipshultz, Cochran, Franco, & Miller, 2013). Il convient également de noter que toutes stratégies anti-adrénergiques doivent être envisagées pour réduire le déséquilibre du SNA chez les survivants de cancer pédiatrique. Des options pharmacologiques telles que les bêtabloquants précoces pourraient être envisageables, de même que la stimulation électrique auriculaire anti-adrénergique (Caru & Curnier, 2019b). Néanmoins, les modifications du mode de

vie, telle que la pratique d'activité physique, doivent être prioritaires pour lutter contre les effets à long terme du dysfonctionnement du SNA et de la cardiotoxicité des traitements contre le cancer.

Les professionnels de la santé se devront dans les prochaines années d'augmenter la surveillance des maladies cardiovasculaires dues principalement aux effets cardiotoxiques des traitements contre le cancer. Ils ont dès lors, la responsabilité éthique d'informer les survivants de cancer pédiatrique de leur vulnérabilité aux maladies cardiovasculaires. L'activité physique, qui est un facteur de risque modifiable de maladie cardiovasculaire, doit être promue auprès de ces patients dans l'objectif d'améliorer la qualité des soins et le suivi qui leur est offert.

L'utilisation de la variabilité de la fréquence cardiaque pour étudier le SNA cardiaque des survivants de cancer pédiatrique devrait être considérée par les oncologues et les cardiologues dans une routine clinique pour le suivi des maladies cardiovasculaires. Nos travaux mettent en évidence que dans un contexte clinique, la variabilité de la fréquence cardiaque pourrait être utilisée pour réduire les effets néfastes des traitements contre le cancer dont subissent les survivants. D'autres méthodes non-invasives peuvent également être considérées afin de mesurer la fonction cardiaque chez les survivants de la LLA (Gulen et al., 2007). Parmi celles-ci, l'indice de performance myocardique échocardiographique permettrait d'évaluer la fonction systolique et diastolique combinée des enfants atteints de cancer, ainsi que des survivants de cancer pédiatrique. L'indice de performance myocardique calcule le temps de relaxation isovolumique, ainsi que le temps de contraction isovolumique divisé par le temps d'éjection (Tei, 1995; Tei et al., 1995). Ces stratégies non invasives doivent être prises en considération pour proposer le meilleur suivi possible aux patients atteints de cancer.

## **2. Avancement des connaissances en oncologie pédiatrique : les paramètres psychologiques**

La recherche en oncologie et en oncologie pédiatrique a un seul et même objectif qui est d'améliorer la survie des patients dans les meilleures conditions de vie possibles. La recherche en activité physique, que ce soit en physiologie de l'exercice ou en psychologie a le même but qui est d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer. Ainsi, l'implémentation de l'activité physique en oncologie pédiatrique est un domaine en plein essor et de nombreuses études s'intéressent aux effets de l'activité physique sur plusieurs semaines.

### **2.1. Les effets du diagnostic du cancer en oncologie pédiatrique**

L'activité physique a le potentiel d'améliorer la vie des patients atteints de cancer par une prise en charge sécuritaire, supervisée et adaptée. Elle vient notamment prévenir les déficits à long terme de la condition physique et ses avantages seraient encore plus significatifs dans le cas où elle serait implémentée dès le début des traitements contre le cancer. Malheureusement la réalité dans laquelle vivent ces patients est tout autre. En effet, personne n'est prêt à affronter une maladie telle que le cancer et près d'une personne sur deux ne respecte pas les recommandations en matière d'activité physique (Florin et al., 2007).

Dans notre quatrième étude (*The Impact of Cancer on Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels During the First Weeks Following Cancer Diagnosis in Children*), qui s'est intéressée aux premières semaines suivant le diagnostic de cancer chez l'enfant, une diminution d'environ 40 min par jour d'activité physique modérée à vigoureuse était observée (Caru et al., 2020b). Pour mieux comprendre d'où venait cette diminution brutale du niveau d'activité physique en à peine six semaines, cette étude s'est intéressée aux comportements de l'enfant en matière d'activité physique. À l'aide des mesures de la théorie du comportement planifié, ainsi que de l'estime de soi et de la condition physique perçue il a été possible de montrer l'impact négatif de la maladie sur ces

paramètres psychologiques propres aux enfants atteints de cancer (tout cancer chez l'enfant confondu). Ces observations sont bien attribuables à la maladie puisqu'avant le diagnostic (par mesure rétrospective), les mesures de la théorie du comportement planifié étaient similaires à celles d'enfants en santé. Les normes injonctives de la théorie du comportement planifié expliquent près de 50 % de la variance des niveaux d'activité physique chez les enfants atteints de cancer dans notre étude.

Il apparaît très clairement que le support lié à l'environnement familial est un facteur clé qui doit être pris en compte dans n'importe quel programme d'activité physique en oncologie pédiatrique. Ceci est renforcé par le fait que selon le cadre théorique de la théorie du comportement planifié, l'absence de conditions favorables (c.-à-d., familiale, environnementale, sociale, économique) malgré la présence d'une forte intention, a pour conséquence de diminuer la possibilité que le comportement soit approuvé par le patient (Godin, 2002). À la lumière de ces résultats il a paru essentiel, dans le cadre de cette thèse, de proposer un programme d'activité physique qui s'appuyait sur nos perspectives et conclusions (Caru et al., 2020a).

## **2.2. L'implémentation d'un programme d'activité physique auprès d'enfants atteints de cancer**

De façon générale, la théorie du comportement planifié est un modèle utile pour guider les interventions qui favorisent l'activité physique après le diagnostic du cancer. Selon, Matos and Winsley (2007), les enfants ne sont pas de « mini adultes » et en ce sens, les connaissances que l'on a des adultes atteints de cancer ne peuvent pas être appliquées au domaine de l'oncologie pédiatrique. L'importance d'étudier les mesures de la théorie du comportement planifié, de la condition physique perçue et de l'estime de soi est que l'on obtient des mesures propres aux enfants atteints de cancer. Notre quatrième article a contribué à documenter les effets du cancer dès les premières semaines suivant le diagnostic,

en plus de fournir des pistes de solutions viables pour les chercheurs et les cliniciens (Caru et al., 2020b). Notre cinquième article (*How a Supervised Physical Activity Program in Oncology Ameliorates Children's Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels*) venait documenter les effets d'un programme d'activité physique sur les paramètres psychologiques (c.-à-d., théorie du comportement planifié, estime de soi et condition physique perçue) et physiologiques (c.-à-d., niveaux d'activité physique d'intensité modérée à élevée) d'enfants atteints de cancer (Caru et al., 2020a). Ce programme s'appuyait sur les résultats de notre précédente étude pour offrir la meilleure prise en charge possible aux patients (Caru et al., 2020b).

Notre programme d'activité physique commençait entre six et huit semaines après le diagnostic de cancer et proposait aux enfants deux séances d'activité physique à intensité modérée par semaine pendant 6 semaines. Cette approche, basée sur l'étude VIE (*Valorization, Implication and Education study*) (Caru et al., 2019), plaçait le support familial comme un aspect essentiel dans le succès de ce programme d'activité physique afin de répondre aux perspectives cliniques de notre précédente recherche (Caru et al., 2020b). Ainsi, six semaines d'activité physique supervisées ont permis d'améliorer de façon significative les paramètres psychologiques étudiés et les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à élevée (Caru et al., 2020a). Les résultats montrent une augmentation d'environ 14 min par jour d'activité physique modérée à vigoureuse, en plus de mettre en évidence un effet positif du programme d'activité physique sur les mesures de la théorie du comportement planifié durant les traitements. La participation de la famille a été un aspect déterminant dans la réussite du programme où les normes injonctives expliquent près de 35 % de la variance des niveaux d'activité physique. Il semble donc important et essentiel que tous les futurs programmes d'activité physique prennent en considération la participation de la famille et l'entourage du patient.

### **3. Considération du sexe et du genre dans l'implémentation des programmes d'activité physique en oncologie pédiatrique**

Cette thèse a d'une part la responsabilité d'alerter les cliniciens sur le besoin réel et pressant de fournir aux enfants atteints de cancer un support en activité physique dès leur diagnostic et d'autre part de mettre en avant l'importance de considérer le sexe et le genre dans les futurs programmes d'activité physique en oncologie pédiatrique. En effet, les travaux inclus dans cette thèse mettent en évidence les effets indésirables du cancer et des traitements sur la santé des patients et des survivants de cancer pédiatrique, en plus, de montrer que les femmes sont plus touchées que les hommes à long terme. Ainsi, les survivantes courent un risque plus élevé que les survivants de souffrir d'une altération de leur forme cardiorespiratoire plusieurs années après la fin de leur traitement.

#### **3.1. La distinction entre le sexe et le genre en oncologie**

La distinction entre le sexe (c.-à-d., paramètres biologiques) et le genre (c.-à-d., socioculturel et comportemental) n'est pas toujours prise en considération dans les domaines de l'activité physique et de l'oncologie pédiatrique, son importance pour les soins du patient est pourtant conséquente. L'une de nos récentes études a montré que les femmes survivantes étaient plus exposées que les hommes à une faible condition cardiorespiratoire (Caru, Samoilenko, et al., 2019). De plus, le déconditionnement physique des femmes survivantes, représenté par une faible condition cardiorespiratoire mesurée lors d'un test d'effort physique, semble augmenter avec l'âge (Braam et al., 2016; Caru et al., 2019). Ceci est d'autant plus préoccupant que pour un niveau d'activité physique modéré à vigoureux équivalent sur le plan clinique, la condition cardiorespiratoire est nettement plus faible chez les femmes survivantes que chez les femmes en bonne santé (Caru et al., 2019). La nécessité de mieux comprendre le déconditionnement physique des survivantes est un aspect essentiel de la recherche en activité physique et en oncologie pédiatrique. De plus, dans le cadre de notre approche, le sexe et le genre devront être considérés dans de futures



études afin de proposer tant aux hommes qu'aux femmes des prises en charge en activité physique qui leur sont adaptées (Caru & Curnier, 2020) (**Annexe 3**).

En raison du fait que la condition cardiorespiratoire des survivantes est affectée pendant de nombreuses années après la fin des traitements (Lipshultz et al., 1991), les sections suivantes visent à discuter des différents aspects qui peuvent expliquer nos observations en tenant compte du sexe et du genre.

### **3.2. L'accessibilité de l'activité physique aux survivantes**

La condition cardiorespiratoire des survivantes ne doit pas être négligée dans le suivi des patients atteints de cancer. Cela est d'autant plus important si l'on considère qu'une bonne condition cardiorespiratoire est une composante essentielle des soins pour les survivantes de cancer (Courneya, 2003; Spence et al., 2010). Une récente revue systématique publiée par Clarke et al. (2019) montre des lacunes dans la compréhension du cancer chez les adolescents et les jeunes adultes LGBTI. Cette revue de la littérature discute notamment des disparités uniques en matière d'accès aux soins de santé dans cette population (Clarke, Lewin, Lazarakis, & Thompson, 2019). Il apparaît que des disparités similaires existent en oncologie pédiatrique d'un point de vue de la pratique d'activité physique.

Dans le domaine de l'activité physique et de l'oncologie, il est clairement démontré que ce sont les femmes qui souffrent de disparités dans l'accès à l'activité physique. À titre d'exemple, il a été constaté dans la population générale que les jeunes femmes canadiennes sont systématiquement moins actives que les garçons (Currie, 2008). Les filles se heurtent à des obstacles (obstacles intra personnels, sociaux et environnementaux) ne leur permettant pas de maintenir un bon niveau d'activité physique, en particulier à l'adolescence (Yungblut, Schinke, & McGannon, 2012). Ceci est particulièrement renforcé par l'environnement familial où les parents surprotègent leurs enfants (Thornton, 1997). Cela a pour conséquence que les parents s'abstiennent d'encourager leurs enfants à être

physiquement actifs au cours de leurs traitements contre le cancer, en particulier chez les femmes. En effet, il a été démontré que pour les parents, il est plus acceptable pour une fille d'adopter un mode de vie sédentaire après un cancer que pour un garçon (Matthys et al., 1993). Combinée au manque de connaissances sur l'importance de l'activité physique en oncologie pédiatrique, la surprotection peut avoir des conséquences néfastes pour les enfants atteints de cancer. De plus, associée à l'anxiété et à l'isolement social des enfants atteints de cancer, la surprotection peut augmenter l'exposition à l'inactivité physique, entraînant une réduction de leur autonomie et de leur forme cardiorespiratoire. En ce sens, l'environnement familial augmente l'exposition des femmes à une faible condition cardiorespiratoire pendant et après leur traitement contre le cancer.

### **3.3. Les prédispositions génétiques des survivantes à une faible condition cardiorespiratoire**

Au fil des années, de nombreuses études ont exposé les facteurs environnementaux comme l'une des principales explications du déconditionnement physique des survivants de cancer pédiatrique. Tout comme pour les effets néfastes des traitements contre le cancer à long terme, il semblerait que cela ne réponde qu'en partie au déconditionnement physique dont souffrent les survivantes. Très récemment, nos travaux ont proposé l'hypothèse selon laquelle les facteurs génétiques pourraient eux aussi participer au déconditionnement physique des patients atteints de cancer. En effet, plusieurs études rapportent que dans la population générale (comme cela a été décrit dans la revue de littérature de cette thèse), les facteurs génétiques peuvent être associés à la condition cardiorespiratoire (Bray et al., 2009; Sarzynski et al., 2016; Williams et al., 2017). Ainsi, les survivants de cancer pédiatrique et plus particulièrement les survivantes, semblent avoir développé au cours de leur cancer des associations génétiques entre leurs gènes de l'aptitude à l'entraînement physique et leur condition cardiorespiratoire.

Nos travaux ont mis en évidence des prédispositions génétiques à un faible niveau de condition cardiorespiratoire chez les survivants de la LLA et surtout chez les survivantes (Caru et al., 2019). En effet, plusieurs années après la fin de leur traitement contre le cancer, les survivantes semblent avoir développé des associations génétiques entre leurs gènes de l'aptitude à l'entraînement physique et leur faible condition cardiorespiratoire. Ces gènes jouent notamment un rôle important dans le fonctionnement de leurs muscles squelettiques et cardiaque, ainsi que dans le développement et la régénération musculaire (Caru et al., 2019). Ces résultats suggèrent une adaptation des survivantes dans leur aptitude à l'entraînement physique due à leur faible condition cardiorespiratoire. Tout cela dans le but de contrer les effets néfastes des traitements à long terme. Ces résultats novateurs sont cohérents avec ceux de la littérature existante qui rapportaient des variations génétiques chez les personnes en santé dans leur capacité à améliorer leur condition cardiorespiratoire (Chomistek, Chasman, Cook, Rimm, & Lee, 2013) et leur profil cardiaque (Bouchard et al., 2012).

Chez les survivants de la LLA, des associations génétiques entre les déficits de la fonction du muscle squelettique et les gènes impliqués dans le métabolisme musculaire et osseux ont également été rapportées (Nadeau et al., 2019). Ces résultats ont une influence importante sur la capacité des survivantes à améliorer leur condition cardiorespiratoire, en particulier chez celles qui ont reçu des doses élevées de doxorubicine pendant leur traitement (Caru et al., 2019).

Au meilleur de nos connaissances, toutes les études d'associations génétiques chez les survivants de la LLA ont rapporté que les survivantes et survivants exposés à de fortes doses de traitements contre le cancer (c.-à-d., anthracyclines, doxorubicine) étaient les plus touchés par une faible condition cardiorespiratoire ou par une fonction affaiblie des muscles squelettiques (Caru et al., 2019; Nadeau et al., 2019). Ces effets néfastes à long terme sont renforcés par les médicaments anticancéreux qui peuvent induire une altération de la fonction cardiaque (Senkus & Jassem, 2011) et modifier l'expression des gènes

(Gniazdowski, Denny, Nelson, & Czyz, 2005). Dans ce cas de figure, on fait alors référence à l'épigénétique. En effet, il semblerait que les traitements contre le cancer qui interagissent avec l'ADN sont capables d'affecter les préférences de l'ADN à interagir avec les facteurs de transcription, par liaison réversible ou formation de liaisons covalentes (Gniazdowski et al., 2005). Ces découvertes récentes et prometteuses semblent être les pièces manquantes pour mieux comprendre le déconditionnement physique des survivantes de cancer pédiatrique. Ces études prouvent le besoin de renforcer l'activité physique dans cette population spécifiquement.

### **3.4. L'activité physique en oncologie pédiatrique doit être renforcée chez les survivantes**

Il semble bien établi que l'activité physique joue un rôle dans le processus de soins des femmes atteintes de cancer. Cependant, les résultats sont sans appels. Les femmes atteintes de cancer et celles qui en survivent ne sont pas égales aux hommes en ce qui a trait à leur condition cardiorespiratoire (Caru et al., 2019). En ce sens, il existe des disparités génétiques, épidémiologiques et socioculturelles qui ont été discutées dans cette thèse. Ces disparités ont pour conséquence de rendre l'activité physique moins accessible aux survivantes et d'altérer leur réponse à cette pratique (Caru et al., 2019). Les effets néfastes des traitements peuvent également répondre à ces disparités puisque les femmes atteintes de cancer semblent être plus exposées à la nocivité des traitements contre le cancer que les hommes.

La cardiotoxicité des traitements contre le cancer est l'un des problèmes les plus couramment rencontrés chez les survivants de cancer pédiatrique (Lipshultz et al., 2013). Plusieurs années après la fin de leur traitement, les survivants souffrent d'une altération bien marquée de leur système cardiaque (Tilemann, Heckmann, Katus, Lehmann, & Muller, 2018), ainsi que d'un dysfonctionnement de leur SNA cardiaque (Caru et al., 2019). Les survivantes sont quatre fois plus à

risque que les survivantes de développer une insuffisance cardiaque à long terme induite par la prise d'anthracycline pendant leur maladie (Green et al., 2001; Harake, Franco, Henkel, Miller, & Lipshultz, 2012). Ainsi, il apparaît qu'elles peuvent souffrir, plusieurs années après la fin de leur traitement, d'une légère détérioration de leur fraction d'éjection du ventricule gauche (Caru et al., 2019). Ceci est renforcé par le fait que la contractilité du ventricule gauche est plus atteinte chez les survivantes que chez les survivants (Lipshultz et al., 1995).

Les survivantes représentent une population de patients à risque de développer des maladies cardiovasculaires à long terme, telles que l'insuffisance cardiaque congestive (Faber et al., 2018). Cela pourrait suggérer que les survivantes souffrent d'un remodelage inapproprié du myocarde et d'une détérioration de la fonction cardiaque (Floras & Ponikowski, 2015) qui pourraient limiter le développement de leur condition cardiorespiratoire. L'activité physique constitue pour elles une stratégie efficace pour éviter le développement d'une insuffisance cardiaque chronique (Hsu, Hsieh, Hsiao, & Chien, 2015; Ricca-Mallada et al., 2017) et un espoir de retrouver une bonne condition cardiorespiratoire. Cependant, il incombe aux professionnels de la santé (et aux parents d'enfants atteints de cancer) de prendre en compte l'importance de l'activité physique dans la prise en charge des patients en oncologie pédiatrique.

### **3.5. La responsabilité des professionnels de la santé dans la promotion de l'activité physique auprès des survivantes**

À cet égard, les professionnels de la santé ont un rôle important à jouer dans la promotion de l'activité physique en oncologie pédiatrique. Ils doivent encourager leurs patients à pratiquer une activité physique régulière.

La relation entre l'oncologue et son patient occupe une place prépondérante dans le processus de soins. De plus, il apparaît essentiel de promouvoir l'activité physique comme composante principale d'un mode de vie actif (Hardcastle & Cohen, 2017). À la lumière de ces résultats, les femmes atteintes de cancer méritent de recevoir un support tout aussi pertinent que celui reçu par les hommes en matière d'activité physique. Cette démarche a pour but de contribuer à l'amélioration et l'augmentation de leur condition cardiorespiratoire qui est fortement réduite. Cependant, il faut faire preuve de vigilance dans ce processus, car il se peut que les oncologues, à l'image des cardiologues (Witvrouwen, van Craenenbroeck, Abreu, Moholdt, & Krankel, 2019), conseillent plus aux hommes qu'aux femmes de faire de l'activité physique sur une base régulière.

C'est dans une démarche où l'on considère le sexe et le genre que ce travail s'articule. En effet, la prise en charge des patients atteints de cancer ou des survivants de cancer pédiatrique devrait toujours être la même pour le bien du patient, peu importe son sexe ou son genre. La promotion de l'activité physique doit être encouragée par le biais du système de soins avec la participation des oncologues et des professionnels de la santé. L'approche basée sur les faits scientifiques est essentielle pour aider les femmes à améliorer leur condition cardiorespiratoire par l'intermédiaire de l'activité physique. En tant que professionnels de la santé, nous devons nous concentrer sur ces aspects.

## **4. Perspectives cliniques en oncologie pédiatrique**

L'activité physique en oncologie pédiatrique a été démontrée tout au long de cette thèse comme étant une stratégie efficace dans l'objectif de réduire les effets néfastes à long terme des traitements, ainsi qu'étant une stratégie sécuritaire pour les enfants atteints de cancer. Au fil des années, l'être humain s'est de plus en plus sédentarisé n'étant plus préparé à vivre un mode de vie actif se rapprochant de la norme. La dépense énergétique des hommes et des femmes au XXI<sup>e</sup> siècle correspond à seulement 38 % de ce que nos ancêtres paléolithiques dépensaient (Booth et al., 2002; Stocchi, De Feo, & Hood, 2007).

### **4.1. Démontrer les bienfaits de l'activité physique à court terme**

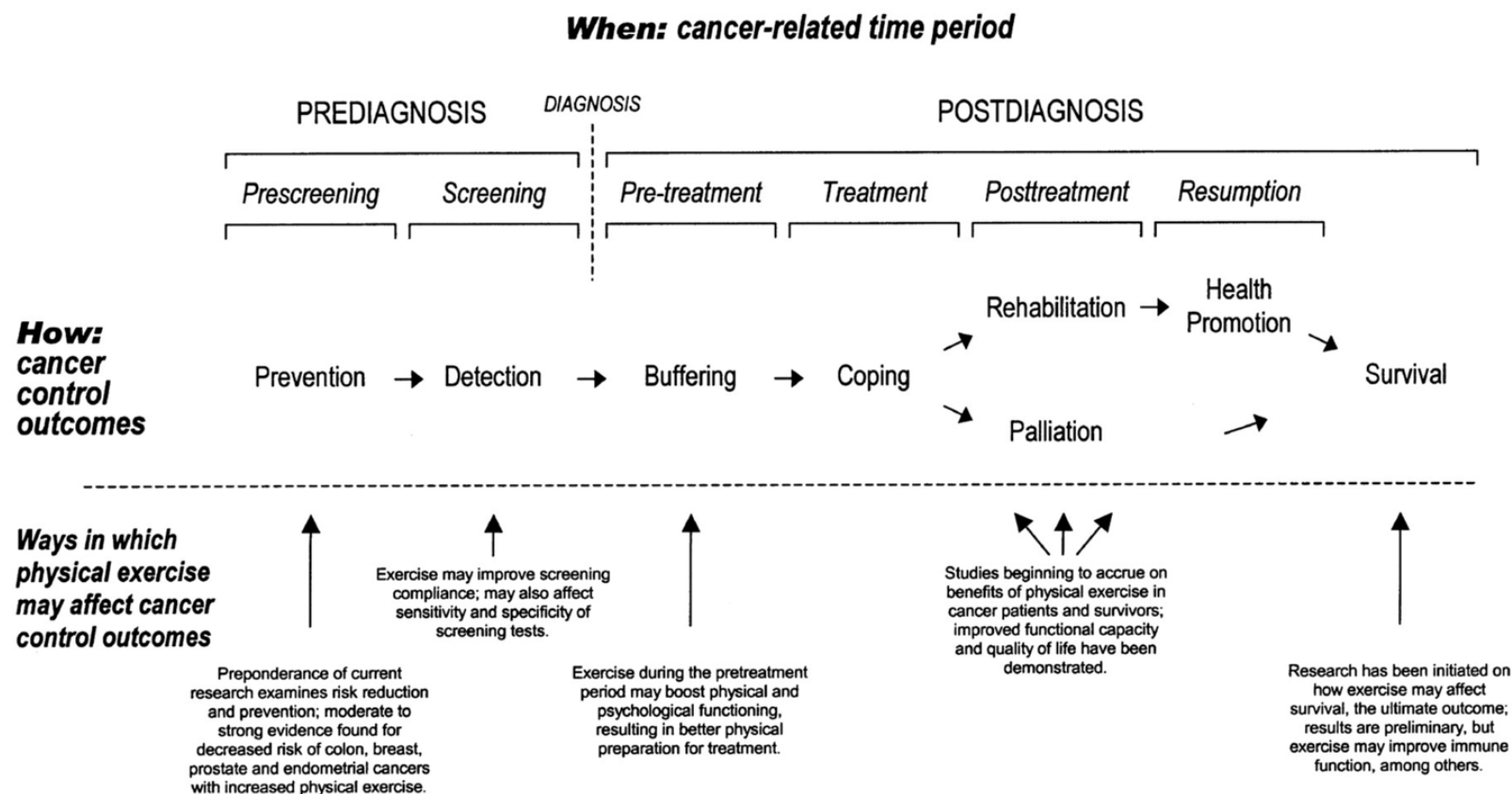
La lutte contre le cancer est un enjeu de tous les instants obligeant la recherche clinique et fondamentale à améliorer leurs interventions. L'importance de démontrer les bienfaits de l'activité physique sur le cancer est essentielle dans une démarche de santé et permet d'apporter de nouvelles connaissances aux patients atteints de cancer pédiatrique et aux survivants. Faire prendre conscience à chacun des bénéfices de l'activité physique permettrait de démystifier l'intérêt de développer des programmes d'activité physique dans les hôpitaux pour enfants et ouvrirait de nombreuses perspectives pour améliorer la santé de ces derniers. Ainsi, l'apparition d'une maladie et plus précisément de cancer ne doit pas être considérée comme un simple problème d'ordre biologique et pathogène. Elle doit être considérée dans son ensemble par tous les professionnels de la santé, que ce soit au niveau des paramètres physiologiques ou psychologiques.

Un enfant peut être actif dans différentes situations, allant des activités sportives compétitives (c.-à-d., clubs de sport) aux activités sportives non compétitives (c.-à-d., transport actif : bicyclette, marche, jeux actifs durant la récréation à l'école), lui permettant de maintenir et d'améliorer son niveau de condition physique. Il est recommandé de favoriser les activités sportives collectives qui permettent de stimuler plus fortement le développement du plaisir

et de la cohésion sociale chez les enfants. Ce sont des facteurs essentiels dans l'amélioration de la condition physique et dans l'adhésion régulière à une activité physique (Elbe et al., 2016).

Les principaux acteurs de ce mouvement peuvent être les oncologues. En effet, le lien qui existe entre l'oncologue et son patient occupe une place centrale dans le processus de soins. Pour de nombreux patients, l'oncologue fait figure d'autorité, lui permettant d'être dans une position unique (Hardcastle & Cohen, 2017). De ce fait, la promotion de l'activité physique doit obligatoirement passer par l'oncologue qui peut venir faciliter l'accès aux meilleures prises en charge non pharmacologiques. De nouvelles stratégies innovantes sont nécessaires pour accroître l'intérêt des populations atteintes de cancer à l'échelle mondiale. Le projet VIE (*Valorization, Implication and Education study*) (Caru et al., 2019), dont font partie les deux derniers travaux présentés dans cette thèse, est un excellent exemple d'application des connaissances scientifiques au terrain. C'est un premier pas dans un long processus présenté dans la **Figure 41** dont les effets de l'activité physique restent à être étudiés pendant chacune des six périodes distinctes du cancer (Courneya & Friedenreich, 2001).



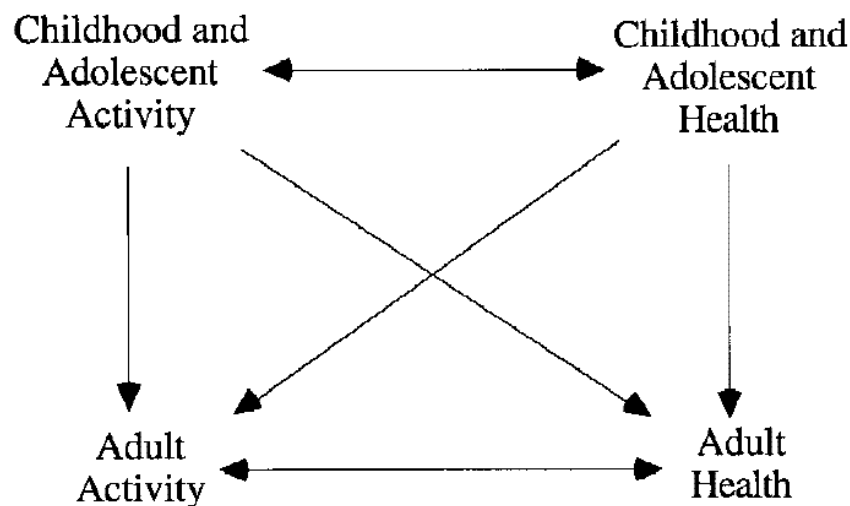


**Figure 41. Framework Physical Exercise Across the Cancer Experience**

Source: Reproduit avec la permission de Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*, 132(11), 3456S-3464S adapté de Courneya, K. S., & Friedenreich, C. M. (2001). Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med*, 23(4), 263-272. Droit d'auteur à *Oxford University Press*.

## 4.2. Démontrer les bienfaits de l'activité physique à long terme

La lutte contre le cancer est un enjeu de santé publique à long terme dans lequel s'inscrit l'activité physique des enfants atteints de cancer, ainsi que des survivants de cancer pédiatrique. À long terme, il est essentiel de pratiquer une activité physique régulière dès le plus jeune âge, et ce, même avant l'apparition du cancer. C'est ce que l'on appelle plus communément la prévention primaire. En effet, les enfants ont besoin de plus d'activité physique quotidienne que les adultes pour s'assurer d'un développement optimal. C'est durant l'enfance que les adaptations chroniques liées à l'entraînement se veulent être plus efficaces et bénéfiques à long terme (**Figure 42**) (Ford et al., 2011; Malina, 2001).



**Figure 42. Relations potentielles entre l'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence, ainsi que l'activité physique et la santé pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte**

Source: Reproduit avec la permission de Malina, R. M. (2001). Physical activity and fitness: pathways from childhood to adulthood. *American Journal of Human Biology*, 13(2), 162-172 d'après l'étude de Blair, S. N., Clark, D. G., Cureton, K. J., & Powell, K. E. (1989). Exercise and fitness in childhood: implications for lifetime of health. In: Gisolfi CV, Lamb DR, editors. *Perspectives in exercise science and sports medicine*. Vol. 2: Youth, exercise, and sport. Indianapolis: Benchmark. p. 401-422. Droit d'auteur à *John Wiley and Sons*.

### 4.3. Renforcer la pratique d'activité physique en oncologie pédiatrique

Les preuves scientifiques liées aux bienfaits de l'activité physique en oncologie pédiatrique ont été discutées tout au long de cette thèse. En ce sens, il sera important dans les prochaines années de renforcer la pratique régulière d'activité physique auprès des enfants atteints de cancer. En effet, l'activité physique régulière, notamment l'activité physique aérobie, constitue une excellente solution pour atténuer les effets néfastes des traitements à court, moyen et long terme (Huang & Ness, 2011). Ces bienfaits au niveau des paramètres physiologiques et psychologiques favorisent le rétablissement des patients atteints de cancer et des survivants de cancer pédiatrique (Jarvela et al., 2010; Pedersen & Saltin, 2006; San Juan et al., 2011; Soares-Miranda et al., 2013). Par une prise en charge adaptée par des professionnels de la santé en activité physique (c.-à-d., kinésologues, physiologistes de l'exercice, physiothérapeutes), les enfants atteints de cancer et les survivants de cancer pédiatrique seront en mesure de pratiquer une activité physique régulière et sécuritaire (Baumann et al., 2013; Huang & Ness, 2011; San Juan et al., 2011; Soares-Miranda et al., 2013). Cette démarche a pour objectif de contrer le repos excessif, le manque d'activité physique et surtout le déconditionnement physique dont souffrent ces patients (Dimeo, 2000).

Finalement, les travaux de cette thèse montrent que l'activité physique peut venir en aide aux patients de cancer pédiatrique, en plus d'être un élément central dans leur processus de survie à long terme. Dans une perspective clinique à long terme, l'objectif thérapeutique sera de minimiser les effets secondaires des traitements tout en améliorant la qualité de vie des patients. Ainsi, la coordination des soins avec les professionnels de la santé sera l'enjeu des prochaines années. À juste titre, la formation de ces derniers aux bienfaits de l'activité physique permettra une meilleure application des recommandations. À l'image de ses homologues, l'ACSM propose ainsi le programme « *Moving Through Cancer* » pour favoriser l'adhésion des patients et des professionnels de la santé aux nouvelles recommandations (Schmitz et al., 2019).

## 5. Conclusion

Cette thèse présente dans son ensemble cinq travaux qui apportent des réponses aux patients atteints ou ayant été atteints de cancer pédiatrique tant au niveau de leurs paramètres physiologiques que de leurs paramètres psychologiques. Sur le plan physiologique, nos études confirment que les survivants de cancer pédiatrique (de la LLA) souffrent d'un déconditionnement sévère plusieurs années après la fin de leur traitement. L'aspect novateur de ces travaux est que des réponses concrètes sont proposées aux patients. La réduction de la condition cardiorespiratoire due aux traitements de la LLA ou aux autres facteurs environnementaux n'est plus la seule réponse que l'on doit apporter à ces patients. Les facteurs génétiques et épigénétiques ont une très forte responsabilité qui devra être prise en considération dans de futures études. Au même titre que le risque des survivants d'être exposé à l'insuffisance cardiaque précoce.

L'implémentation de l'activité physique en oncologie pédiatrique semble être une réponse appropriée à tous ces maux dont souffrent les patients et les survivants. La participation de la famille et de la fraternité dans ce processus sera tout aussi importante que la participation des professionnels de la santé, des cliniciens et surtout des oncologues. La voie est toute tracée pour aider les patients à retrouver une bonne qualité de vie, ainsi qu'une bonne capacité fonctionnelle à long terme. Les retombées de cette thèse sont cliniquement importantes en oncologie pédiatrique et pourront être considérées par tous les chercheurs qui souhaitent implémenter l'activité physique en oncologie pédiatrique. Les effets de l'activité physique sur les paramètres physiologiques et psychologiques n'ont pas encore livré tous leurs secrets. De même que de nombreux mécanismes biologiques restent à explorer comme le démontrent de récentes études qui s'intéressent aux possibles effets de l'activité physique sur la biodisponibilité des traitements contre le cancer (Caru & Curnier, 2019a; Schrijvers, 2003).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Agarwal, R. P., & Maroko-Afek, A. (2018). Yoga into Cancer Care: A Review of the Evidence-based Research. *Int J Yoga*, 11(1), 3-29. doi:10.4103/ijoy.IJOY\_42\_17
- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., & Mock, V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*, 362(9384), 640-650. doi:10.1016/s0140-6736(03)14186-4
- Ahn, S., & Fedewa, A. L. (2011). A meta-analysis of the relationship between children's physical activity and mental health. *J Pediatr Psychol*, 36(4), 385-397. doi:10.1093/jpepsy/jsq107
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., . . . Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9 Suppl), S498-504.
- Ajzen, I. (1985). From intentions to actions: A theory of planned behavior. In *Action control* (pp. 11-39): Springer.
- Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*, 50(2), 179-211.
- Ajzen, I., & Albarracín, D. (2007). Chapter 1. Predicting and Changing Behavior: A Reasoned Action Approach. In I. Ajzen, D. Albarracín, & R. Hornik (Eds.), *Prediction and Change of Health Behaviour, Applying the Reasoned Action Approach*. . New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Ajzen, I., & Fishbein, M. (2005). The influence of attitudes on behavior. In D. Albarracín, B. Johnson, & M. Zanna (Eds.), *The handbook of attitudes* (pp. 173-221). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213(4504), 220-222.
- Allen, J. (2003). Social motivation in youth sport. *Journal of sport and exercise psychology*, 25(4), 551-567.
- American College of Sports Medicine. (2013). *ACSM's health-related physical fitness assessment manual*: Lippincott Williams & Wilkins.

- Ammitzboll, G., Sogaard, K., Karlsen, R. V., Tjonneland, A., Johansen, C., Frederiksen, K., & Bidstrup, P. (2016). Physical activity and survival in breast cancer. *Eur J Cancer*, *66*, 67-74. doi:10.1016/j.ejca.2016.07.010
- Andersen, L. B., Harro, M., Sardinha, L. B., Froberg, K., Ekelund, U., Brage, S., & Anderssen, S. A. (2006). Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*, *368*(9532), 299-304. doi:10.1016/s0140-6736(06)69075-2
- Anderson, L., Oldridge, N., Thompson, D. R., Zwisler, A. D., Rees, K., Martin, N., & Taylor, R. S. (2016). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, *67*(1), 1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044
- Ashcraft, K. A., Peace, R. M., Betof, A. S., Dewhirst, M. W., & Jones, L. W. (2016). Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Research*, *76*(14), 4032-4050. doi:10.1158/0008-5472.Can-16-0887
- Aznar, S., Webster, A. L., San Juan, A. F., Chamorro-Vina, C., Mate-Munoz, J. L., Moral, S., . . . Madero, L. (2006). Physical activity during treatment in children with leukemia: a pilot study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *31*(4), 407-413.
- Baade, P. D., Youlden, D. R., Valery, P. C., Hassall, T., Ward, L., Green, A. C., & Aitken, J. F. (2010a). Population-based survival estimates for childhood cancer in Australia during the period 1997-2006. *Br J Cancer*, *103*(11), 1663-1670. doi:10.1038/sj.bjc.6605985
- Baade, P. D., Youlden, D. R., Valery, P. C., Hassall, T., Ward, L., Green, A. C., & Aitken, J. F. (2010b). Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer*, *102*(3), 620-626. doi:10.1038/sj.bjc.6605503
- Baggott, C., Dodd, M., Kennedy, C., Marina, N., Matthay, K. K., Cooper, B. A., & Miaskowski, C. (2010). Changes in children's reports of symptom occurrence and severity during a course of myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, *27*(6), 307-315.

- Balke, B., & Ware, R. W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *United States Armed Forces Medical Journal*, 10(6), 675-688.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84(2), 191.
- Bandura, A. (1982). Self-efficacy mechanism in human agency. *American psychologist*, 37(2), 122.
- Bao, P. P., Zheng, Y., Wang, C. F., Gu, K., Jin, F., & Lu, W. (2009). Time trends and characteristics of childhood cancer among children age 0-14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer*, 53(1), 13-16. doi:10.1002/pbc.21939
- Barbaric, M., Brooks, E., Moore, L., & Cheifetz, O. (2010). Effects of physical activity on cancer survival: a systematic review. *Physiother Can*, 62(1), 25-34. doi:10.3138/physio.62.1.25
- Barnard, R., Aronson, W., Tymchuk, C., & Ngo, T. (2002). Prostate cancer: another aspect of the insulin - resistance syndrome? *Obesity reviews*, 3(4), 303-308.
- Barsevick, A. M., Irwin, M. R., Hinds, P., Miller, A., Berger, A., Jacobsen, P., . . . O'Mara, A. (2013). Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(19), 1432-1440.
- Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2006). Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem*, 75, 19-37. doi:10.1146/annurev.biochem.75.103004.142622
- Battaglini, C. L., Hackney, A. C., Garcia, R., Groff, D., Evans, E., & Shea, T. (2009). The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integr Cancer Ther*, 8(2), 130-138. doi:10.1177/1534735409334266
- Baumann, F. T., Bloch, W., & Beulertz, J. (2013). Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research*, 74(4), 366-374. doi:10.1038/pr.2013.123



- Bennett, J. A., Lyons, K. S., Winters-Stone, K., Nail, L. M., & Scherer, J. (2007). Motivational interviewing to increase physical activity in long-term cancer survivors: a randomized controlled trial. *Nurs Res*, *56*(1), 18-27.
- Bénony, H. (2001). Mesure de la qualité de vie. *Ann Réadaptation Méd Phys*, *44*(1), 72-84.
- Berger, C., Casagrande, L., Pichot, V., Trombert-Paviot, B., Faure-Conte, C., Freycon, C., . . . Patural, H. (2018). Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. doi:10.1089/jayao.2018.0021
- Bigley, A. B., & Simpson, R. J. (2015). NK cells and exercise: implications for cancer immunotherapy and survivorship. *Discov Med*, *19*(107), 433-445.
- Birch, J. M., & Marsden, H. B. (1987). A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer*, *40*(5), 620-624.
- Blanchard, C. M., Courneya, K. S., Rodgers, W. M., & Murnaghan, D. M. (2002). Determinants of exercise intention and behavior in survivors of breast and prostate cancer: an application of the theory of planned behavior. *Cancer Nursing*, *25*(2), 88-95.
- Bloom, M. W., Hamo, C. E., Cardinale, D., Ky, B., Nohria, A., Baer, L., . . . Butler, J. (2016). Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation. Heart failure*, *9*(1), e002661-e002661. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661
- Bluth, M. H., Thomas, R., Cohen, C., Bluth, A. C., & Goldberg, E. (2016). Martial arts intervention decreases pain scores in children with malignancy. *Pediatric Health Med Ther*, *7*, 79-87. doi:10.2147/phmt.s104021
- Boomsma, D. I., de Geus, E. J., Vink, J. M., Stubbe, J. H., Distel, M. A., Hottenga, J. J., . . . Willemsen, G. (2006). Netherlands Twin Register: from twins to twin families. *Twin Res Hum Genet*, *9*(6), 849-857. doi:10.1375/183242706779462426

- Booth, F. W., Chakravarthy, M. V., & Spangenburg, E. E. (2002). Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol*, *543*(2), 399-411.
- Booth, F. W., & Vyas, D. (2001). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Exerc*, *33*(6), 868. doi:10.1097/00005768-200106000-00002
- Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Gagnon, J., . . . Rao, D. C. (1999). Familial aggregation of VO<sub>2</sub>max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985), *87*(3), 1003-1008.
- Bouchard, C., Blair, S. N., Church, T. S., Earnest, C. P., Hagberg, J. M., Hakkinen, K., . . . Rankinen, T. (2012). Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PloS One*, *7*(5), e37887. doi:10.1371/journal.pone.0037887
- Boule, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, *286*(10), 1218-1227.
- Boveri, T. (1914). Zur frage der entwicklung maligner tumoren. *Jena, Germany: Gustav Fischer-Verlag*.
- Bower, J. E. (2019). The role of neuro - immune interactions in cancer - related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer*, *125*(3), 353-364.
- Braam, K. I., van der Torre, P., Takken, T., Veening, M. A., van Dulmen-den Broeder, E., & Kaspers, G. J. (2013). Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd008796. doi:10.1002/14651858.CD008796.pub2
- Braam, K. I., van Dijk-Lokkart, E. M., Kaspers, G. J. L., Takken, T., Huisman, J., Bierings, M. B., . . . Veening, M. A. (2016). Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Support Care Cancer*, *24*(5), 2259-2268. doi:10.1007/s00520-015-2993-1

- Braam, K. I., van Dijk-Lokkart, E. M., Kaspers, G. J. L., Takken, T., Huisman, J., Buffart, L. M., . . . van Dulmen-den Broeder, E. (2018). Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, *18*(1), 1289. doi:10.1186/s12885-018-5181-0
- Bracken, B. A. (1992). *Multidimensional self concept scale*. Austin, Texas: Pro-ed.
- Braith, R. W., & Stewart, K. J. (2006). Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, *113*(22), 2642-2650. doi:10.1161/circulationaha.105.584060
- Bray, F., Ren, J. S., Masuyer, E., & Ferlay, J. (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*, *132*(5), 1133-1145.
- Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Rankinen, T., Roth, S. M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(1), 35-73.
- Brédart, A., & Dolbeault, S. (2005). Évaluation de la qualité de vie en oncologie: I—Définitions et objectifs. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*, *4*(1), 7-12.
- Brook, R. H., Ware, J. E., Jr., Davies-Avery, A., Stewart, A. L., Donald, C. A., Rogers, W. H., . . . Johnston, S. A. (1979). Overview of adult health measures fielded in Rand's health insurance study. *Med Care*, *17*(7 Suppl), iii-x, 1-131.
- Brooks, G. A., Fahey, T. D., & White, T. P. (1996). *Exercise physiology: Human bioenergetics and its applications*: Mayfield publishing company.
- Brown, B. M., Peiffer, J. J., & Martins, R. N. (2013). Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? *Mol Psychiatry*, *18*(8), 864-874. doi:10.1038/mp.2012.162
- Brown, H. E., Pearson, N., Braithwaite, R. E., Brown, W. J., & Biddle, S. J. (2013). Physical activity interventions and depression in children and adolescents :

- a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 43(3), 195-206. doi:10.1007/s40279-012-0015-8
- Brown, J. C., Winters - Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. J. C. P. (2012). Cancer, physical activity, and exercise. 2(4), 2775-2809.
- Bunevicius, A. (2017). Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 15. doi:10.1186/s12955-017-0665-1
- Burnham, T. R., & Wilcox, A. (2002). Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(12), 1863-1867. doi:10.1097/00005768-200212000-00001
- Cai, G., Cole, S. A., Butte, N., Bacino, C., Diego, V., Tan, K., . . . Comuzzie, A. G. (2006). A quantitative trait locus on chromosome 18q for physical activity and dietary intake in Hispanic children. *Obesity (Silver Spring)*, 14(9), 1596-1604. doi:10.1038/oby.2006.184
- Campbell, A., Mutrie, N., White, F., McGuire, F., & Kearney, N. (2005). A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs*, 9(1), 56-63. doi:10.1016/j.ejon.2004.03.007
- Campbell, K. L., & McTiernan, A. (2007). Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *J Nutr*, 137(1 Suppl), 161s-169s.
- Campbell, K. L., Neil, S. E., & Winters-Stone, K. M. (2012). Review of exercise studies in breast cancer survivors: attention to principles of exercise training. *Br J Sports Med*, 46(13), 909-916. doi:10.1136/bjism.2010.082719  
10.1136/bjsports-2010-082719
- Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., . . . Schmitz, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2375-2390. doi:10.1249/MSS.0000000000002116

- Canadian Cancer Society. (2016). *Canadian Cancer Statistics 2016 - Special topic: HPV-associated cancers*. Toronto: Canadian Cancer Society, Statistic Canada.
- Caru, M., Corbin, D., Perie, D., Lemay, V., Delfrate, J., Drouin, S., . . . Curnier, D. (2019). Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Clin Res Cardiol*, *108*(9), 1000-1008. doi:10.1007/s00392-019-01427-9
- Caru, M., & Curnier, D. (2019a). The Potential Role of Exercise on the Bioavailability of Cancer Treatments. *academic journal of pediatrics & neonatology*, *7*(4).
- Caru, M., & Curnier, D. (2019b). Re: "Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk" by Berger et al. (*J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019;8(1):9-17). *J Adolesc Young Adult Oncol*, *8*(2), 225-226. doi:10.1089/jayao.2018.0145
- Caru, M., & Curnier, D. (2019c). Re: "Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice" by Kirizawa et al. . *Supportive Care in Cancer*.
- Caru, M., & Curnier, D. (2020). Sex and Gender Considerations After Surviving Acute Lymphoblastic Leukemia: An Exercise Oncology Context. *J Adolesc Young Adult Oncol*, [Online ahead of print].
- Caru, M., Curnier, D., Levesque, A., Sultan, S., Marcil, V., Laverdière, C., . . . Kern, L. (2020a). How a Supervised Physical Activity Program in Oncology Ameliorates Children's Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels *Supportive Care in Cancer*, Under Review.
- Caru, M., Curnier, D., Levesque, A., Sultan, S., Marcil, V., Laverdière, C., . . . Kern, L. (2020b). The Impact of Cancer on Theory of Planned Behavior Measures and Physical Activity Levels During the First Weeks Following Cancer Diagnosis in Children. *Supportive Care in Cancer*, Under Review.

- Caru, M., Duhamel, G., Marcil, V., Sultan, S., Meloche, C., Bouchard, I., . . . Curnier, D. (2019). The VIE study: Feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer. *Supportive Care in Cancer*. doi:10.1007/s00520-019-05085-5
- Caru, M., Petrykey, K., Drouin, S., Beaulieu, P., St-Onge, P., Lemay, V., . . . Curnier, D. (2019). Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the trainability genes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC Cancer*, 19(1), 443-450. doi:10.1186/s12885-019-5651-z
- Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Lemay, V., Kern, L., Romo, L., . . . Curnier, D. (2019). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 8(6), 674-683. doi:10.1089/jayao.2019.0024
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126-131. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/>
- Chamorro-Vina, C., Valentin, J., Fernandez, L., Gonzalez-Vicent, M., Perez-Ruiz, M., Lucia, A., . . . Perez-Martinez, A. (2017). Influence of a Moderate-Intensity Exercise Program on Early NK Cell Immune Recovery in Pediatric Patients After Reduced-Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Integr Cancer Ther*, 16(4), 464-472. doi:10.1177/1534735416679515
- Chang, C. W., Mu, P. F., Jou, S. T., Wong, T. T., & Chen, Y. C. (2013). Systematic Review and Meta - Analysis of Nonpharmacological Interventions for Fatigue in Children and Adolescents With Cancer. *Worldviews on Evidence - Based Nursing*, 10(4), 208-217.
- Chen, M. H., Colan, S. D., & Diller, L. (2011). Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res*, 108(5), 619-628. doi:10.1161/circresaha.110.224519

- Chomistek, A., Chasman, D., Cook, N., Rimm, E., & Lee, I. (2013). Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc*, 45(4), 691-697. doi:10.1249/MSS.0b013e3182784e9f
- Chomistek, A. K., Chasman, D. I., Cook, N. R., Rimm, E. B., & Lee, I.-M. (2013). Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(4), 691.
- Chomistek, A. K., Chasman, D. I., Cook, N. R., Rimm, E. B., & Lee, I. M. (2013). Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc*, 45(4), 691-697. doi:10.1249/MSS.0b013e3182784e9f
- Clarke, J., Colley, R., Janssen, I., & Tremblay, M. S. L'activité physique modérée à vigoureuse mesurée par accéléromètre chez les adultes canadiens, 2007 à 2017.
- Clarke, M., Lewin, J., Lazarakis, S., & Thompson, K. (2019). Overlooked Minorities: The Intersection of Cancer in Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, and/or Intersex Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Young Adult Oncol*. doi:10.1089/jayao.2019.0021
- Clarkson, P. M., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Hubal, M. J., Urso, M., . . . Hoffman, E. P. (2005). ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* (1985), 99(1), 154-163. doi:10.1152/jappphysiol.01139.2004
- Clarkson, P. M., Hoffman, E. P., Zambraski, E., Gordish-Dressman, H., Kearns, A., Hubal, M., . . . Devaney, J. M. (2005). ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol* (1985), 99(2), 564-569. doi:10.1152/jappphysiol.00130.2005
- Classen, C., Butler, L. D., Koopman, C., Miller, E., DiMiceli, S., Giese-Davis, J., . . . Spiegel, D. (2001). Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical intervention trial. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 494-501.

- Cole, S. W., Nagaraja, A. S., Lutgendorf, S. K., Green, P. A., & Sood, A. K. (2015). Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, *15*(9), 563-572. doi:10.1038/nrc3978
- Coleman, M. P., Gatta, G., Verdecchia, A., Esteve, J., Sant, M., Storm, H., . . . Berrino, F. (2003). EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*, *14 Suppl 5*, v128-149.
- Collins, J. J., Byrnes, M. E., Dunkel, I. J., Lapin, J., Nadel, T., Thaler, H. T., . . . Portenoy, R. K. (2000). The measurement of symptoms in children with cancer. *Journal of pain and symptom management*, *19*(5), 363-377.
- Convertino, V. A., Bloomfield, S. A., & Greenleaf, J. E. (1997). An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, *29*(2), 187-190.
- Cooper, G. M. (2000). *The development and causes of cancer* (2nd ed.). Sunderland (MA): Boston University.
- Cordova, M. J., Cunningham, L. L., Carlson, C. R., & Andrykowski, M. A. (2001). Posttraumatic growth following breast cancer: a controlled comparison study. *Health Psychol*, *20*(3), 176-185.
- Cormie, P., Zopf, E. M., Zhang, X., & Schmitz, K. H. (2017). The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev*, *39*(1), 71-92. doi:10.1093/epirev/mxx007
- Courneya, K., & Friedenreich, C. (1997). *Determinants of exercise during colorectal cancer treatment: an application of the theory of planned behavior*. Paper presented at the Oncology Nursing Forum.
- Courneya, K., Karvinen, K., & Vallance, J. (2007). Exercise motivation and behavior change. Handbook of Cancer Survivorship. Edited by: Feuerstein M. 2007. In: New York: Springer.
- Courneya, K. S. (2001). Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sport Sci Rev*, *29*(2), 60-64.
- Courneya, K. S. (2003). Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc*, *35*(11), 1846-1852. doi:10.1249/01.MSS.0000093622.41587.B6



- Courneya, K. S. (2014). Physical activity and cancer survivorship: a simple framework for a complex field. *Exerc Sport Sci Rev*, 42(3), 102-109. doi:10.1249/jes.0000000000000011
- Courneya, K. S., Blanchard, C. M., & Laing, D. M. (2001). Exercise adherence in breast cancer survivors training for a dragon boat race competition: a preliminary investigation. *Psycho - oncology*, 10(5), 444-452.
- Courneya, K. S., & Friedenreich, C. M. (1999). Utility of the theory of planned behavior for understanding exercise during breast cancer treatment. *Psycho - oncology*, 8(2), 112-122.
- Courneya, K. S., & Friedenreich, C. M. (2001). Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med*, 23(4), 263-272. doi:10.1207/s15324796abm2304\_5
- Courneya, K. S., Friedenreich, C. M., Arthur, K., & Bobick, T. M. (1999). Understanding exercise motivation in colorectal cancer patients: a prospective study using the theory of planned behavior. *Rehabilitation psychology*, 44(1), 68.
- Courneya, K. S., Friedenreich, C. M., Sela, R. A., Quinney, H. A., Rhodes, R. E., & Jones, L. W. (2004). Exercise motivation and adherence in cancer survivors after participation in a randomized controlled trial: an attribution theory perspective. *Int J Behav Med*, 11(1), 8-17. doi:10.1207/s15327558ijbm1101\_2
- Courneya, K. S., Keats, M. R., & Turner, A. R. (2000). Social cognitive determinants of hospital-based exercise in cancer patients following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *International Journal of Behavioral Medicine*, 7(3), 189-203.
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., & Jones, L. W. (2000). Coping with cancer: can exercise help? *The Physician and sportsmedicine*, 28(5), 49-73.
- Courneya, K. S., Rogers, L. Q., Campbell, K. L., Vallance, J. K., & Friedenreich, C. M. (2015). Top 10 research questions related to physical activity and

- cancer survivorship. *Res Q Exerc Sport*, 86(2), 107-116.  
doi:10.1080/02701367.2015.991265
- Craft, L. L., & Perna, F. M. (2004). The benefits of exercise for the clinically depressed. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 6(3), 104.
- Craft, L. L., Vaniterson, E. H., Helenowski, I. B., Rademaker, A. W., & Courneya, K. S. (2012). Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(1), 3-19. doi:10.1158/1055-9965.epi-11-0634
- Crist, D. M., Mackinnon, L. T., Thompson, R. F., Atterbom, H. A., & Egan, P. A. (1989). Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology*, 35(2-3), 66-71.
- Crosswell, A. D., Lockwood, K. G., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2014). Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 58-66.  
doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.011
- Curado, M.-P., Edwards, B., Shin, H. R., Storm, H., Ferlay, J., Heanue, M., & Boyle, P. (2007). *Cancer incidence in five continents, Volume IX*: IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
- Currie, C. (2008). *Inequalities in young people's health: HBSC international report from the 2005/2006 Survey*: World Health Organization.
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., . . . Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*, 5(5), 353-360.
- Davidoff, A. M. (2010). *Pediatric oncology*. Paper presented at the Seminars in Pediatric Surgery.
- De Geus, E., & De Moor, M. (2008). A genetic perspective on the association between exercise and mental health. *Mental health and physical activity*, 1(2), 53-61.
- de Glas, N. A., Fontein, D. B., Bastiaannet, E., Pijpe, A., De Craen, A. J., Liefers, G. J., . . . van Leeuwen, F. E. (2014). Physical activity and survival of

- postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer*, 120(18), 2847-2854. doi:10.1002/cncr.28783
- De Moor, M. H., Liu, Y.-J., Boomsma, D. I., Li, J., Hamilton, J. J., Hottenga, J.-J., . . . Deng, H.-W. (2009). Genome-wide Association Study of Exercise Behavior in Dutch and American Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(10), 1887-1895. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a2f646
- De Moor, M. H., Posthuma, D., Hottenga, J. J., Willemsen, G., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. (2007). Genome-wide linkage scan for exercise participation in Dutch sibling pairs. *Eur J Hum Genet*, 15(12), 1252-1259. doi:10.1038/sj.ejhg.5201907
- DeBono, K. G., & Snyder, M. (1995). Acting on one's attitudes: The role of a history of choosing situations. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 21(6), 629-636.
- DeVita Jr, V. T., & Rosenberg, S. A. (2012). Two hundred years of cancer research. *New England Journal of Medicine*, 366(23), 2207-2214.
- DiClemente, C. C., & Velasquez, M. M. (2002). Motivational interviewing and the stages of change. *Motivational interviewing: Preparing people for change*, 2, 201-216.
- Dijkers, M. (1999). Measuring quality of life: Methodological Issues1. *Am J Phys Med Rehabil*, 78(3), 286-300.
- Dimeo, F. (2000). Exercise for cancer patients: a new challenge in sports medicine. *British journal of sports medicine*, 34(3), 160-161.
- Dimeo, F. (2002). Radiotherapy-related fatigue and exercise for cancer patients: a review of the literature and suggestions for future research. *Front Radiat Ther Oncol*, 37, 49-56.
- Dimeo, F., Bertz, H., Finke, J., Fetscher, S., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1996). An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 18(6), 1157-1160.

- Dimeo, F., Fetscher, S., Lange, W., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1997). Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*, *90*(9), 3390-3394.
- Dimeo, F. C., Stieglitz, R. D., Novelli-Fischer, U., Fetscher, S., & Keul, J. (1999). Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer*, *85*(10), 2273-2277.
- Dimeo, F. C., Thomas, F., Raabe-Menssen, C., Propper, F., & Mathias, M. (2004). Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer*, *12*(11), 774-779. doi:10.1007/s00520-004-0676-4
- Diorio, C., Celis Ekstrand, A., Hesser, T., O'Sullivan, C., Lee, M., Schechter, T., & Sung, L. (2016). Development of an Individualized Yoga Intervention to Address Fatigue in Hospitalized Children Undergoing Intensive Chemotherapy. *Integr Cancer Ther*, *15*(3), 279-284. doi:10.1177/1534735416630806
- Dishman, R. K., Motl, R. W., Saunders, R., Felton, G., Ward, D. S., Dowda, M., & Pate, R. R. (2005). Enjoyment mediates effects of a school-based physical-activity intervention. *Med Sci Sports Exerc*, *37*(3), 478-487.
- Edwards, B. K., Brown, M. L., Wingo, P. A., Howe, H. L., Ward, E., Ries, L. A., . . . Wu, X. C. (2005). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(19), 1407-1427.
- Ekelund, U., Luan, J., Sherar, L. B., Esliger, D. W., Griew, P., & Cooper, A. (2012). Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA*, *307*(7), 704-712. doi:10.1001/jama.2012.156
- Elbe, A.-M., Krippel, M., Melzer, M., & Teubel, T. (2013). Testgütekriterien des Fragebogens AnMS-Sport zur Erfassung des Anschlussmotivs im Sportkontext. *Sportwissenschaft*, *43*(2), 102-115.

- Elbe, A.-M., Wikman, J. M., Zheng, M., Larsen, M. N., Nielsen, G., & Krstrup, P. (2016). The importance of cohesion and enjoyment for the fitness improvement of 8-10-year-old children participating in a team and individual sport school-based physical activity intervention. *Eur J Sport Sci*, 1-8. doi:10.1080/17461391.2016.1260641
- Emmons, K. M., & Rollnick, S. (2001). Motivational interviewing in health care settings. Opportunities and limitations. *Am J Prev Med*, 20(1), 68-74.
- Esler, M., Jennings, G., Korner, P., Willett, I., Dudley, F., Hasking, G., . . . Lambert, G. (1988). Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*, 11(1), 3-20.
- Estwing-Ferrans, C. (2005). Quality of life as an outcome of cancer care. In *Cancer nursing: Principles and practice (6th edition)* (pp. 183-200). Sudbury: Jones and Bartlett.
- Faber, J., Wingerter, A., Neu, M. A., Henninger, N., Eckerle, S., Münzel, T., . . . Wild, P. S. (2018). Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European Heart Journal*, 39(17), 1555-1562. doi:10.1093/eurheartj/ehy026
- Faict, D., Ceuppens, J. L., & De Moor, P. (1985). Transcortin modulates the effect of cortisol on mitogen-induced lymphocyte proliferation and immunoglobulin production. *J Steroid Biochem*, 23(5a), 553-555.
- Failde, I., & Ramos, I. (2000). Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol*, 53(4), 359-365.
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., & Mackey, J. R. (2005). Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol (1985)*, 98(4), 1534-1540. doi:10.1152/jappphysiol.00566.2004
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., & Mackey, J. R. (2002). Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Cancer*, 94(2), 539-551. doi:10.1002/cncr.10244

- Farquhar, M. (1995). Definitions of quality of life: a taxonomy. *J Adv Nurs*, 22(3), 502-508.
- Fayers, P., & Bottomley, A. (2002). Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*, 38 Suppl 4, S125-133. doi:10.1016/s0959-8049(01)00448-8
- Fazio, R. H. (1990). Multiple processes by which attitudes guide behavior: The MODE model as an integrative framework. In *Advances in Experimental Social Psychology* (Vol. 23, pp. 75-109): Elsevier.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., . . . Bray, F. (2014). GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013. *International Agency for Research on Cancer Web site. Available online: <http://globocan.iarc.fr> (accessed on 24 November 2014).*
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H., . . . Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49(6), 1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
- Ferrans, C. E., & Hacker, E. (2000). Quality of life as an outcome of cancer care. *Cancer nursing: Principles and practice*, 5, 243-258.
- Fishbein, M., & Ajzen, I. (1975). *Belief, attitude, intention and behavior: An introduction to theory and research.*
- Fleming, J. S., & Courtney, B. E. (1984). The dimensionality of self-esteem: II. Hierarchical facet model for revised measurement scales. *Journal of Personality and Social psychology*, 46(2), 404.
- Floras, J. S., & Ponikowski, P. (2015). The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*, 36(30), 1974-1982b. doi:10.1093/eurheartj/ehv087
- Florin, T. A., Fryer, G. E., Miyoshi, T., Weitzman, M., Mertens, A. C., Hudson, M. M., . . . Oeffinger, K. C. (2007). Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer

- survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(7), 1356-1363. doi:10.1158/1055-9965.Epi-07-0048
- Fong, D. Y., Ho, J. W., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S., . . . Cheng, K. K. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 344, e70. doi:10.1136/bmj.e70
- Ford, P., De Ste Croix, M., Lloyd, R., Meyers, R., Moosavi, M., Oliver, J., . . . Williams, C. (2011). The long-term athlete development model: Physiological evidence and application. *Journal of Sports Sciences*, 29(4), 389-402.
- Fox, K. R. (1997). *The physical self: From motivation to well-being*: Human Kinetics.
- Fox, K. R., & Corbin, C. B. (1989). The physical self-perception profile: Development and preliminary validation. *Journal of sport and exercise psychology*, 11(4), 408-430.
- Frank, L. L., Sorensen, B. E., Yasui, Y., Tworoger, S. S., Schwartz, R. S., Ulrich, C. M., . . . McTiernan, A. (2005). Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res*, 13(3), 615-625. doi:10.1038/oby.2005.66
- Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J Nutr*, 132(11), 3456S-3464S. doi:10.1093/jn/132.11.3456S
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000a). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed.). Geneva: World Health Organization.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000b). Morphology. In World health organization (Ed.), *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed., pp. 77-121). Geneva: World Health Organization.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000c). Topography. In World health organization (Ed.),

- International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed., pp. 74). Geneva: World Health Organization.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000d). Topography. In World health organization (Ed.), *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed., pp. 53-73). Geneva: World Health Organization.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2000e). Topography. In World health organization (Ed.), *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, (3 ed., pp. 75). Geneva: World Health Organization.
- Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2007). Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta Oncol*, 46(4), 474-479. doi:10.1080/02841860701367845
- Garrel, D. R. (1996). Corticosteroid-binding globulin during inflammation and burn injury: nutritional modulation and clinical implications. *Horm Res*, 45(3-5), 245-251.
- Gatta, G., Zigon, G., Capocaccia, R., Coebergh, J. W., Desandes, E., Kaatsch, P., . . . Stiller, C. A. (2009). Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*, 45(6), 992-1005. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.042
- Gauvain-Piquard, A., Rodary, C., Rezvani, A., & Lemerle, J. (1987). Pain in children aged 2-6 years: a new observational rating scale elaborated in a pediatric oncology unit--preliminary report. *Pain*, 31(2), 177-188.
- Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., . . . Tarpey, P. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New England journal of medicine*, 366(10), 883-892.
- Gilson, B. S., Gilson, J. S., Bergner, M., Bobbit, R. A., Kressel, S., Pollard, W. E., & Vesselago, M. (1975). The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. *Am J Public Health*, 65(12), 1304-1310.



- Gleeson, M. (2006). Can nutrition limit exercise-induced immunodepression? *Nutr Rev*, 64(3), 119-131.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 11(9), 607-615. doi:10.1038/nri3041
- Gniazdowski, M., Denny, W. A., Nelson, S. M., & Czyz, M. (2005). Effects of anticancer drugs on transcription factor-DNA interactions. *Expert Opin Ther Targets*, 9(3), 471-489. doi:10.1517/14728222.9.3.471
- Godin, G. (2002). Le changement des comportements de santé. *Traité de psychologie de la santé*, 375-388.
- Godin, G., Anderson, D., Lambert, L. D., & Desharnais, R. (2005). Identifying factors associated with regular physical activity in leisure time among Canadian adolescents. *Am J Health Promot*, 20(1), 20-27.
- Godin, G., & Kok, G. (1996). The theory of planned behavior: a review of its applications to health-related behaviors. *American journal of health promotion*, 11(2), 87-98.
- Godin, G., & Shephard, R. J. (1986). Psychosocial factors influencing intentions to exercise of young students from grades 7 to 9. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 57(1), 41-52.
- Gotte, M., Taraks, S., & Boos, J. (2014). Sports in pediatric oncology: the role(s) of physical activity for children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36(2), 85-90. doi:10.1097/mpg.0000000000000101
- Green, D. M., Grigoriev, Y. A., Nan, B., Takashima, J. R., Norkool, P. A., D'Angio, G. J., & Breslow, N. E. (2001). Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol*, 19(7), 1926-1934. doi:10.1200/jco.2001.19.7.1926
- Greer, S., Morris, T., & Pettingale, K. W. (1979). Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *Lancet*, 2(8146), 785-787.
- Greer, S., & Watson, M. (1987). Mental adjustment to cancer: its measurement and prognostic importance. *Cancer Surv*, 6(3), 439-453.

- Gulen, H., Kazanci, E., Mese, T., Uzunkaya, D., Erbay, A., Tavli, V., & Vergin, C. (2007). Cardiac functions by myocardial performance index and QT dispersion in survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Minerva Pediatrica*, *59*(2), 107-113.
- Guo, Y., Koshy, S., Hui, D., Palmer, J. L., Shin, K., Bozkurt, M., & Yusuf, S. W. (2015). Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients with Cancer. *J Clin Neurophysiol*, *32*(6), 516-520. doi:10.1097/wnp.0000000000000210
- Gurney, J. G., Ojha, R. P., Ness, K. K., Huang, S., Sharma, S., Robison, L. L., . . . Kaste, S. C. (2012). Abdominal aortic calcification in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, *59*(7), 1307-1309. doi:10.1002/pbc.24134
- Hagger, M. S., Chatzisarantis, N., & Biddle, S. J. (2001). The influence of self-efficacy and past behaviour on the physical activity intentions of young people. *Journal of Sports Sciences*, *19*(9), 711-725.
- Hagger, M. S., Chatzisarantis, N. L., & Biddle, S. J. (2002). The influence of autonomous and controlling motives on physical activity intentions within the Theory of Planned Behaviour. *Br J Health Psychol*, *7*(Part 3), 283-297. doi:10.1348/135910702760213689
- Hahn, V. S., Lenihan, D. J., & Ky, B. (2014). Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*, *3*(2), e000665. doi:10.1161/jaha.113.000665
- Hall, K. L., & Rossi, J. S. (2008). Meta-analytic examination of the strong and weak principles across 48 health behaviors. *Preventive medicine*, *46*(3), 266-274.
- Hallal, P. C., Victora, C. G., Azevedo, M. R., & Wells, J. C. (2006). Adolescent physical activity and health: a systematic review. *Sports Med*, *36*(12), 1019-1030.
- Harake, D., Franco, V. I., Henkel, J. M., Miller, T. L., & Lipshultz, S. E. (2012). Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiology*, *8*(4), 647-670. doi:10.2217/fca.12.44

- Hardcastle, S. J., & Cohen, P. A. (2017). Effective Physical Activity Promotion to Survivors of Cancer Is Likely to Be Home Based and to Require Oncologist Participation. *J Clin Oncol*, 35(32), 3635-3637. doi:10.1200/jco.2017.74.6032
- Harter, S. (1985). *Manual for the self-perception profile for children: (revision of the perceived competence scale for children)*. Denver: University of Denver.
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., . . . Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1081-1093. doi:10.1161/circulationaha.107.185649
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, 159(4), 738-749. doi:10.1016/j.cell.2014.10.029
- Henry, D. H., Viswanathan, H. N., Elkin, E. P., Traina, S., Wade, S., & Cella, D. (2008). Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*, 16(7), 791-801. doi:10.1007/s00520-007-0380-2
- Henson, D. A., Nieman, D. C., Parker, J. C., Rainwater, M. K., Butterworth, D. E., Warren, B. J., . . . Nehlsen-Cannarella, S. L. (1998). Carbohydrate supplementation and the lymphocyte proliferative response to long endurance running. *Int J Sports Med*, 19(8), 574-580. doi:10.1055/s-2007-971962
- Higgins, A. Y., O'Halloran, T. D., & Chang, J. D. (2015). Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*, 20(6), 721-730. doi:10.1007/s10741-015-9502-y
- Hitchcock-Bryan, S., Gelber, R., Cassady, J. R., & Sallan, S. E. (1986). The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 14(4), 211-215.
- Hoffman-Goetz, L., & Pedersen, B. K. (1994). Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today*, 15(8), 382-387. doi:10.1016/0167-5699(94)90177-5

- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist, 12 Suppl 1*, 4-10. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-4
- Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J. F., & Pedersen, B. K. J. C. m. (2018). Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *27(1)*, 10-21.
- Holland, J. C. (1998). Societal views of cancer and the emergence of psychooncology. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho - Oncology* (pp. 3-15). New York: Oxford University Press.
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA, 293(20)*, 2479-2486. doi:10.1001/jama.293.20.2479
- Hooten, W., Timming, R., Belgrade, M., Gaul, J., Goertz, M., Haake, B., . . . Saeger, L. (2013). Assessment and management of chronic pain. *Institute for Clinical Systems Improvement, 106*.
- Hsu, C. Y., Hsieh, P. L., Hsiao, S. F., & Chien, M. Y. (2015). Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *Biomed Res Int, 2015*, 591708. doi:10.1155/2015/591708
- Huang, I. C., Hwang, C. C., Wu, M. Y., Lin, W., Leite, W., & Wu, A. W. (2008). Diabetes-specific or generic measures for health-related quality of life? Evidence from psychometric validation of the D-39 and SF-36. *Value Health, 11(3)*, 450-461. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00261.x
- Huang, T. T., & Ness, K. K. (2011). Exercise interventions in children with cancer: a review. *Int J Pediatr, 2011*, 461512. doi:10.1155/2011/461512
- Hudson, M. M., Mertens, A. C., Yasui, Y., Hobbie, W., Chen, H., Gurney, J. G., . . . Oeffinger, K. C. (2003). Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA, 290(12)*, 1583-1592. doi:10.1001/jama.290.12.1583
- Ibrahim, E. M., & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol, 28(3)*, 753-765. doi:10.1007/s12032-010-9536-x

- Institut National du Cancer. (2008). *Comprendre la chimiothérapie* (Collection Guides patients Cancer info Ed.). France: Institut National du Cancer (INCa).
- Institut National du Cancer. (2009). *Comprendre la radiothérapie* (Collection Guides patients Cancer info Ed.). France: Institut National du Cancer (INCa),.
- Institut National du Cancer. (2015). *Les cancers en France. Edition 2014*. Boulogne-Billancourt (France): Institut National du Cancer.
- Institut National du Cancer. (2017a). Chimiothérapie. Retrieved from <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>
- Institut National du Cancer. (2017b). Chirurgie. Retrieved from <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chirurgie>
- Institut National du Cancer. (2017c). Radiothérapie. Retrieved from <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/radiotherapie>
- Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, C., and Education,. (2011). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- National Academy of Sciences.
- Irwin, M. L. (2009). Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med*, 43(1), 32-38. doi:10.1136/bjism.2008.053843
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Manson, J. E., Thomson, C. A., Sternfeld, B., Stefanick, M. L., . . . Chlebowski, R. (2011). Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(4), 522-529. doi:10.1158/1940-6207.capr-10-0295
- Jacobsen, P. B. (2004). Assessment of Fatigue in Cancer Patients. *JNCI Monographs*, 2004(32), 93-97. doi:10.1093/jncimonographs/lgh010

- Jacobson, E. (1938). *Progressive relaxation: A physiological and clinical investigation of muscular states and their significance in psychology and medical practice*: University of Chicago Press.
- Jakobisiak, M., Lasek, W., & Golab, J. (2003). Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunol Lett*, *90*(2-3), 103-122.
- Jarvela, L. S., Niinikoski, H., Lahteenmaki, P. M., Heinonen, O. J., Kapanen, J., Arola, M., & Kempainen, J. (2010). Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Cancer Surviv*, *4*(4), 339-345. doi:10.1007/s11764-010-0131-0
- Jean-Pierre, P., Figueroa-Moseley, C. D., Kohli, S., Fiscella, K., Palesh, O. G., & Morrow, G. R. (2007). Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist*, *12 Suppl 1*, 11-21. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-11
- Jefferies, W. M. (1991). Cortisol and immunity. *Med Hypotheses*, *34*(3), 198-208.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, *56*(2), 106-130.
- Jenney, M. E., Faragher, E. B., Jones, P. H., & Woodcock, A. (1995). Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol*, *24*(4), 222-230.
- Jenney, M. E., Faragher, E. B., Jones, P. H. M., & Woodcock, A. (1995). Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer*, *24*(4), 222-230.
- Johannsdottir, I. M., Hjermsstad, M. J., Moum, T., Wesenberg, F., Hjorth, L., Schroder, H., . . . Loge, J. H. (2012). Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*, *58*(3), 415-420. doi:10.1002/pbc.23111
- Johnson, D., Perrault, H., Fournier, A., Leclerc, J. M., Bigras, J. L., & Davignon, A. (1997). Cardiovascular responses to dynamic submaximal exercise in children previously treated with anthracycline. *Am Heart J*, *133*(2), 169-173.

- Jones, L. W. (2015). Precision Oncology Framework for Investigation of Exercise As Treatment for Cancer. *J Clin Oncol*, 33(35), 4134-4137. doi:10.1200/jco.2015.62.7687
- Jones, L. W., & Courneya, K. S. (2002). Exercise discussions during cancer treatment consultations. *Cancer Pract*, 10(2), 66-74.
- Jones, L. W., Liu, Q., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Yasui, Y., Devine, K., . . . Oeffinger, K. C. (2014). Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 32(32), 3643-3650. doi:10.1200/jco.2014.56.7511
- Josefsson, T., Lindwall, M., & Archer, T. (2014). Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports*, 24(2), 259-272. doi:10.1111/sms.12050
- Kadan-Lottick, N. S., Vanderwerker, L. C., Block, S. D., Zhang, B., & Prigerson, H. G. (2005). Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study. *Cancer*, 104(12), 2872-2881. doi:10.1002/cncr.21532
- Kamath, M. V., Halton, J., Harvey, A., Turner-Gomes, S., McArthur, A., & Barr, R. D. (1998). Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Int J Oncol*, 12(3), 635-640.
- Kaplan, R. M., Bush, J. W., & Berry, C. C. (1976). Health status: types of validity and the index of well-being. *Health Serv Res*, 11(4), 478-507.
- Karnofsky, D. A. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*.
- Kaufman, J. C., Harris, T. J., Higgins, J., & Maisel, A. S. (1994). Exercise-induced enhancement of immune function in the rat. *Circulation*, 90(1), 525-532.
- Kavey, R. E., Allada, V., Daniels, S. R., Hayman, L. L., McCrindle, B. W., Newburger, J. W., . . . Steinberger, J. (2006). Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and

- Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 114(24), 2710-2738. doi:10.1161/circulationaha.106.179568
- Keats, M. R., Grandy, S. A., Giacomantonio, N., MacDonald, D., Rajda, M., & Younis, T. (2016). EXercise to prevent AnthrCycline-based Cardio-Toxicity (EXACT) in individuals with breast or hematological cancers: a feasibility study protocol. *Pilot Feasibility Stud*, 2, 44. doi:10.1186/s40814-016-0084-9
- Khalid, U., Spiro, A., Baldwin, C., Sharma, B., McGough, C., Norman, A. R., . . . Andreyev, H. J. (2007). Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer*, 15(1), 39-46. doi:10.1007/s00520-006-0091-0
- Klika, R., Tamburini, A., Galanti, G., Mascherini, G., & Stefani, L. (2018). The role of exercise in pediatric and adolescent cancers: a review of assessments and suggestions for clinical implementation. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 3(1), 7.
- Knols, R., Aaronson, N. K., Uebelhart, D., Fransen, J., & Aufdemkampe, G. (2005). Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 23(16), 3830-3842. doi:10.1200/jco.2005.02.148
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., . . . Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
- Koelwyn, G. J., Wennerberg, E., Demaria, S., & Jones, L. W. (2015). Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression. *Oncology (Williston Park)*, 29(12).
- Kohler, B. A., Ward, E., McCarthy, B. J., Schymura, M. J., Ries, L. A., Ehemann, C., . . . Edwards, B. K. (2011). Annual report to the nation on the status of



- cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(9), 714-736. doi:10.1093/jnci/djr077
- Kramarova, E., & Stiller, C. A. (1996). The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer*, 68(6), 759-765. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19961211)68:6<759::aid-ijc12>3.0.co;2-w
- Kremer, L. C., & van Dalen, E. C. (2015). Dexrazoxane in Children With Cancer: From Evidence to Practice. *J Clin Oncol*, 33(24), 2594-2596. doi:10.1200/jco.2015.61.7928
- Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. A., & Lawlor, D. A. (2011). The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 72(4), 529-538. doi:10.4088/JCP.08r04913blu
- Kruijssen-Jaarsma, M., Revesz, D., Bierings, M. B., Buffart, L. M., & Takken, T. (2013). Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, 19, 120-143.
- Kuhnt, S., Ernst, J., Singer, S., Ruffer, J. U., Kortmann, R. D., Stolzenburg, J. U., & Schwarz, R. (2009). Fatigue in cancer survivors--prevalence and correlates. *Onkologie*, 32(6), 312-317. doi:10.1159/000215943
- Lam, R. W., Levitt, A. J., Levitan, R. D., Michalak, E. E., Cheung, A. H., Morehouse, R., . . . Tam, E. M. (2016). Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 73(1), 56-63.
- Lancaster, G. I., Khan, Q., Drysdale, P. T., Wallace, F., Jeukendrup, A. E., Drayson, M. T., & Gleeson, M. (2005). Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 98(2), 565-571. doi:10.1152/jappphysiol.00754.2004
- Lanfranconi, F., Pollastri, L., Ferri, A., Fraschini, D., Masera, G., & Miserocchi, G. (2014). Near infrared spectroscopy (NIRS) as a new non-invasive tool to detect oxidative skeletal muscle impairment in children survived to acute

- lymphoblastic leukaemia. *PloS One*, 9(6), e99282. doi:10.1371/journal.pone.0099282
- LaPiere, R. T. (1934). Attitudes vs. actions. *Social forces*, 13(2), 230-237.
- LaVoy, E. C. P., Fagundes, C. P., & Dantzer, R. (2016). Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exercise Immunology Review*, 22, 82-93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755327/>
- Lawlor, D. A., & Hopker, S. W. (2001). The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 322(7289), 763-767.
- Lemay, V., Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Alos, N., Lefebvre, G., . . . Curnier, D. (2019). Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 41(7), e450-e458. doi:10.1097/mp.0000000000001426
- Lemay, V., Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Mathieu, M.-E., Bertout, L., . . . Laverdière, C. (2019). Physical Activity and Sedentary Behaviors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 42(1), 53-60.
- Leone, N., Voirin, N., Roche, L., Binder-Foucard, F., Woronoff, A., & Delafosse, P. (2015). *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015* (Vol. Rapport technique). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
- Lepège, A. (1999). *Les mesures de la qualité de vie*: Presses universitaires de France.
- Lepège, A., Réveillère, C., Ecosse, E., Caria, A., & Rivière, H. (2000). Propriétés psychométriques d'un nouvel instrument d'évaluation de la qualité de vie, le WHOQOL-26, à partir d'une population de malades neuro-musculaires. *L'Encéphale*, 26(5), 13-22.
- Li, T., Wei, S., Shi, Y., Pang, S., Qin, Q., Yin, J., . . . Liu, L. (2016). The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71

- prospective cohort studies. *Br J Sports Med*, 50(6), 339-345. doi:10.1136/bjsports-2015-094927
- Lightfoot, J. T. (2011). Current Understanding of the Genetic Basis for Physical Activity. *J Nutr*, 141(3), 526-530. doi:10.3945/jn.110.127290
- Ligibel, J. A., Campbell, N., Partridge, A., Chen, W. Y., Salinardi, T., Chen, H., . . . Winer, E. P. (2008). Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 907-912.
- Ligibel, J. A., Jones, L. W., Brewster, A. M., Clinton, S. K., Korde, L. A., Oeffinger, K. C., . . . Alfano, C. M. (2019). Oncologists' Attitudes and Practice of Addressing Diet, Physical Activity, and Weight Management With Patients With Cancer: Findings of an ASCO Survey of the Oncology Workforce. *Journal of Oncology Practice*, 15(6), e520-e528. doi:10.1200/jop.19.00124
- Lin, X., Eaton, C. B., Manson, J. E., & Liu, S. (2017). The Genetics of Physical Activity. *Curr Cardiol Rep*, 19(12), 119. doi:10.1007/s11886-017-0938-7
- Lindberg, N. M., & Wellisch, D. (2001). Anxiety and compliance among women at high risk for breast cancer. *Ann Behav Med*, 23(4), 298-303.
- Ling, C. C., Burman, C., Chui, C. S., Jackson, A., Kutcher, G. J., Leibel, S., . . . et al. (1993). Perspectives of multidimensional conformal radiation treatment. *Radiother Oncol*, 29(2), 129-139.
- Lipshultz, S. E., Cochran, T. R., Franco, V. I., & Miller, T. L. (2013). Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 10(12), 697-710. doi:10.1038/nrclinonc.2013.195
- Lipshultz, S. E., Colan, S. D., Gelber, R. D., Perez-Atayde, A. R., Sallan, S. E., & Sanders, S. P. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 324(12), 808-815. doi:10.1056/nejm199103213241205
- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Mone, S. M., Goorin, A. M., Sallan, S. E., Sanders, S. P., . . . Colan, S. D. (1995). Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood

- cancer. *N Engl J Med*, 332(26), 1738-1743.  
doi:10.1056/nejm199506293322602
- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E., Dalton, V. M., Mone, S. M., Gelber, R. D., & Colan, S. D. (2005). Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 23(12), 2629-2636. doi:10.1200/jco.2005.12.121
- Liu, M., Wu, L., & Ming, Q. (2015). How Does Physical Activity Intervention Improve Self-Esteem and Self-Concept in Children and Adolescents? Evidence from a Meta-Analysis. *PloS One*, 10(8), e0134804. doi:10.1371/journal.pone.0134804
- Liu, Y., Hu, F., Li, D., Wang, F., Zhu, L., Chen, W., . . . Zhao, Y. (2011). Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 60(5), 1029-1044. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.007
- Loos, R. J., Rankinen, T., Tremblay, A., Perusse, L., Chagnon, Y., & Bouchard, C. (2005). Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study. *Int J Obes (Lond)*, 29(4), 420-428. doi:10.1038/sj.ijo.0802869
- Lorentzon, M., Lorentzon, R., Lerner, U. H., & Nordstrom, P. (2001). Calcium sensing receptor gene polymorphism, circulating calcium concentrations and bone mineral density in healthy adolescent girls. *Eur J Endocrinol*, 144(3), 257-261.
- Lortie, G., Simoneau, J. A., Hamel, P., Boulay, M. R., Landry, F., & Bouchard, C. (1984). Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *Int J Sports Med*, 5(5), 232-236. doi:10.1055/s-2008-1025911
- Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D., & Xia, B. (2012). CD4<sup>+</sup>T Cells: Differentiation and Functions. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 925135. doi:10.1155/2012/925135
- Mackinnon, L. T. (1994). Current challenges and future expectations in exercise immunology: back to the future. *Med Sci Sports Exerc*, 26(2), 191-194.
- Malina, R. M. (2001). Physical activity and fitness: pathways from childhood to adulthood. *American Journal of Human Biology*, 13(2), 162-172.

- Manchester, K. L. (1995). Theodor Boveri and the origin of malignant tumours. *Trends Cell Biol*, 5(10), 384-387.
- Marcoux, S., Drouin, S., Laverdiere, C., Alos, N., Andelfinger, G. U., Bertout, L., . . . Sinnett, D. (2017). The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 64(6), 1-8. doi:10.1002/pbc.26361
- Marrett, L. D., Theis, B., & Ashbury, F. D. (2000). Workshop report: physical activity and cancer prevention. *Chronic Dis Can*, 21(4), 143-149.
- Matos, N., & Winsley, R. J. (2007). Trainability of young athletes and overtraining. *J Sports Sci Med*, 6(3), 353-367.
- Matthys, D., Verhaaren, H., Benoit, Y., Laureys, G., De Naeyer, A., & Craen, M. (1993). Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. *Acta Paediatr*, 82(5), 459-462. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12722.x
- McAll, C. (2008). *Transfert des temps de vie et «perte de la raison»: l'inégalité sociale comme rapport d'appropriation»* (K. Frohlich, M. De Koninck, A. Demers, & P. Bernardes Eds.). Montréal: Université de Montréal.
- McAuley, E. (1992). Self-referent thought in sport and physical activity. In T. S. Horn (Ed.), *Advances in sport psychology* (p. 101–118). *Human Kinetics Publishers*.
- McCabe, M. (2009). Fatigue in children with long - term conditions: an evolutionary concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 65(8), 1735-1745.
- McFarlin, B. K., Hutchison, A. T., & Kueht, M. L. (2008). Knowledge of carbohydrate consumption does not alter natural killer cell activity following an acute bout of high-intensity aerobic exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(5), 1007-1012. doi:10.1139/h08-076
- McHorney, C. A., Ware Jr, J. E., Lu, J. R., & Sherbourne, C. D. (1994). The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical Care*, 40-66.

- McHorney, C. A., Ware Jr, J. E., & Raczek, A. E. (1993). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care*, 247-263.
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*, 8(3), 205-211. doi:10.1038/nrc2325
- Meinardi, M. T., van Veldhuisen, D. J., Gietema, J. A., Dolsma, W. V., Boomsma, F., van den Berg, M. P., . . . van der Graaf, W. T. (2001). Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 19(10), 2746-2753. doi:10.1200/jco.2001.19.10.2746
- Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 61(1), 3-9. doi:10.1016/j.jphys.2014.08.019
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. *Classification of chronic pain*, 2, 209-214.
- Mertens, A. C., Liu, Q., Neglia, J. P., Wasilewski, K., Leisenring, W., Armstrong, G. T., . . . Yasui, Y. (2008). Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(19), 1368-1379. doi:10.1093/jnci/djn310
- Meyer, T. J., & Mark, M. M. (1995). Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. In R. M. Suinn & G. R. VandenBos (Eds.), *Cancer patients and their families: Readings on disease course, coping, and psychological interventions* (p. 163–177). *American Psychological Association*
- Miles, M. P., Mackinnon, L. T., Grove, D. S., Williams, N. I., Bush, J. A., Marx, J. O., . . . Mastro, A. M. (2002). The relationship of natural killer cell counts, perforin mRNA and CD2 expression to post-exercise natural killer cell activity in humans. *Acta Physiol Scand*, 174(4), 317-325. doi:10.1046/j.1365-201x.2002.00958.x

- Miller, M., Boyer, M., Butow, P. N., Gattellari, M., Dunn, S. M., & Childs, A. (1998). The use of unproven methods of treatment by cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 6(4), 337-347.
- Miller, W., & Rollnick, S. (2003). Motivational interviewing: Preparing people for change. *Journal for Healthcare Quality*, 25(3), 46.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd008465. doi:10.1002/14651858.CD008465.pub2
- Mizrahi, D., Wakefield, C. E., Ha, L., Cohn, R. J., Simar, D., & Fardell, J. E. (2019). Satisfaction with an exercise physiology consultation after treatment for childhood cancer: An opportunity for healthy lifestyle education. *Heart and Mind*, 3(3), 77.
- Mock, V., Dow, K. H., Meares, C. J., Grimm, P. M., Dienemann, J. A., Haisfield-Wolfe, M. E., . . . Gage, I. (1997). Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum*, 24(6), 991-1000.
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A. J., Voskuil, D. W., & van Leeuwen, F. E. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1), 137-157. doi:10.1097/01.ede.0000251167.75581.98
- Moreno, F., Loria, D., Abriata, G., & Terracini, B. (2013). Childhood cancer: incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. *Eur J Cancer*, 49(2), 465-473. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.001
- Morishita, S., Hamaue, Y., Fukushima, T., Tanaka, T., Fu, J. B., & Nakano, J. (2020). Effect of Exercise on Mortality and Recurrence in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*, 19, 1534735420917462. doi:10.1177/1534735420917462
- Moukhliissi, M., Aitidir, M., Bouamama, I., Maani, K., & Hachim, J. (2015). La prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux. *The Pan African Medical Journal*, 21, 319. doi:10.11604/pamj.2015.21.319.6690

- Moulin, J., & Boureau, F. (2003). Syndromes douloureux chroniques: complexité et pluridisciplinarité. *Institut UPSA de la douleur (ed) Aspects psychologiques de la douleur chronique*, 15-33.
- Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., . . . Miller, S. M. (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2016.6914
- Naar-King, S., & Suarez, M. (2011). *L'entretien motivationnel avec les adolescents et les jeunes adultes*: InterEditions.
- Nadeau, G., Ouimet-Grennan, E., Aaron, M., Drouin, S., Bertout, L., Shalmiev, A., . . . Krajcinovic, M. (2019). Identification of genetic variants associated with skeletal muscle function deficit in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 33-45. doi:10.2147/pgpm.S192924
- Nahleh, Z., Sivasubramaniam, D., Dhaliwal, S., Sundarajan, V., & Komrokji, R. (2008). Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool. *Curr Oncol*, 15(6), 271-278.
- Nathan, P. C., Wasilewski-Masker, K., & Janzen, L. A. (2009). Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23(5), 1065-1082, vi-vii. doi:10.1016/j.hoc.2009.07.003
- Nehlsen-Cannarella, S. L., Nieman, D. C., Balk-Lamberton, A. J., Markoff, P. A., Chritton, D. B., Gusewitch, G., & Lee, J. W. (1991). The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc*, 23(1), 64-70.
- Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T., & Millikan, R. C. (2009). Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(1), 11-27. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0756
- Ness, K. K., DeLany, J. P., Kaste, S. C., Mulrooney, D. A., Pui, C. H., Chemaitilly, W., . . . Hudson, M. M. (2015). Energy balance and fitness in adult survivors



- of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 125(22), 3411-3419. doi:10.1182/blood-2015-01-621680
- Newell, S. A., Sanson-Fisher, R. W., & Savolainen, N. J. (2002). Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 558-584.
- Newton, R. U., Taaffe, D. R., Chambers, S. K., Spry, N., & Galvão, D. A. (2018). Effective Exercise Interventions for Patients and Survivors of Cancer Should be Supervised, Targeted, and Prescribed With Referrals From Oncologists and General Physicians. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2017767400-JCO2017767400.
- Nieman, D. C. (1998). Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exerc Immunol Rev*, 4, 64-76.
- Nieman, D. C., Miller, A. R., Henson, D. A., Warren, B. J., Gusewitch, G., Johnson, R. L., . . . Nehlsen-Cannarella, S. L. (1994). Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med*, 15(4), 199-206. doi:10.1055/s-2007-1021047
- Niemi, A. K., & Majamaa, K. (2005). Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*, 13(8), 965-969. doi:10.1038/sj.ejhg.5201438
- Nightingale, C. L., Quinn, G. P., Shenkman, E. A., Curbow, B. A., Zebrack, B. J., Krull, K. R., & Huang, I. C. (2011). Health-Related Quality of Life of Young Adult Survivors of Childhood Cancer: A Review of Qualitative Studies. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 1(3), 124-132. doi:10.1089/jayao.2011.0033
- Ninot, G. (2014). *La qualité de vie liée à la santé dans les maladies chroniques*. Rennes Presses Universitaires de Rennes.
- Ninot, G., Delignières, D., & Fortes, M. (2000). L'évaluation de l'estime de soi dans le domaine corporel. *staps*, 53, 35-48.

- Ninot, G., Fortes, M., & Delignieres, D. (2001). A psychometric tool for the assessment of the dynamics of the physical self. *European Review of Applied Psychology, 51*(3), 205-216.
- Norman, B., Esbjornsson, M., Rundqvist, H., Osterlund, T., Glenmark, B., & Jansson, E. (2014). ACTN3 genotype and modulation of skeletal muscle response to exercise in human subjects. *J Appl Physiol (1985), 116*(9), 1197-1203. doi:10.1152/jappphysiol.00557.2013
- Norman, P., & Conner, M. (2005). The theory of planned behavior and exercise: Evidence for the mediating and moderating roles of planning on intention-behavior relationships. *Journal of sport and exercise psychology, 27*(4), 488-504.
- Notarius, C. F., Butler, G. C., Ando, S., Pollard, M. J., Senn, B. L., & Floras, J. S. (1999). Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond), 96*(6), 557-565.
- Ntanasis-Stathopoulos, J., Tzanninis, J., Philippou, A., & Koutsilieris, M. (2013). Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact, 13*(2), 133-146.
- O'Hare, M., Sharma, A., Murphy, K., Mookadam, F., & Lee, H. (2015). Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy, 13*(5), 511-518. doi:10.1586/14779072.2015.1032940
- Ochsner, K. N., Ludlow, D. H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. C., & Mackey, S. C. (2006). Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain, 120*(1-2), 69-77. doi:10.1016/j.pain.2005.10.014
- 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. *N Engl J Med, 355*(15), 1572-1582. doi:10.1056/NEJMsa060185

- Okunieff, P., Morgan, D., Niemierko, A., & Suit, H. D. (1995). Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(4), 1227-1237.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2015). Cancer, Aide-mémoire N°297. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2016). Activité physique. *Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé*. Retrieved from <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2017). Cancer. Retrieved from <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2018). La sédentarité: un problème de santé publique mondial. *Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé*. Retrieved from [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_inactivity/fr/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/fr/)
- Ortega, F. B., Ruiz, J. R., Espana-Romero, V., Vicente-Rodriguez, G., Martinez-Gomez, D., Manios, Y., . . . Castillo, M. J. (2011). The International Fitness Scale (IFIS): usefulness of self-reported fitness in youth. *Int J Epidemiol*, 40(3), 701-711. doi:10.1093/ije/dyr039
- Paget, S. (1889). The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*, 133(3421), 571-573.
- Paillé, P., & Mucchielli, A. (2016). *L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales-4e éd*: Armand Colin.
- Palmer, S. N., Meeske, K. A., Katz, E. R., Burwinkle, T. M., & Varni, J. W. (2007). The PedsQL Brain Tumor Module: initial reliability and validity. *Pediatr Blood Cancer*, 49(3), 287-293. doi:10.1002/pbc.21026
- Parkin, D., Ferlay, J., Hamdi-Chérif, M., Sitas, F., Thomas, J., Wabinga, H., & Whelan, S. (2003). Chapter 5: Childhood cancer. In (IARC Scientific Publications Series) (Ed.), *Cancer in Africa: epidemiology and prevention* (pp. 381-396). Lyon: IARC.
- Parkin, D., Kramarova, E., Draper, G., Masuyer, E., Michaelis, J., Neglia, J., . . . Stiller, C. (1998). *International incidence of childhood cancer, Volume II*: International agency for research on cancer.

- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., . . . et al. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, *273*(5), 402-407.
- Patel, A. V., Friedenreich, C. M., Moore, S. C., Hayes, S. C., Silver, J. K., Campbell, K. L., . . . Matthews, C. E. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(11), 2391-2402. doi:10.1249/MSS.0000000000002117
- Patel, H. C., Rosen, S. D., Lindsay, A., Hayward, C., Lyon, A. R., & di Mario, C. (2013). Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. *Int J Cardiol*, *170*(2), 107-117. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.058
- Patrick, D. L., Ferketich, S. L., Frame, P. S., Harris, J. J., Hendricks, C. B., Levin, B., . . . Vernon, S. W. (2003). National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *Journal of the National Cancer Institute*, *95*(15), 1110-1117.
- Pedersen, B. K., & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological Reviews*, *80*(3), 1055-1081.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*, *16 Suppl 1*, 3-63. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00520.x
- Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., . . . Hojman, P. (2016). Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab*, *23*(3), 554-562. doi:10.1016/j.cmet.2016.01.011
- Percy, C., Muir, C. S., Holten, V. v., & Organization, W. H. (1990). International classification of diseases for oncology.

- Perusse, L., Rankinen, T., Hagberg, J. M., Loos, R. J., Roth, S. M., Sarzynski, M. A., . . . Bouchard, C. (2013). Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2012. *Med Sci Sports Exerc*, *45*(5), 824-831. doi:10.1249/MSS.0b013e31828b28a3
- Perusse, L., Rankinen, T., Rauramaa, R., Rivera, M. A., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2003). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2002 update. *Med Sci Sports Exerc*, *35*(8), 1248-1264. doi:10.1249/01.Mss.0000078938.84161.22
- Pescatello, L., & American College of Sports Medicine. (2014). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health,.
- Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985), *98*(4), 1154-1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004
- Pinquart, M., & Duberstein, P. R. (2010). Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*, *40*(11), 1797-1810. doi:10.1017/s0033291709992285
- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med*, *36*(5), 443-458.
- Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., . . . Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, *27*(9), 911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012
- Platschek, A. M., Kehe, L., Abeln, V., Berthold, F., Simon, T., & Struder, H. (2017). Computer-Based Exercise Program: Effects of a 12-Week Intervention on Mood and Fatigue in Pediatric Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs*, *21*(6), E280-e286. doi:10.1188/17.cjon.e280-e286
- Ploeger, H. E., Takken, T., de Greef, M. H., & Timmons, B. W. (2009). The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and

- adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, 15, 6-41.
- Prasad, S. M., Eggener, S. E., Lipsitz, S. R., Irwin, M. R., Ganz, P. A., & Hu, J. C. (2014). Effect of depression on diagnosis, treatment, and mortality of men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(23), 2471-2478.
- Pritchard-Jones, K., Pieters, R., Reaman, G. H., Hjorth, L., Downie, P., Calaminus, G., . . . Steliarova-Foucher, E. (2013). Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol*, 14(3), e95-e103. doi:10.1016/s1470-2045(13)70010-x
- Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1982). Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: theory, research & practice*, 19(3), 276.
- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C., & Norcross, J. C. (1992). In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*, 47(9), 1102-1114.
- Prochaska, J. O., & Velicer, W. F. (1997). The transtheoretical model of health behavior change. *American J health promotion*, 12(1), 38-48.
- Radom-Aizik, S., Zaldivar, F., Haddad, F., & Cooper, D. M. (2013). Impact of brief exercise on peripheral blood NK cell gene and microRNA expression in young adults. *J Appl Physiol* (1985), 114(5), 628-636. doi:10.1152/jappphysiol.01341.2012
- Rankinen, T., Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Roth, S. M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2006). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Med Sci Sports Exerc*, 38(11), 1863-1888. doi:10.1249/01.mss.0000233789.01164.4f
- Rankinen, T., Perusse, L., Rauramaa, R., Rivera, M. A., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2001). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6), 855-867. doi:10.1097/00005768-200106000-00001

- Rankinen, T., Perusse, L., Rauramaa, R., Rivera, M. A., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2002). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2001 update. *Med Sci Sports Exerc*, *34*(8), 1219-1233. doi:10.1097/00005768-200208000-00001
- Rankinen, T., Perusse, L., Rauramaa, R., Rivera, M. A., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2004). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2003 update. *Med Sci Sports Exerc*, *36*(9), 1451-1469. doi:10.1249/01.mss.0000139902.42385.5f
- Redondo, M., Morales, J. S., Lucia, A., & Prieto, I. (2019). Physical exercise in cancer: general recommendations might not be enough. *Cancer causes & control : CCC*, *10.1007/s10552-10019-01243-10556*. doi:10.1007/s10552-019-01243-6
- Reilly, J. J., Ventham, J. C., Ralston, J. M., Donaldson, M., & Gibson, B. (1998). Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Research*, *44*(4), 557-562. doi:10.1203/00006450-199810000-00015
- Rejeski, W. J., & Mihalko, S. L. (2001). Physical activity and quality of life in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological sciences and medical sciences*, *56*(suppl\_2), 23-35.
- Remark, R., Alifano, M., Cremer, I., Lupo, A., Dieu-Nosjean, M. C., Riquet, M., . . . Damotte, D. (2013). Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin Cancer Res*, *19*(15), 4079-4091. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-3847
- Rhodes, R. E., & Courneya, K. S. (2003). Relationships between personality, an extended theory of planned behaviour model and exercise behaviour. *Br J Health Psychol*, *8*(Pt 1), 19-36. doi:10.1348/135910703762879183
- Ricca-Mallada, R., Migliaro, E. R., Silvera, G., Chiappella, L., Frattini, R., & Ferrando-Castagnetto, F. (2017). Functional outcome in chronic heart failure after exercise training: Possible predictive value of heart rate

- variability. *Ann Phys Rehabil Med*, 60(2), 87-94.  
doi:10.1016/j.rehab.2016.12.003
- Rico-Sanz, J., Rankinen, T., Joannis, D. R., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., . . . Bouchard, C. (2003). Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics*, 14(2), 161-166.  
doi:10.1152/physiolgenomics.00165.2002
- Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., & Magal, M. (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Ries, L. A. G., Smith, M. A., Gurney, J., Linet, M., Tamra, T., Young, J., & Bunin, G. (1999). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*.
- Rimer, B., Keintz, M. K., & Glassman, B. (1985). Cancer patient education: reality and potential. *Preventive medicine*, 14(6), 801-818.
- Rock, C. L., Doyle, C., Demark - Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K. S., Schwartz, A. L., . . . McCullough, M. (2012). Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(4), 242-274.
- Rodary, C., Leplège, A., & Hill, C. (1998). Evaluation de la qualité de vie dans la recherche clinique en cancérologie. *Bulletin du cancer*, 85(2), 140-148.
- Roh, J., Rhee, J., Chaudhari, V., & Rosenzweig, A. (2016). The Role of Exercise in Cardiac Aging: From Physiology to Molecular Mechanisms. *Circ Res*, 118(2), 279-295. doi:10.1161/circresaha.115.305250
- Ross, W. L., Le, A., Zheng, D. J., Mitchell, H. R., Rotatori, J., Li, F., . . . Kadan-Lottick, N. S. (2018). Physical activity barriers, preferences, and beliefs in childhood cancer patients. *Support Care Cancer*. doi:10.1007/s00520-017-4041-9
- Rowbottom, D. G., & Green, K. J. (2000). Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc*, 32(7 Suppl), S396-405.



- Rowbottom, D. G., Keast, D., Garcia-Webb, P., & Morton, A. R. (1995). Serum free cortisol responses to a standard exercise test among elite triathletes. *Aust J Sci Med Sport*, 27(4), 103-107.
- Rubio, J. C., Martin, M. A., Rabadan, M., Gomez-Gallego, F., San Juan, A. F., Alonso, J. M., . . . Lucia, A. (2005). Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? *J Appl Physiol* (1985), 98(6), 2108-2112. doi:10.1152/jappphysiol.01371.2004
- Ruggiero, A., Ridola, V., Puma, N., Molinari, F., Coccia, P., De Rosa, G., & Riccardi, R. (2008). Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*, 25(4), 261-281. doi:10.1080/08880010802016649
- Ruiz, J. R., Castro-Pinero, J., Artero, E. G., Ortega, F. B., Sjostrom, M., Suni, J., & Castillo, M. J. (2009). Predictive validity of health-related fitness in youth: a systematic review. *Br J Sports Med*, 43(12), 909-923. doi:10.1136/bjism.2008.056499
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Martínez-Gómez, D., Labayen, I., Moreno, L. A., De Bourdeaudhuij, I., . . . Molnar, D. (2011). Objectively measured physical activity and sedentary time in European adolescents: the HELENA study. *American Journal of Epidemiology*, 174(2), 173-184.
- Ryerson, A. B., Wasilewski-Masker, K., Border, W. L., Goodman, M., Meacham, L., Austin, H., . . . Mertens, A. C. (2016). Pediatric quality of life in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*, 63(12), 2205-2211. doi:10.1002/pbc.26149
- Salmen, T., Heikkinen, A. M., Mahonen, A., Kroger, H., Komulainen, M., Pallonen, H., . . . Maenpaa, P. H. (2003). Relation of aromatase gene polymorphism and hormone replacement therapy to serum estradiol levels, bone mineral density, and fracture risk in early postmenopausal women. *Ann Med*, 35(4), 282-288.
- Saltin, B., & Calbet, J. A. (2006). Point: in health and in a normoxic environment, VO2 max is limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood

- flow. *J Appl Physiol* (1985), 100(2), 744-745.  
doi:10.1152/jappphysiol.01395.2005
- Samama, P., Rumennik, L., & Grippo, J. F. (2003). The melanocortin receptor MCR4 controls fat consumption. *Regul Pept*, 113(1-3), 85-88.
- San Juan, A. F., Wolin, K., & Lucia, A. (2011). Physical activity and pediatric cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res*, 186, 319-347. doi:10.1007/978-3-642-04231-7\_14
- Sarfati, D., Koczwara, B., & Jackson, C. (2016). The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*, 66(4), 337-350. doi:10.3322/caac.21342
- Sarzynski, M. A., Loos, R. J., Lucia, A., Perusse, L., Roth, S. M., Wolfarth, B., . . . Bouchard, C. (2016). Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. *Med Sci Sports Exerc*, 48(10), 1906-1916. doi:10.1249/mss.0000000000000982
- Sasso, J. P., Eves, N. D., Christensen, J. F., Koelwyn, G. J., Scott, J., & Jones, L. W. (2015). A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 6(2), 115-124. doi:10.1002/jcsm.12042
- Scanlan, T., & Simons, J. (1992). The construct of sport enjoyment. In G. C. Roberts (Ed.), *Motivation in sport and exercise* (pp. 199-215). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Schmitz, K. H., Campbell, A. M., Stuiver, M. M., Pinto, B. M., Schwartz, A. L., Morris, G. S., . . . Matthews, C. E. (2019). Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(6), 468-484. doi:10.3322/caac.21579
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., . . . Schwartz, A. L. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 42(7), 1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life:

- the role of exercise training. *Ann Oncol*, 18(12), 1957-1962.  
doi:10.1093/annonc/mdm364
- Schrijvers, D. (2003). Role of Red Blood Cells in Pharmacokinetics of Chemotherapeutic Agents. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(9), 779-791.  
doi:10.2165/00003088-200342090-00001
- Schutte, N. M., Bartels, M., & de Geus, E. J. C. (2014). Genetic Modification of the Effects of Exercise Behavior on Mental Health. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 64. doi:10.3389/fpsy.2014.00064
- Scott, J. M., Li, N., Liu, Q., Yasui, Y., Leisenring, W., Nathan, P. C., . . . Oeffinger, K. C. (2018). Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol*, 4(10), 1352-1358.
- Scott, J. M., Nilsen, T. S., Gupta, D., & Jones, L. W. (2018). Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation*, 137(11), 1176-1191.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671
- Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J., . . . Reid, R. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 19(3), 657-665. doi:10.1200/jco.2001.19.3.657
- Senkus, E., & Jassem, J. (2011). Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 37(4), 300-311.  
doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*, 38(1), 27-43.
- Shephard, R. J., Allen, C., Benade, A., Davies, C., Di Prampero, P., Hedman, R., . . . Simmons, R. (1968). The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bulletin of the World Health Organization*, 38(5), 757.
- Shephard, R. J., & Bouchard, C. (1995). Relationship between perceptions of physical activity and health-related fitness. *J Sports Med Phys Fitness*, 35(3), 149-158.

- Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1995). Cancer, immune function, and physical activity. *Can J Appl Physiol*, 20(1), 1-25.
- Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1998). Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med*, 26(5), 293-315. doi:10.2165/00007256-199826050-00002
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. doi:10.3322/caac.21387
- Simó, M., Navarro, X., Yuste, V. J., & Bruna, J. (2018). Autonomic nervous system and cancer. *Clinical Autonomic Research*, 1-14.
- Simonen, R. L., Rankinen, T., Perusse, L., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., . . . Bouchard, C. (2003). A dopamine D2 receptor gene polymorphism and physical activity in two family studies. *Physiol Behav*, 78(4-5), 751-757.
- Simpson, R. J., Bigley, A. B., Agha, N., Hanley, P. J., & Bollard, C. M. (2017). Mobilizing Immune Cells With Exercise for Cancer Immunotherapy. *Exerc Sport Sci Rev*, 45(3), 163-172. doi:10.1249/jes.0000000000000114
- Smith, L., Croker, H., Fisher, A., Williams, K., Wardle, J., & Beeken, R. J. (2017). Cancer survivors' attitudes towards and knowledge of physical activity, sources of information, and barriers and facilitators of engagement: A qualitative study. *European Journal of Cancer Care*, 26(4), 10.1111/ecc.12641. doi:10.1111/ecc.12641
- Smith, M. A., Seibel, N. L., Altekruse, S. F., Ries, L. A., Melbert, D. L., O'Leary, M., . . . Reaman, G. H. (2010). Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*, 28(15), 2625-2634. doi:10.1200/jco.2009.27.0421
- Smith, S. M., Link, M. P., & Effinger, K. E. (2020). Minding the Gap for Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5556
- Soares-Miranda, L., Fiuza-Luces, C., Lassaletta, A., Santana-Sosa, E., Padilla, J. R., Fernandez-Casanova, L., . . . Lucia, A. (2013). Physical Activity in Pediatric Cancer patients with solid tumors (PAPEC): trial rationale and design. *Contemp Clin Trials*, 36(1), 106-115. doi:10.1016/j.cct.2013.05.012

- Société Française de Psycho-Oncologie. (2018). La psycho-oncologie: Définition et enjeux. Retrieved from <http://www.sfpo.fr/la-psycho-oncologie/definition-et-enjeux.html>
- Sonstroem, R. J. (1978). Physical estimation and attraction scales: rationale and research. *Medicine and Science in Sports*, 10(2), 97-102.
- Sonstroem, R. J., & Morgan, W. P. (1989). Exercise and self-esteem: rationale and model. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*, 4(2), 87-100. doi:10.1007/s11764-009-0110-5
- Spence, R. R., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2010). Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 36(2), 185-194. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.003
- Spitzer, W., Dobson, A. J., Hall, J., Chesterman, E., Levi, J., Shepherd, R., . . . Catchlove, B. R. (1981). Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *Journal of Chronic Diseases*, 34(12), 585-597.
- Spitzer, W. O., Dobson, A. J., Hall, J., Chesterman, E., Levi, J., Shepherd, R., . . . Catchlove, B. R. (1981). Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis*, 34(12), 585-597.
- Stathopoulou, G., Powers, M. B., Berry, A. C., Smits, J. A., & Otto, M. W. (2006). Exercise interventions for mental health: a quantitative and qualitative review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13(2), 179-193.
- Statistique Canada. (2015a). Activité physique directement mesurée chez les adultes, 2012 et 2013. Retrieved from <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14135-fra.htm>
- Statistique Canada. (2015b). Les 10 principales causes de décès, 2012,. Retrieved from <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14296-fra.htm>

- Statistique Canada. (2017). Activité physique directement mesurée chez les enfants et les jeunes, 2012 et 2013. Retrieved from <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14136-fra.htm>
- Stefan, N., Vozarova, B., Del Parigi, A., Ossowski, V., Thompson, D. B., Hanson, R. L., . . . Tataranni, P. A. (2002). The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(12), 1629-1632. doi:10.1038/sj.ijo.0802161
- Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., . . . Stiller, C. A. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*.
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Kaatsch, P., Berrino, F., Coebergh, J.-W., Lacour, B., & Perkin, M. (2004). Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *The Lancet*, 364(9451), 2097-2105.
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P. (2005). International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*, 103(7), 1457-1467. doi:10.1002/cncr.20910
- Sternfeld, B., Weltzien, E., Quesenberry, C. P., Jr., Castillo, A. L., Kwan, M., Slattery, M. L., & Caan, B. J. (2009). Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(1), 87-95. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0595
- Stewart, B., & Wild, C. P. (2016). *World cancer report 2014*. Geneva: International Agency for Research on Cancer of World Health Organization.
- Stiller, C., Kroll, M., & Eatock, E. (2007). Survival from childhood cancer. In C. Stiller (Ed.), *Childhood cancer in Britain* (pp. 131-204). Oxford: Oxford University Press.

- Stiller, C. A., Desandes, E., Danon, S. E., Izarzugaza, I., Ratiu, A., Vassileva-Valerianova, Z., & Steliarova-Foucher, E. (2006). Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*, *42*(13), 2006-2018. doi:10.1016/j.ejca.2006.06.002
- Stocchi, V., De Feo, P., & Hood, D. A. (2007). *Role of Physical Exercise in Preventing Disease and Improving the Quality of Life*: Springer.
- Stubbe, J. H., Boomsma, D. I., Vink, J. M., Cornes, B. K., Martin, N. G., Skytthe, A., . . . de Geus, E. J. (2006). Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries. *PloS One*, *1*, e22. doi:10.1371/journal.pone.0000022
- Tao, Y., Pinzi, V., Bourhis, J., & Deutsch, E. (2007). Mechanisms of disease: signaling of the insulin-like growth factor 1 receptor pathway—therapeutic perspectives in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *4*(10), 591.
- Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, *93*(5), 1043-1065.
- Taylor, W. C., Baranowski, T., & Sallis, J. F. (1994). Family determinants of childhood physical activity: A social-cognitive model. In R. K. Dishman (Ed.), *Advances in exercise adherence* (pp. 319-342). Champaign, IL, England: Human Kinetics.
- Tazi, E. M., & Errihani, H. (2011). Evaluation and Management of Fatigue in Oncology: A Multidimensional Approach. *Indian J Palliat Care*, *17*(2), 92-97. doi:10.4103/0973-1075.84528
- Tei, C. (1995). New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *Journal of Cardiology*, *26*(2), 135-136.
- Tei, C., Ling, L. H., Hodge, D. O., Bailey, K. R., Oh, J. K., Rodeheffer, R. J., . . . Seward, J. B. (1995). New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac

- function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 26(6), 357-366.
- Thomas, R. J., Kenfield, S. A., & Jimenez, A. (2016). Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med*. doi:10.1136/bjsports-2016-096343
- Thornton, J. (1997). Overcoming 'protected child syndrome': kids, exercise, and chronic illness. *Phys Sportsmed*, 25(11), 97-100. doi:10.3810/psm.1997.11.1448
- Thorsen, L., Courneya, K. S., Stevinson, C., & Fossa, S. D. (2008). A systematic review of physical activity in prostate cancer survivors: outcomes, prevalence, and determinants. *Support Care Cancer*, 16(9), 987-997. doi:10.1007/s00520-008-0411-7
- Thygeson, M. V., Hooke, M. C., Clapsaddle, J., Robbins, A., & Moquist, K. (2010). Peaceful play yoga: serenity and balance for children with cancer and their parents. *J Pediatr Oncol Nurs*, 27(5), 276-284. doi:10.1177/1043454210363478
- Tilemann, L. M., Heckmann, M. B., Katus, H. A., Lehmann, L. H., & Muller, O. J. (2018). Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. *Clinical Research in Cardiology*, 107(4), 271-280. doi:10.1007/s00392-018-1202-x
- Tillmann, V., Darlington, A. S., Eiser, C., Bishop, N. J., & Davies, H. A. (2002). Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*, 17(6), 1073-1080. doi:10.1359/jbmr.2002.17.6.1073
- Timmons, B. W. (2005). Paediatric exercise immunology: health and clinical applications. *Exerc Immunol Rev*, 11, 108-144.
- Timmons, B. W. (2007). Exercise and immune function in children. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 1(1), 59-66.
- Timmons, B. W., & Cieslak, T. (2008). Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc Immunol Rev*, 14, 8-23.



- Tjeerdsma, G., Meinardi, M. T., van Der Graaf, W. T., van Den Berg, M. P., Mulder, N. H., Crijns, H. J., . . . van Veldhuisen, D. J. (1999). Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart, 81*(4), 419-423.
- Tomlinson, D., Diorio, C., Beyene, J., & Sung, L. (2014). Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil, 93*(8), 675-686. doi:10.1097/phm.0000000000000083
- Tomlinson, D., Hinds, P. S., Ethier, M.-C., Ness, K. K., Zupanec, S., & Sung, L. (2013). Psychometric properties of instruments used to measure fatigue in children and adolescents with cancer: a systematic review. *Journal of pain and symptom management, 45*(1), 83-91.
- Tomlinson, D., Hinds, P. S., Ethier, M. C., Ness, K. K., Zupanec, S., & Sung, L. (2013). Psychometric properties of instruments used to measure fatigue in children and adolescents with cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage, 45*(1), 83-91. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.02.010
- Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., . . . Chinapaw, M. J. M. (2017). Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act, 14*(1), 75. doi:10.1186/s12966-017-0525-8
- Triandis, H. C. (1979). *Values, attitudes, and interpersonal behavior*. Paper presented at the Nebraska Symposium on Motivation.
- Troiano, R. P., Berrigan, D., Dodd, K. W., Masse, L. C., Tilert, T., & McDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc, 40*(1), 181-188. doi:10.1249/mss.0b013e31815a51b3
- Trudel, J., Leduc, N., & Dumont, S. (2012). Evolution of the concept of quality of life in oncology and its measurement through time. *Psycho-Oncologie, 6*(4), 201-208.

- US Department of Health and Human Services. (2000). Healthy People 2010: Understanding and improving health. <http://www.healthypeople.gov/Document/tableofcontents.htm#under>.
- US Department of Health Human Services. (2008). *2008 Physical Activity Guidelines for Americans* (M. Leavitt Ed.). Washington, DC: US Department of Health Human Services,.
- van Bilsen, M., Patel, H. C., Bauersachs, J., Bohm, M., Borggreffe, M., Brutsaert, D., . . . Lyon, A. R. (2017). The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, *19*(11), 1361-1378. doi:10.1002/ejhf.921
- Van Brussel, M., Takken, T., Lucia, A., van der Net, J., & Helders, P. J. (2005). Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*, *19*(1), 13-17. doi:10.1038/sj.leu.2403547
- Van Dijk-Lokkart, E. M., Steur, L. M. H., Braam, K. I., Veening, M. A., Huisman, J., Takken, T., . . . Van Litsenburg, R. R. L. (2019). Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*, *66*(12), e27949. doi:10.1002/pbc.27949
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Katz, E. R., Meeske, K., & Dickinson, P. (2002). The PedsQL™ in pediatric cancer. *Cancer*, *94*(7), 2090-2106.
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., & Skarr, D. (2003). The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*, *3*(6), 329-341.
- Varni, J. W., Katz, E. R., Seid, M., Quiggins, D. J., Friedman-Bender, A., & Castro, C. M. (1998). The Pediatric Cancer Quality of Life Inventory (PCQL). I. Instrument development, descriptive statistics, and cross-informant variance. *J Behav Med*, *21*(2), 179-204.
- Varni, J. W., Limbers, C., & Burwinkle, T. M. (2007). Literature review: health-related quality of life measurement in pediatric oncology: hearing the voices

- of the children. *J Pediatr Psychol*, 32(9), 1151-1163. doi:10.1093/jpepsy/jsm008
- Varni, J. W., Rode, C. A., Seid, M., Katz, E. R., Friedman-Bender, A., & Quiggins, D. J. (1999). The Pediatric Cancer Quality of Life Inventory-32 (PCQL-32). II. Feasibility and range of measurement. *J Behav Med*, 22(4), 397-406.
- Varni, J. W., Seid, M., & Rode, C. A. (1999). The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care*, 37(2), 126-139.
- Viniegra, M., Marchetti, M., Losso, M., Navigante, A., Litovska, S., Senderowicz, A., . . . et al. (1990). Cardiovascular autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 26(3), 227-231.
- Virchow, R. (1863). *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. Philadelphia: J.B. Lippincott.
- Vollaard, N. B., Constantin-Teodosiu, D., Fredriksson, K., Rooyackers, O., Jansson, E., Greenhaff, P. L., . . . Sundberg, C. J. (2009). Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol* (1985), 106(5), 1479-1486. doi:10.1152/jappphysiol.91453.2008
- Wadley, A. J., Cullen, T., Vautrinot, J., Keane, G., Bishop, N. C., & Coles, S. J. (2020). High intensity interval exercise increases the frequency of peripheral PD-1+ CD8(+) central memory T-cells and soluble PD-L1 in humans. *Brain Behav Immun Health*, 3, 100049. doi:10.1016/j.bbih.2020.100049
- Walker, A. J., Gedaly-Duff, V., Miaskowski, C., & Nail, L. (2010). Differences in symptom occurrence, frequency, intensity, and distress in adolescents prior to and one week after the administration of chemotherapy. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 27(5), 259-265.
- Wallace, K. G. (1997). Analysis of recent literature concerning relaxation and imagery interventions for cancer pain. *Cancer Nursing*, 20(2), 79-88.

- Walsh, D., & Nelson, K. A. (2002). Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer, 10*(7), 523-528. doi:10.1007/s00520-002-0376-x
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., . . . Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev, 17*, 6-63.
- Wang, J. S., & Weng, T. P. (2011). Hypoxic exercise training promotes antitumour cytotoxicity of natural killer cells in young men. *Clin Sci (Lond), 121*(8), 343-353. doi:10.1042/cs20110032
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 64*(2), 83-103.
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care, 30*(6), 473-483.
- Watson, M., Greer, S., Young, J., Inayat, Q., Burgess, C., & Robertson, B. (1988). Development of a questionnaire measure of adjustment to cancer: the MAC scale. *Psychol Med, 18*(1), 203-209.
- Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes, 1*, 79. doi:10.1186/1477-7525-1-79
- Weiner, B. (1985). An attributional theory of achievement motivation and emotion. *Psychological review, 92*(4), 548.
- Weiss, M. R., Bhalla, J. A., & Price, M. S. (2008). Developing Positive Self - Perceptions through Youth Sport Participation. In H. H. O. Bar-Or (Ed.), *The encyclopaedia of sports medicine: The young athlete* (Vol. X, pp. 302-318). Oxford, UK: Wiley.
- Wellisch, D. K., & Lindberg, N. M. (2001). A psychological profile of depressed and nondepressed women at high risk for breast cancer. *Psychosomatics, 42*(4), 330-336.

- Westerlind, K. C. (2003). Physical activity and cancer prevention--mechanisms. *Med Sci Sports Exerc*, 35(11), 1834-1840. doi:10.1249/01.Mss.0000093619.37805.B7
- Wetmore, C. M., & Ulrich, C. M. (2006). *Cancer prevention and management through exercise and weight control* (A. McTiernan Ed.). Boca Raton: CRC Taylor Francis.
- Wetmore, C. M., & Ulrich, C. M. (2006). Mechanisms associating physical activity with cancer incidence: exercise and immune function. *Cancer Prevention and Management through Exercise and Weight Control. Florida: CRC Press & Taylor & Francis Group*, 157-175.
- Wicker, A. W. (1969). Attitudes versus actions: The relationship of verbal and overt behavioral responses to attitude objects. *Journal of Social issues*, 25(4), 41-78.
- Williams, A. G., Day, S. H., Folland, J. P., Gohlke, P., Dhamrait, S., & Montgomery, H. E. (2005). Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*, 37(6), 944-948.
- Williams, C. J., Williams, M. G., Eynon, N., Ashton, K. J., Little, J. P., Wisloff, U., & Coombes, J. S. (2017). Genes to predict VO<sub>2</sub>(max) trainability: a systematic review. *BMC Genomics*, 18(Suppl 8). doi:10.1186/s12864-017-4192-6
- Wilson, C. L., Howell, C. R., Partin, R. E., Lu, L., Kaste, S. C., Mulrooney, D. A., . . . Ness, K. K. (2018). Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, e27286. doi:10.1002/pbc.27286
- Winnicki, M., Accurso, V., Hoffmann, M., Pawlowski, R., Dorigatti, F., Santonastaso, M., . . . Palatini, P. (2004). Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives. *Am J Med Genet A*, 125a(1), 38-44. doi:10.1002/ajmg.a.20434
- Winter, C., Muller, C., Hoffmann, C., Boos, J., & Rosenbaum, D. (2010). Physical activity and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 54(4), 501-510. doi:10.1002/pbc.22271

- Winters-Stone, K. M., Neil, S. E., & Campbell, K. L. (2014). Attention to principles of exercise training: a review of exercise studies for survivors of cancers other than breast. *Br J Sports Med, 48*(12), 987-995. doi:10.1136/bjsports-2012-091732
- Wiseman, M. (2008). The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc, 67*(3), 253-256. doi:10.1017/s002966510800712x
- Witvrouwen, I., Van Craenenbroeck, E. M., Abreu, A., Moholdt, T., & Krankel, N. (2019). Exercise training in women with cardiovascular disease: Differential response and barriers - review and perspective. *Eur J Prev Cardiol, 2047487319838221*. doi:10.1177/2047487319838221
- Wolfarth, B., Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Rauramaa, R., Rivera, M. A., . . . Bouchard, C. (2005). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2004 update. *Med Sci Sports Exerc, 37*(6), 881-903.
- Wolfarth, B., Rankinen, T., Hagberg, J. M., Loos, R. J., Perusse, L., Roth, S. M., . . . Bouchard, C. (2014). Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013. *Med Sci Sports Exerc, 46*(5), 851-859. doi:10.1249/mss.0000000000000300
- Wolin, K. Y., Ruiz, J. R., Tuchman, H., & Lucia, A. (2010). Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review. *Leukemia, 24*(6), 1113-1120. doi:10.1038/leu.2010.54
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. Retrieved from dietandcancerreport.org
- World Health Organization. (1976). *International Classification of Diseases for Oncology* (First ed. Vol. First Edition). Geneva: World Health Organization,.
- World Health Organization. (1992). *International statistical classification of diseases and health related problems, 10th revision*. Geneva: World Health Organization,.

- World Health Organization. (2017a). Cancer. Retrieved from <http://www.who.int/cancer/en/>
- World Health Organization. (2017b). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Retrieved from [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/)
- World Health Organization quality of life Group. (1994). The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In *Quality of life assessment: International perspectives* (pp. 41-57): Springer.
- Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Easteal, S., & North, K. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*, 73(3), 627-631. doi:10.1086/377590
- Yeh, J. M., Ward, Z. J., Chaudhry, A., Liu, Q., Yasui, Y., Armstrong, G. T., . . . Diller, L. (2020). Life Expectancy of Adult Survivors of Childhood Cancer Over 3 Decades. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5582
- Yennurajalingam, S., Palmer, J. L., Zhang, T., Poulter, V., & Bruera, E. (2008). Association between fatigue and other cancer-related symptoms in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, 16(10), 1125-1130. doi:10.1007/s00520-008-0466-5
- Yungblut, H. E., Schinke, R. J., & McGannon, K. R. (2012). Views of adolescent female youth on physical activity during early adolescence. *J Sports Sci Med*, 11(1), 39-50.
- Zhang, X., Ashcraft, K. A., Betof Warner, A., Nair, S. K., & Dewhirst, M. W. (2019). Can Exercise-Induced Modulation of the Tumor Physiologic Microenvironment Improve Antitumor Immunity? *Cancer Research*, 79(10), 2447-2456. doi:10.1158/0008-5472.Can-18-2468

**ANNEXE 1 : Re: “Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors:  
A Widely Underestimated Risk” by Berger et al.**



Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'une lettre à l'éditeur publiée dans la revue *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*

« Re: "Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk" by Berger et al. »

Caru, M., & Curnier, D. 2019

(doi: 10.1089/jayao.2018.0145)

Re: “Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk” by Berger et al.

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup> and Daniel Curnier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Quebec, Canada;

**Corresponding author:** Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), école de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, faculté de médecine, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

**The category of the manuscript:** Letter to the Editor

**Journal:** Journal of Adolescent and Young Adult Oncology

**DOI:** 10.1089/jayao.2018.0145

Dr. Berger and colleagues recently published an article in the Journal of Adolescent and Young Adult Oncology on the autonomic nervous system (ANS) activity in childhood cancer survivors (1). They should be congratulated for focusing on the relatively neglected field of long-term adverse effects. Indeed, their study provides interesting findings on the ANS dysfunction in survivors, which is a widely underestimated risk. With this Letter to the Editor, we would like to comment on the importance of physical activity in the management of long-term adverse effects of cancer treatments and further perspectives of the study.

We agree with the researchers' point of view on the role of physical activity and on the need to increase regular physical activity in these patients. As it is developed, physical activity is a positive regulator and modulator of ANS activity in cancer patients. Thus, we believe that physical activity is the most efficient way to improve ANS activity. However, during cancer, children face many challenges. Nearly half do not meet the physical activity recommendations and some drop out of school because of disease and treatments. It appears essential to help them to reinstate the academic system where they are active in a variety of sports activities. This allows them to improve the regulation of their sympathetic and parasympathetic nervous systems, provided that they adhere to regular physical activity. Therefore, it is recommended to promote collective sports activities in school to stimulate the development of pleasure related to physical activity. Nevertheless, although we share the same opinion regarding the beneficial effects of physical activity as described in the article, we see other major effects that deserve to be discussed.

Indeed, the authors indicated that the effect of cancer treatments was not taken into account in their analyses due to the small cohort. However, it has been shown that cancer treatment, such as anthracyclines, can induce long-term cardiotoxicity (2). In the long-term, this cardiotoxicity may have terrible consequences in survivors and the effects of cancer treatments in the ANS dysfunction should not be underestimated. It has been reported that survivors have

a considerably increased risk for premature cardiovascular diseases such as congestive heart failure (3). The ANS seems to be activated excessively in these patients, described by an imbalance in the sympathetic and parasympathetic nervous systems. This is one of the precursor signs of heart failure since it has the effect of promoting inappropriate remodeling of the myocardium and deterioration of the cardiac function (4). Thus, in addition to participating in the ANS restoration, physical activity encourages cardiac remodeling; which are important issues in cancer survivors (2). It should also be noted that to reduce the ANS imbalance in survivors, any anti-adrenergic strategies should be considered. In this sense, pharmacological options such as early beta blockers could be a possible option, as well as anti-adrenergic auricular electrical stimulation. However, we agree with the authors that lifestyle modifications, such as physical activity, should be prioritized to combat the long-term effects of ANS dysfunction and cardiotoxicity. Studies such as this are necessary to develop our understanding and recognition of the ANS dysfunction in survivors and to purpose remediation strategies.

**Author Disclosure Statement**

The Authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Berger C, Casagrande L, Pichot V, Trombert-Paviot B, Faure-Contier C, Freycon C, et al. Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2018. Epub 2018/08/24. doi: 10.1089/jayao.2018.0021. PubMed PMID: 30136876.
2. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(12):697-710. Epub 2013/10/30. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.195. PubMed PMID: 24165948.
3. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Münzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal*. 2018;39(17):1555-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy026.
4. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation Heart failure*. 2016;9(1):e002661-e. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661. PubMed PMID: PMC4709035.

**ANNEXE 2 : Re: “Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice” by Kirizawa et al.**

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'une lettre à l'éditeur publiée dans la revue *Supportive Care in Cancer*

« Re: "Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice" by Kirizawa et al. »

Caru, M., & Curnier, D. 2019

(doi : 10.1007/s00520-019-05103-6)

Re: “Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice” by Kirizawa et al.

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup> and Daniel Curnier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Quebec, Canada;

**Corresponding author:** Maxime Caru, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), école de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, faculté de médecine, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

**The category of the manuscript:** Letter to the Editor

**Journal:** Supportive Care in Cancer

**DOI:** 10.1007/s00520-019-05103-6



Researcher Kirizawa and colleagues recently published a systematic review in the *Supportive Care in Cancer* on the importance of using heart rate variability (HRV) to investigate cardiac autonomic dysfunction in patients with leukemia (1). In the light of this study, it seems obvious that HRV will be used in cancer clinical practice, especially because HRV provided valuable information for patients under physiological and pathological conditions. Unfortunately, cardiac autonomic dysfunction is a widely underestimated risk in leukemia patients. With this letter to the editor, we would like to comment on the importance of systematic reviews as a form of evidence in research. We agree with the authors that some questions deserve to be answered regarding leukemia populations to better understand the late adverse effects of cancer and treatments on patients' cardiac autonomic dysfunction. Moreover, we agree with researchers' point of view on the importance of HRV in the diagnosis of patient's cardiac autonomic dysfunction and its importance in clinical practice. However, the way these aspects were reported deserves to be discussed in this letter.

First of all, systematic reviews provide one of the highest forms of evidence to answer healthcare questions, in this case regarding the importance of HRV in clinical practice to investigate patients' cardiac autonomic dysfunction. However, it appears that the last update of the literature search in this systematic review was in March 2018, while the systematic review was received May 30<sup>th</sup>, 2019 by the *Supportive Care in Cancer Journal* and accepted August 16<sup>th</sup>, 2019. The reader would have expected that the articles selected in this review were more recent to avoid the risk of relevant article omission. This is especially important since systematic reviews must identify as many relevant studies as possible to enhance evidence-based medicine (2). Thus, we want to bring to the authors' attention that one recent article, published February 18<sup>th</sup>, 2019, several months before the systematic review submission, has not been included in this systematic review despite its importance for childhood acute lymphoblastic leukemia survivors (3). In addition to highlighting the effects of cancer treatments on the cardiac autonomic nervous system in childhood ALL survivors, Caru et al., (2019) highlight that HRV

was sensitive enough to detect cardiac autonomic nervous system alterations depending on the childhood ALL risk category. It is a major study in the clinical research of oncology with 203 childhood ALL survivors included. This represent about 90% of the total number of patients with leukemia (n=227) included in the Kirizawa et al., systematic review. Thus, by choosing to publish their systematic review without updating their literature search, Kirizawa et al., limited the scope of their results.

As proof, the only alternative treatments proposed by authors to limit HRV in leukemia patients are complementary relaxation treatments. There is a lack of source information that reduces the validity of their systematic review, especially since physical activity has been shown to be a positive regulator and modulator of autonomic nervous system activity in cancer patients. In this sense, physical activity has been proposed as being the most efficient way to improve cardiac autonomic dysfunction activity in cancer patients (4, 5). This allows patients to improve the regulation of their sympathetic and parasympathetic nervous systems. In the absence of this information, the authors did not discuss the importance of physical activity in leukemia patients to help them to improve their HRV. This is a major issue especially when we know that nearly half patients with cancer do not meet the physical activity recommendations because of their disease and treatments (6). It is the role of health professionals and especially researchers in oncology to support the use of non-pharmacologic treatments and bring evidence-based medicine to reduce patients' late adverse effects due to their cancer treatments.

Another concern that this systematic review did not address was the increased risk for cancer survivors to develop heart failure and its link with HRV. Indeed, it has been shown that cancer treatments, such as anthracyclines, can induce long-term cardiotoxicity (7). In the long-term, this cardiotoxicity may have terrible consequences on childhood survivors and the effects of cancer treatments on autonomic nervous system dysfunction should not be underestimated. It has

been reported that survivors have a considerably increased risk for premature cardiovascular diseases such as congestive heart failure (8). In a previous study, analyses showed that in the long term, the impact was subclinical since there was a slight deterioration of the ejection fraction (3). Moreover, the autonomic nervous system seems to be activated excessively in childhood survivors, described by an imbalance in the sympathetic and parasympathetic nervous systems (3, 9). This is one of the precursor signs of heart failure since it has the effect of promoting inappropriate remodeling of the myocardium and deterioration of the cardiac function (10). The use of HRV, in childhood ALL survivors, is sensitive enough to discriminate changes in the cardiac autonomic nervous system depending on the doxorubicin doses mediated by dexrazoxane protection (3).

To reduce the autonomic nervous system imbalance in cancer survivors, any anti-adrenergic strategies should be considered and discussed by the authors. Pharmacological options such as early beta blockers could be a possible option, as well as anti-adrenergic auricular electrical stimulation. Also, to counteract these late adverse effects, in addition to participating in autonomic nervous system restoration, physical activity encourages cardiac remodeling; which is an important issue in cancer survivors (7). Lifestyle modifications, such as the practice of physical activity, should be prioritized to combat the long-term effects of autonomic nervous system dysfunction and cardiotoxicity as recommended by Berger et al., (2019).

As it stands, this systematic review did not provide a suitable analysis regarding the use of HRV in leukemia. Data from studies included in this systematic review deserve to be better discussed in order to provide solid evidence about the importance of HRV in clinical practice.

#### **Author Disclosure Statement**

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### **References**

1. Kirizawa JM, Garner DM, Arab C, Valenti VE. Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019.
2. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2011.
3. Caru M, Corbin D, Perie D, Lemay V, Delfrate J, Drouin S, et al. Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019.
4. Berger C, Casagrande L, Pichot V, Trombert-Paviot B, Faure-Contier C, Freycon C, et al. Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2018.
5. Niederer D, Vogt L, Thiel C, Schmidt K, Bernhorster M, Lungwitz A, et al. Exercise effects on HRV in cancer patients. *International journal of sports medicine*. 2013;34(1):68-73.
6. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(7):1356-63.
7. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(12):697-710.
8. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Münzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *Eur Heart J*. 2018;39(17):1555-62.

9. Kamath MV, Halton J, Harvey A, Turner-Gomes S, McArthur A, Barr RD. Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *International journal of oncology*. 1998;12(3):635-40.
10. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation Heart failure*. 2016;9(1):e002661-e.

**ANNEXE 3 : Sex and Gender Considerations After Surviving Acute  
Lymphoblastic Leukemia: An Exercise Oncology Context**

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article publié dans la revue *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*

« Sex and Gender Considerations After Surviving Acute Lymphoblastic  
Leukemia: An Exercise Oncology Context »

Caru, M., & Curnier, D. 2019

(doi : 10.1089/jayao.2019.0137)

Sex and Gender Considerations After Surviving Acute Lymphoblastic Leukemia:  
An Exercise Oncology Context

**Maxime Caru**<sup>1,2,3</sup> and Daniel Curnier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup> Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, Ile-de-France, France;

<sup>3</sup> Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Quebec, Canada;

**Corresponding author:** Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), école de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, faculté de médecine, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

**The category of the manuscript:** Article Perspective

**Journal:** Journal of Adolescent and Young Adult Oncology

**DOI:** 10.1089/jayao.2019.0137



**Abstract**

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer in children worldwide. The distinction between sex (i.e., biological parameters) and gender (i.e., socio-cultural and behavior) is not always taken into consideration in an exercise oncology context, despite its importance for the patient's care. A recent study showed that female survivors were more affected than males by low cardiorespiratory fitness several years after the end of their cancer treatments. This is all the more worrying considering that for a clinically equivalent level of moderate to vigorous physical activities, cardiorespiratory fitness is significantly lower in female survivors, compared to healthy females. Thus, the need for studies that help to better understand the physical deconditioning of female survivors after acute lymphoblastic leukemia is an essential aspect of exercise and oncology research. Because female survivors' cardiorespiratory fitness is directly impacted for many years, this article perspective aims to discuss these aspects in an exercise and oncology context with sex and gender consideration.

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer in children worldwide. Over the past four decades, the progress in ALL treatments has considerably improved the survival rate to over 80% (1). Unfortunately, about 65% of survivors who were exposed to chemotherapeutic agents during treatment with doxorubicin suffer from multiple late adverse effects after the end of their treatments (2-4). Among these long-term adverse effects, cardiovascular issues and cardiotoxicity are the most common problems encountered, as well as physical deconditioning in ALL survivors (5, 6). However, even though both males and females were treated with chemotherapy during their cancer, female survivors are at higher risk than males to have an impairment in their cardiorespiratory fitness (7).

The distinction between sex (i.e., biological parameters) and gender (i.e., socio-cultural and behavior) is not always taken into consideration in an exercise oncology context, despite its importance for the patient's care. A recent study showed that female survivors were more affected than males by low cardiorespiratory fitness several years after the end of their cancer treatments (7). Moreover, the female survivors' physical deconditioning, represented by a low cardiorespiratory fitness measured during an exercise stress test, also seems to increase with age (5, 7). This is all the more worrying considering that for a clinically equivalent level of moderate to vigorous physical activities, cardiorespiratory fitness is significantly lower in female survivors, compared to healthy females (7). Thus, the need for studies that help to better understand the physical deconditioning of female survivors after acute lymphoblastic leukemia is an essential aspect of exercise and oncology research. Because female survivors' cardiorespiratory fitness is directly impacted for many years (8), this article perspective aims to discuss these aspects in an exercise and oncology context with sex and gender consideration.

### **Female Survivors' Accessibility to Physical Activity**

Female survivors' cardiorespiratory fitness should not be neglected in the follow-up of cancer patients. This is all the more important considering that ensuring a good cardiorespiratory fitness is an essential component to the care of female survivors (9, 10). A recent systemic review published by Clarke et al. in the *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* reported a gap in the understanding of cancer in LGBTI adolescents and young adults and discussed of the unique disparities in their access to health care (11). In the exercise and oncology domain, it is clearly shown that it is females who suffer from disparities in access to physical activity. Indeed, it has been found that Canadian female youth are systematically less active than boys (12). Females face barriers (i.e., intrapersonal, social and environmental factors barriers) to maintain a good level of physical activity, particularly during their adolescence (13). This is especially reinforced by the familial environment where parents overprotect their children (14). This has the effect of parents abstaining from encouraging their children to be physically active, especially for females (15). Indeed, it has been shown that for parents, it is more acceptable for a female to adopt a sedentary lifestyle following cancer than a male (15). Combined with lack of knowledge about the importance of physical activity in pediatric oncology, overprotection can have harmful consequences for children with cancer. Coupled with the anxiety and social isolation experienced by children with cancer, overprotection can increase their exposure to physical inactivity, resulting in a reduction in their autonomy and cardiorespiratory fitness. Thus, the familial environment increases females' exposure to low cardiorespiratory fitness during and after their cancer treatments.

### **Female Survivors' Genetic Dispositions to a Low Cardiorespiratory Fitness**

The literature shows that blaming environmental factors only partially addresses these disturbing observations since genetic factors may have a positive effect on the association between health-related fitness and regular exercise (16-18). Female survivors represent an at-risk patient population in regard to genetic dispositions to low cardiorespiratory fitness. A recent study, the first in its domain,

has provided evidence of genetic predispositions to the low cardiorespiratory fitness level in childhood ALL survivors (19). This phenomenon is particularly significant in female survivors. Indeed, many years after the end of their cancer treatments, female survivors have significant genetic associations between their cardiorespiratory fitness and their trainability genes that play an important role in the functioning of their skeletal and cardiac muscles, as well as muscle development and regeneration (19). These results suggest an adaptation of female survivors' trainability capacity to their low cardiorespiratory fitness in order to counter the late adverse effects. This is consistent with the existing literature which reported genetic variations between healthy participants (20) and inter-individual variability in responses to regular exercise in regard to their capacity to improve their cardiac profile (21). In childhood ALL survivors, it has been also reported genetic associations between skeletal muscle function deficits and genes involved in muscle and bone metabolism (22). These findings have an important influence on the female survivors' trainability and their capacity to improve their cardiorespiratory fitness levels, especially in those who received high doxorubicin doses. To the best of our knowledge, every study of genetic associations in ALL survivors who were interested in health conditions (i.e., cardiorespiratory fitness and skeletal muscle function) and health-related fitness genes (19, 22), reported that survivors exposed to a highly aggressive treatment regimen were most affected than survivors exposed to low treatment doses. Moreover, this is reinforced by anticancer drugs which can modify gene expression (23) and induce an impairment of cardiac function (24). These recent findings seem to be the missing piece to better understand the physical deconditioning in female ALL survivors.

### **Physical Activity in Oncology Needs to be Strengthened in Female Survivors**

It seems well established that the exercise supports care in pediatric oncology plays an important role in the care of females with cancer. However, the findings are very clear: females with cancer are not equal to their male counterparts because they are more affected by a lower cardiorespiratory fitness

(7). There are genetic, epidemiological and sociocultural disparities in both populations and physical activity inaccessibility for females with cancer, especially in pediatrics. In this sense, female survivors respond less well than their counterparts to physical activity (7). Another explanation could be their exposure to long-term adverse effects due to their cancer treatments. Cardiotoxicity is one of the most common problems encountered by childhood ALL survivors (3). Many years after the end of the treatments, survivors suffer from an alteration of their cardiac system (25) and a dysfunction of their cardiac autonomic nervous system (26). Female childhood cancer survivors are at four-times as greater risk for developing anthracycline-induced clinical heart failure than male childhood cancer survivors (27, 28). A slight deterioration in their ejection fraction (26), and a high proportion of left ventricular dysfunction in survivors exposed to high doses of cancer drugs (29). This aspect is reinforced by the fact that the left ventricular contractility of female childhood survivors is significantly worse than males' (2). Thus, female survivors represent a patient population that is at risk of developing premature cardiovascular diseases such as congestive heart failure (30). This suggests an inappropriate remodeling of the myocardium and a deterioration in cardiac function (31) which could limit their cardiorespiratory fitness. This can be prevented by exercise training in survivors, as suggested in chronic heart failure patients (32, 33). These findings constitute a hope for female survivors to regain good cardiorespiratory fitness. However, it is the responsibility of health care professionals, and parents to consider the importance of physical activity in the care of children with cancer.

### **Responsibility of health care professionals in regard to female survivors' accessibility to physical activity**

The absence of favorable conditions (family, environmental, social, economic, medical, etc.), despite strong behavior intentions, reduces the possibility of physical activity practice (34). This aspect is reinforced in the oncology field where health care professionals play an important role to encourage patients' regular practice of physical activity. The relationship between the

oncologist and their patient is central to patient care and the promotion of physical activity and a healthy lifestyle (35). It has been shown that oncologists who discuss the benefits of physical activity with their patients help them to achieve a good level of physical activity during treatments (36). In light of these findings, females with cancer deserve to receive advice from their oncologist and health care professionals in regard to the benefits of physical activity, which contributes to their good cardiorespiratory fitness. However, vigilance is required by oncologists in this process to equally advise males and females to be physically active with special attention to females' physical activity support by their oncologist. Thus, the promotion of physical activity needs to be encouraged through the care system with the involvement of oncologists, health care professionals and exercise physiologists. It is the exercise physiologist's role to propose a physical activity program that is in accordance with the patient's aims. This exercise program should be adapted, progressive and individualized in order to improve its functional capacities. Evidence-based medicine approach is essential to help females to improve their cardiorespiratory fitness through physical activity. As health care professionals, we need to focus on these aspects.

## References

1. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer*. 2001;92(7):1977-83.
2. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 1995;332(26):1738-43.
3. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(12):697-710.
4. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-15.
5. Braam KI, van Dijk-Lokkart EM, Kaspers GJL, Takken T, Huisman J, Bierings MB, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(5):2259-68.
6. Van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005;19(1):13-7.
7. Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Lemay V, Kern L, Romo L, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2019.
8. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine*. 1991;324(12):808-15.

9. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(11):1846-52.
10. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer treatment reviews.* 2010;36(2):185-94.
11. Clarke M, Lewin J, Lazarakis S, Thompson K. Overlooked Minorities: The Intersection of Cancer in Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, and/or Intersex Adolescents and Young Adults. *Journal of adolescent and young adult oncology.* 2019.
12. Currie C. Inequalities in young people's health: HBSC international report from the 2005/2006 Survey: World Health Organization; 2008.
13. Yungblut HE, Schinke RJ, McGannon KR. Views of adolescent female youth on physical activity during early adolescence. *Journal of Sports Science & Medicine.* 2012;11(1):39-50.
14. Thornton J. Overcoming 'protected child syndrome': kids, exercise, and chronic illness. *The Physician and sportsmedicine.* 1997;25(11):97-100.
15. Matthys D, Verhaaren H, Benoit Y, Laureys G, De Naeyer A, Craen M. Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 1993;82(5):459-62.
16. Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and science in sports and exercise.* 2009;41(1):35-73.
17. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, Wisloff U, et al. Genes to predict VO<sub>2</sub>max trainability: a systematic review. *BMC genomics.* 2017;18(Suppl 8).
18. Sarzynski MA, Loos RJ, Lucia A, Perusse L, Roth SM, Wolfarth B, et al. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015. *Medicine and science in sports and exercise.* 2016;48(10):1906-16.
19. Caru M, Petrykey K, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, Lemay V, et al. Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the



trainability genes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC cancer*. 2019;19(1):443.

20. Chomistek AK, Chasman DI, Cook NR, Rimm EB, Lee IM. Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(4):691-7.

21. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Hakkinen K, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PloS one*. 2012;7(5):e37887.

22. Nadeau G, Ouimet-Grennan E, Aaron M, Drouin S, Bertout L, Shalmiev A, et al. Identification of genetic variants associated with skeletal muscle function deficit in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:33-45.

23. Gniazdowski M, Denny WA, Nelson SM, Czyz M. Effects of anticancer drugs on transcription factor-DNA interactions. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2005;9(3):471-89.

24. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(4):300-11.

25. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, Lehmann LH, Muller OJ. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(4):271-80.

26. Caru M, Corbin D, Perie D, Lemay V, Delfrate J, Drouin S, et al. Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019.

27. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(7):1926-34.

28. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012;8(4):647-70.
29. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kannelopoulos A, Hamre H, Fossa SD, et al. Utility of Global Longitudinal Strain by Echocardiography to Detect Left Ventricular Dysfunction in Long-Term Adult Survivors of Childhood Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia. *The American journal of cardiology.* 2016;118(3):446-52.
30. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Münzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *Eur Heart J.* 2018;39(17):1555-62.
31. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *European heart journal.* 2015;36(30):1974-82b.
32. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF, Chien MY. Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *BioMed research international.* 2015;2015:591708.
33. Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Silvera G, Chiappella L, Frattini R, Ferrando-Castagnetto F. Functional outcome in chronic heart failure after exercise training: Possible predictive value of heart rate variability. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 2017;60(2):87-94.
34. Godin G. Le changement des comportements de santé. *Traité de psychologie de la santé.* 2002:375-88.
35. Hardcastle SJ, Cohen PA. Effective Physical Activity Promotion to Survivors of Cancer Is Likely to Be Home Based and to Require Oncologist Participation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(32):3635-7.
36. Jones LW, Courneya KS. Exercise discussions during cancer treatment consultations. *Cancer practice.* 2002;10(2):66-74.