

Université de Montréal

**Effets de la capacité cardiorespiratoire et du niveau
d'activité physique sur les fonctions cognitives des
 survivants d'une leucémie lymphoblastique aiguë infantile**

par Élisabelle Gendron

Département de kinésiologie, Université de Montréal
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en science de l'activité physique
M. Sc. avec mémoire (2-350-1-0)

Décembre 2019

© Élisabelle Gendron, 2019

Résumé

Introduction. Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë développent de nombreux effets indésirables plusieurs années après les traitements. Une pratique régulière d'activité physique et une bonne capacité cardiorespiratoire peuvent réduire le risque de désordre neurocognitif et améliorer la santé cognitive. L'objectif de l'étude est d'examiner l'effet de la capacité cardiorespiratoire et de l'exercice physique sur la santé cognitive des survivants.

Méthodologie. Nos analyses incluent 219 survivants d'une leucémie lymphoblastique aiguë. Tous les participants ont réalisé un test d'effort cardiopulmonaire sur ergocycle et ont rempli un questionnaire d'activité physique. Pour mesurer les variables cognitives, une batterie de tests neuropsychologiques (c.-à-d. fluence verbale, flexibilité cognitive, mémoire de travail, vitesse de traitement) a été complétée. Les rapports de cote ont ensuite été calculés pour déterminer la fraction préventive des variables de santé physique sur les variables de santé cognitive.

Résultats. La cohorte comporte 52% d'hommes et 48% de femmes. Un total de 182 survivants (83%) possède une condition cardiorespiratoire en dessous de leur prédite (<100%). Nos analyses montrent qu'il existe une association entre une bonne capacité cardiorespiratoire et la vitesse de traitement (fraction préventive de 70% pour la main dominante ($p<0.01$) et 65% pour la main non dominante ($p<0.01$)) ainsi qu'avec la flexibilité mentale (D-KEFS - changements de catégories, fraction préventive de 61% ($p<0.05$)).

Conclusion. Une bonne capacité cardiorespiratoire et un bon niveau d'activité physique ont été associés à une fraction préventive sur la plupart des variables de santé cognitive étudiées. La prévalence des moins bonnes performances dans la vitesse de traitement et dans la flexibilité cognitive a été significativement associée à une meilleure capacité cardiorespiratoire chez les survivants d'une leucémie lymphoblastique aiguë.

Mots-clés : Leucémie Lymphoblastique Aiguë, Capacité Cardiorespiratoire, Activité Physique, Fonction Cognitive, Fraction Préventive

Abstract

Introduction. Most childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors develop chronic treatment-related adverse effects several years after the end of the treatment. Regular physical activity and a good cardiorespiratory fitness can decrease the risks of neurological disturbances and increase cognitive function scores. The aim of this study was to examine the preventive fraction of cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions.

Methods. We enrolled 219 survivors of childhood ALL. The participants underwent a cardiopulmonary exercise test, neuropsychological tests of processing speed and executive functions (i.e. verbal fluency, cognitive flexibility, working memory) and completed a physical activity questionnaire. We calculated the odds ratio to obtain the preventive fraction of physical activity and cardiorespiratory fitness levels on cognitive functions.

Results. The cohort is 52% male and 48% female. A total of 182 survivors (83%) have a cardiorespiratory fitness below their predicted (<100%). Our analyses show that there is an association between good cardiorespiratory fitness and processing speed (preventive fraction of 70% for dominant hand ($p<0.01$) and 65% for non-dominant hand ($p<0.01$)) and with cognitive flexibility identified as the category switching measure of the D-KEFS verbal fluency (preventive fraction of 61%; $p<0.05$).

Conclusion. Good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) and good levels of physical activity (≥ 150 min MVLP/week) were associated to a preventive fraction for most cognitive function variables measured. Good cardiorespiratory fitness levels were significantly associated with a lower prevalence of poor performance in processing speed (i.e., dominant hand and non-dominant hand) and in cognitive flexibility (i.e., category switching) in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Cardiorespiratory Fitness, Physical Activity, Cognitive Function, Preventive Fraction

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	ix
Introduction.....	1
Le projet PÉTALE.....	1
Recension de la littérature.....	3
Le cancer.....	3
Définition.....	3
Épidémiologie.....	3
La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).....	5
Description.....	5
Traitements de la LLA.....	6
Effets indésirables des traitements.....	8
Désordres musculosquelettiques.....	9
Cardiotoxicités.....	10
Troubles neurocognitifs.....	Erreur ! Signet non défini.
Déficits dans les habiletés cognitives.....	12
Affectation des structures neuroanatomiques.....	13
Mécanismes proposés.....	15
Niveau d'activité physique et capacité cardiorespiratoire.....	17
Définitions et recommandations.....	17
Définitions.....	17
Recommandations.....	18
Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).....	18
Les recommandations canadiennes.....	19

Les recommandations en oncologie	19
Épidémiologie.....	20
Statistiques au Canada.....	20
Statistiques en oncologie	22
L’impact de l’inactivité physique	23
Les bienfaits généraux de l’activité physique et de la capacité cardiorespiratoire.....	24
Population en santé	24
Population oncologique.....	24
Les bienfaits neurocognitifs de l’activité physique et de la capacité cardiorespiratoire...	25
Population en santé	25
Population oncologique.....	27
Objectif du mémoire.....	28
Méthodologie.....	29
Participants	29
Évaluation de la capacité cardiorespiratoire.....	29
Évaluation des niveaux d’activité physique	30
Évaluation des fonctions cognitives	31
Fraction préventive	31
Analyse statistique	32
Présentation de l’article.....	34
Abstract	Erreur ! Signet non défini.
Introduction	36
Methods.....	37
Participants	37
Assessment of cardiorespiratory fitness.....	38
Assessment of physical activity.....	38
Cognitive function	39
Preventive fraction.....	39
Statistical Analysis.....	40
Results.....	40
Discussion	42

Processing Speed	43
Executive functions (verbal fluency and cognitive flexibility)	43
Working Memory.....	44
Clinical Implications.....	45
Limitations.....	46
Conclusion.....	47
References	Erreur ! Signet non défini.
Discussion	68
Justification du projet.....	68
Rappel des résultats et de la discussion de l'étude	68
Applications cliniques.....	70
Points forts et points faibles de l'étude	71
Avenues de recherche et perspectives.....	75
Contribution personnelle au projet	76
Conclusion.....	77
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Tableau I. Classification et mécanisme d'action de certains agents cytostatiques spécifiques au traitement de la LLA	7
Tableau II. Fonctions principales des structures neuroanatomiques affectées chez les survivants d'une LLA	14
Tableau III. Pourcentages des enfants, des jeunes et des adultes qui respectent les recommandations canadiennes en matière d'activité physique au Canada et au Québec	22

Liste des figures

Figure 1.	Projet PÉTALE	2
Figure 2.	Distribution des cancers les plus diagnostiqués dans la catégorie d'âge 0-14 ans..	4
Figure 3.	Hématopoïèse	5

Liste des abréviations

ACS : *American Cancer Society*

ACSM: *American College of Sports Medicine*

APLMV : Activité physique de loisir modérée à vigoureuse

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CHUSJ : Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie

COG : *Children's Oncology Group*

CRT : *Cranial radiation therapy*

CS : Corticostéroïde

DFCI : *Dana Farber Cancer Institute*

DIVERGT : **D**igit Span, **V**erbal Fluency, **G**rooved Pegboard and **T**rail Making Test

DT2 : Diabète de type 2

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë

MET : Valeur d'équivalent métabolique

MTX : Méthotrexate

OMNI : Omnibus (Échelle de perception d'effort chez les enfants)

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OR : *Odds Ratio* (Rapport de cote)

PETALE : **P**révenir les **E**ffet **T**ardifs des traitements de la **L**eucémie lymphoblastique aiguë chez l'**E**nfant

PF : *Preventive Fraction* (Fraction préventive)

RER : Ratio d'échange respiratoire

VO₂ pic : Consommation maximale d'oxygène

Remerciements

Tout d'abord, je voulais remercier mon directeur Daniel Curnier de m'avoir transmis sa passion et encouragée à poursuivre mes études à la maîtrise en science de l'activité physique. Merci de m'avoir fait sortir de ma zone de confort à plusieurs reprises et d'avoir cru en moi. J'ai vécu des expériences exceptionnelles et valorisantes qui n'ont pas de prix.

J'aimerais également remercier son étudiant au doctorat Maxime Caru pour son soutien psychologique et administratif, pour ses compétences et pour ses disponibilités extraordinaires. Sans son aide précieuse, je ne serais pas où j'en suis maintenant. Il m'a pris sous son aile sans hésitation dès le début, et ce jusqu'à la fin.

Merci au département de kinésiologie, à la faculté des études supérieures de l'Université de Montréal et à la fondation du CHU de Sainte-Justine (CHUSJ) pour le soutien financier.

Merci à toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré durant mon parcours : l'équipe de physiothérapie et d'ergothérapie du CHUSJ, l'équipe soignante du CHUSJ et l'équipe du projet VIE. J'aimerais remercier spécialement Juan David Lasso Vasquez, Gabrielle Duhamel et Isabelle Bouchard pour leurs différentes implications durant mon parcours.

Merci à Jennifer, ma coéquipière, ma confidente et mon amie avec qui j'ai surmonté toutes les épreuves et tous les défis durant mon parcours. Merci également à la personne qui a pris de son temps pour faire les corrections dans mon mémoire, Annette Bonamy. Grâce à toi, j'ai pu déposer mon mémoire avec confiance.

Finalement, je voulais remercier mes parents (Lucie et Gilles), ma sœur (Raphaë) et mon copain (Thomas) d'avoir su gérer mes émotions, d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée tout au long de mon parcours académique.

Introduction

Le projet PÉTALE

Mon projet de recherche s'inscrit dans le projet PÉTALE. En ce sens, j'ai documenté la fraction préventive d'une bonne capacité cardiorespiratoire et d'un bon niveau d'activité physique sur les fonctions cognitives. Avant de commencer, une présentation du projet s'impose. Le projet PÉTALE comporte une grande base de données pouvant ainsi permettre l'avancée scientifique dans plusieurs volets. Les données du volet activité physique (AP) et du volet neuropsychologique ont été utilisées pour ce mémoire. Le projet PÉTALE a été mené au Centre Hospitalier Universitaire de Ste-Justine (CHUSJ) et comporte 250 survivants d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) diagnostiqués avant l'âge de 19 ans.

Pour permettre une récolte efficace des données, le projet a été divisé en deux phases (Figure 1). La première phase, qui se divise en cinq volets : le volet cardiaque, le volet métabolique, le volet qualité de vie, le volet osseux et le volet neuropsychologique, a été accomplie par tous les participants. Chacun des volets du projet a été mené par des experts dans leur domaine. Pour passer à la deuxième phase du projet PÉTALE, le participant devait avoir un phénotype extrême dans un ou plusieurs des volets de la phase un ([1](#)).

Une fois toutes les données récoltées dans les deux phases du projet, il y avait trois objectifs principaux. Le premier était de caractériser les effets indésirables à long terme reliés aux traitements chez une jeune population de survivants de LLA. Le deuxième consistait à identifier des profils plus à risque d'effets indésirables à l'aide des biomarqueurs biochimiques, cliniques et génétiques et le troisième avait comme but de proposer des lignes directrices et des interventions reliées aux effets indésirables à long terme ([1](#)).

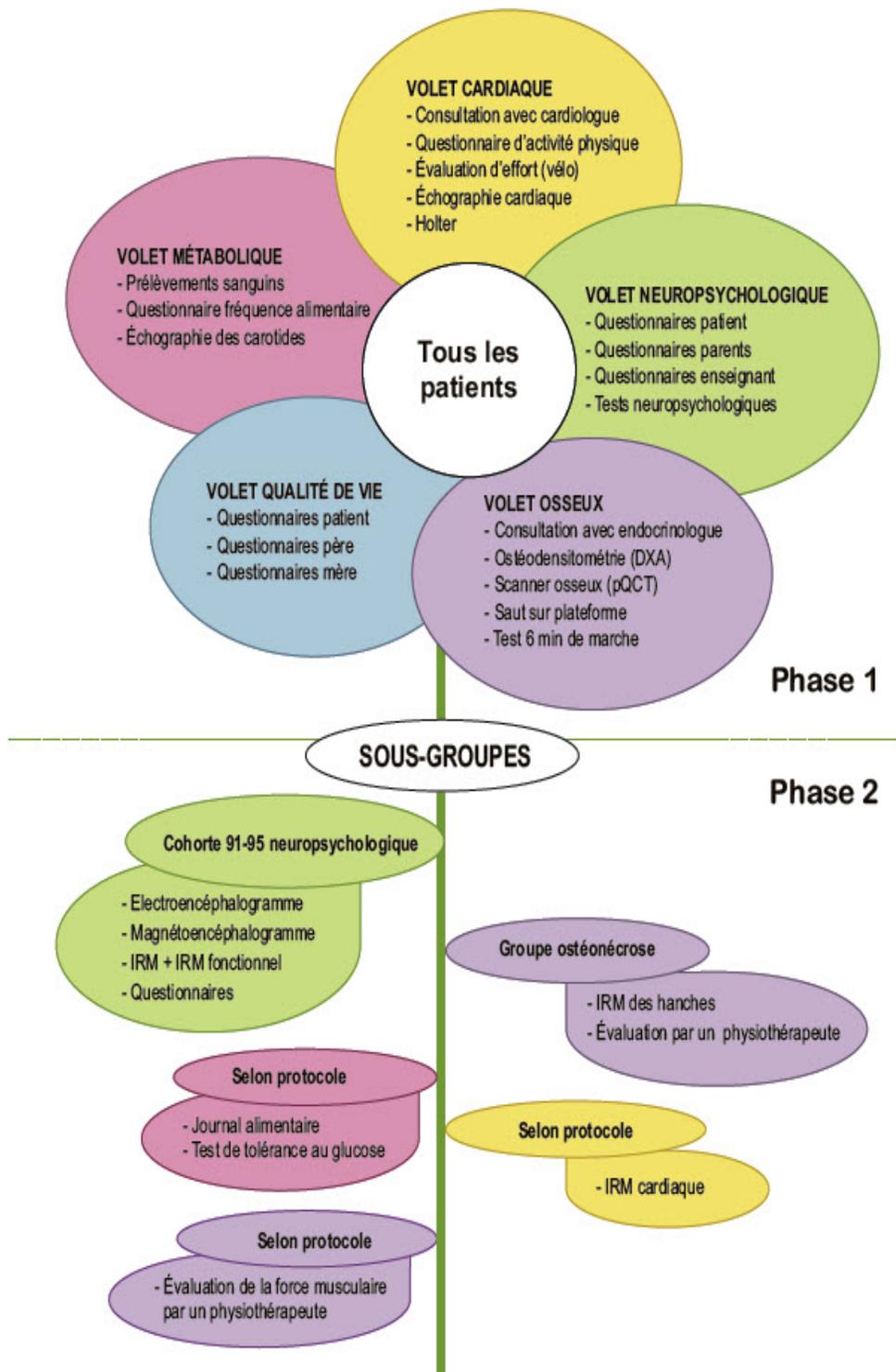


Figure 1. Projet PÉTALE

Recension de la littérature

Cette recension a pour objectif d'amener le lecteur à avoir une compréhension globale du cancer ainsi que de l'effet de son traitement sur la santé physique et mentale du patient. Certains effets indésirables à long terme des traitements seront décrits en détail et mis en relation avec l'activité physique et la capacité cardiorespiratoire.

Le cancer

Définition

Le cancer est défini selon l'OMS comme étant : « Un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases » (2). Les masses de cellules anormales peuvent entraîner une pression sur les tissus, ce qui va créer les signes et symptômes du cancer (3). Il faut noter que le cancer n'est pas une seule maladie, mais qu'il en existe plus de 100 types qui prennent tous naissance dans nos cellules (4). En ce sens, le cancer n'entre pas dans la classification internationale des maladies (CIM) (5), mais dans une classification qui lui est propre (CIM-O) (6). Le type de cancer va se différencier selon sa localisation initiale tandis que le stade de la maladie va être déterminé selon sa dispersion dans le corps. Plus le stade est élevé, plus le cancer est agressif et moins bon est le pronostic (3).

Épidémiologie

L'avancement de la recherche sur le cancer est important puisqu'il s'agit de l'une des principales causes de décès dans le monde avec 8.2 millions de décès en 2012 (7). Le Canada fait partie des pays touchés par cette problématique puisqu'un Canadien sur deux sera atteint d'un cancer au cours de sa vie (8). Il est plus fréquent de voir cette maladie se développer chez les personnes âgées de 50 ans et plus (9), mais il y a tout de même 1% des nouveaux cas de cancer au Canada

qui sont des cancers infantiles. Les cancers chez l'enfant sont plus rares mais vont progresser généralement plus rapidement que les cancers chez l'adulte (10). Chez les enfants âgés entre zéro et quatorze ans, les types de cancers les plus répandus sont la leucémie, le lymphome et les cancers du système nerveux central (SNC). Il est tout de même fréquent de voir des sarcomes des tissus mous, des neuroblastomes et d'autres tumeurs du système nerveux périphérique (SNP). La Figure 2 présente la distribution des cancers les plus diagnostiqués dans cette catégorie d'âge. Chez les adolescents et les jeunes adultes âgés entre 15 et 29 ans, on retrouve principalement le cancer de la thyroïde, des testicules et la maladie de Hodgkin. (11).

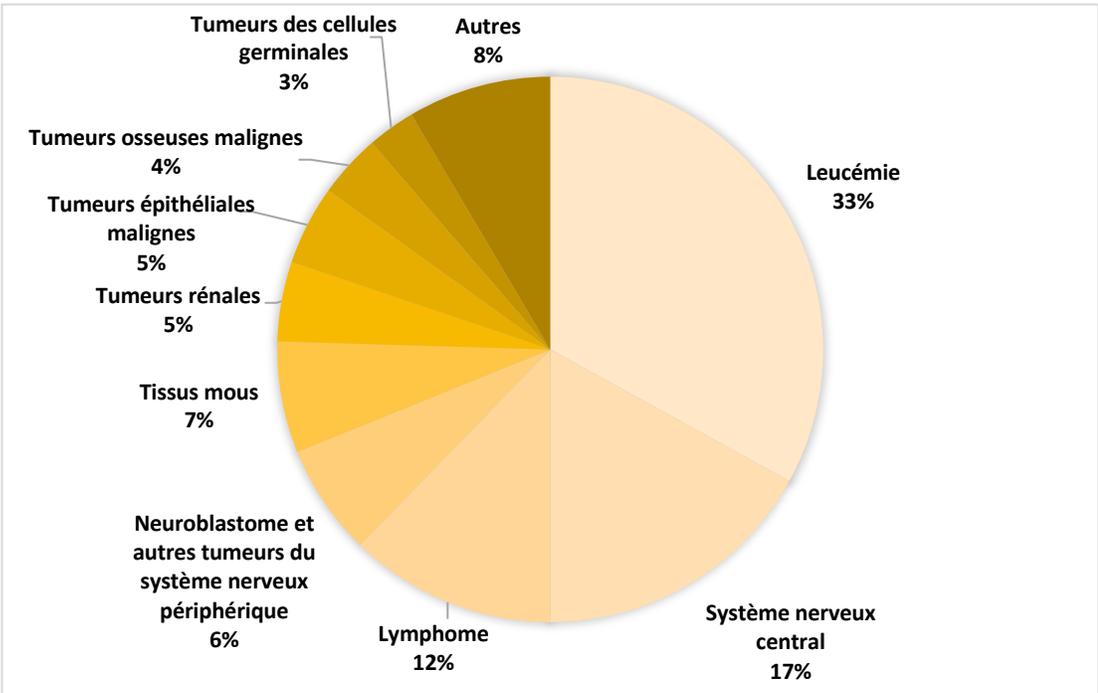


Figure 2. Distribution des cancers les plus diagnostiqués dans la catégorie d'âge 0-14 ans, Canada, 2019. Inspiré et traduit de Statistiques Canada 2019 (11)

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)

Description

La leucémie est un cancer du sang qui prend naissance principalement dans les cellules myéloïdes ou les cellules lymphoïdes, lorsqu'elles sont immatures. La leucémie lymphoblastique est donc caractérisée par une surproduction des cellules blastiques causée par l'anomalie des cellules souches lymphoïdes. Cette trop grande quantité de cellules immatures cause problème puisqu'elles prennent la place des cellules sanguines qui se sont développées normalement, leur empêchant ainsi d'accomplir leur tâche. Le processus de formation de certaines composantes du sang est illustré dans la figure 3, sous le nom d'hématopoïèse. Finalement, le mot « aiguë » dans la LLA indique que le cancer s'est développé soudainement et qu'il se développe rapidement ([12](#), [13](#)). Depuis les dernières années, des efforts ont été concentrés sur l'amélioration des traitements de la LLA puisque c'est le cancer le plus répandu chez les enfants. Le taux de survie atteint maintenant 90% sur 5 ans grâce à l'amélioration des traitements ([14](#)). Cependant, bien que la diminution de la mortalité soit une grande réussite, elle n'est pas sans conséquence. En effet, un grand nombre de survivants d'une LLA subissent certains effets indésirables des traitements, plusieurs années après la fin de leur protocole de soins ([15](#)).

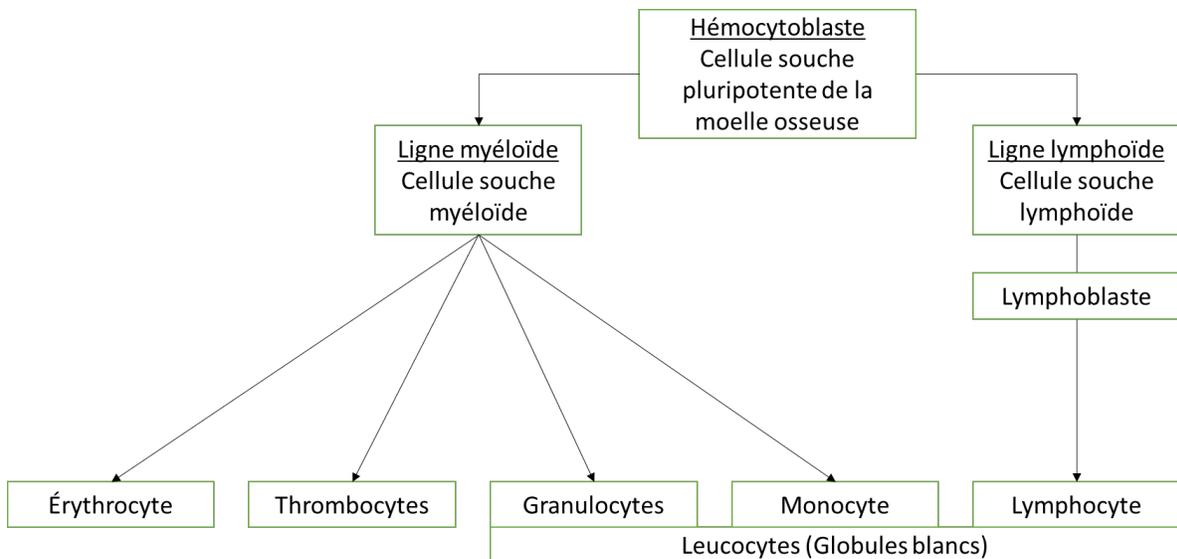


Figure 3. Hématopoïèse Inspiré et traduit du livre *Anatomie et Physiologie 2013* ([16](#))

Traitements de la LLA

L'objectif d'un bon protocole de soins est de maximiser l'efficacité des traitements en même temps de minimiser ses effets toxiques. Le protocole le plus fréquemment utilisé chez les survivants d'une LLA diagnostiqué au Québec est celui du Dana-Farber (87-01 et 05-01). Chaque enfant est classé dans un groupe selon son niveau de risque, à la suite de son diagnostic (risque faible, modéré ou élevé). Dans tous les groupes, on retrouve 4 phases de traitements. La première phase est la phase d'induction et elle dure généralement 4 semaines. La deuxième phase se situe au niveau du système nerveux central (SNC) et dure 3 semaines. Ces deux phases ont pour but de détruire toutes les cellules leucémiques présentes dans le sang, dans la moelle osseuse et dans le SNC. La troisième phase, phase d'intensification, peut durer entre 20 et 30 semaines. Finalement, la dernière phase se nomme la phase de continuation et elle peut durer jusqu'à 24 mois. Le rôle de la dernière phase est de détruire toutes les cellules cancéreuses résiduelles et de prévenir la réapparition de la LLA (17).

Avec le protocole de Dana-Farber (87-01 à 05-01), les patients reçoivent de l'asparaginase lors de la phase 1 et 3, ce qui équivaut à environ 20 à 30 semaines de traitements avec cet agent cytostatique. La doxorubicine est donnée principalement lors de la première phase des traitements. La quantité reçue se trouve entre 60 mg/m² et 360 mg/m² tout dépendant du niveau de risque de l'enfant ou de son protocole. Les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone ou la prednisone sont donnés lors de la phase d'induction, d'intensification et de continuation. Le méthotrexate, quant à lui, est utilisé dans la phase 1, 3 et 4 en simple dose élevée. Au cours du protocole, les enfants reçoivent également des doses de vincristine dans chacune des phases, de cytarabine IT lors de la phase 1 et de la 6-MP (6-mercaptopurine) dans les phases 2, 3 et 4 (17). Le tableau 1 décrit brièvement le mécanisme d'action de ces agents cytostatiques qui sont utilisés pour le traitement de la LLA dans le protocole de Dana-Farber. En ce qui concerne les radiations crâniennes, le patient à risque élevé reçoit 18 Gy de radiation lors de la deuxième phase de traitement et le patient à risque standard ne reçoit aucune dose de radiation (17).

Tableau I. Classification et mécanisme d'action de certains agents cytostatiques spécifiques au traitement de la LLA

Agents cytostatiques	Classification	Description
Asparaginase	Enzyme (18)	Produite naturellement. On peut la retrouver dans des plantes, des animaux ou des micro-organismes. Le mécanisme d'action de cette substance cytotoxique agit de façon sélective sur les cellules malignes en bloquant leur synthèse et leur prolifération (19).
Cytarabine	Antimétabolite (18)	Antimétabolite qui empêche la division cellulaire en endommageant l'ADN par l'inhibition de l'ADN polymérase ou par son incorporation dans l'ADN (20).
Dexaméthasone	Corticostéroïde (18)	Glucocorticoïde synthétique qui agit sur les cellules leucémiques en induisant l'apoptose de la cellule (21).
Doxorubicine	Anthracycline - antibiotique antinéoplasique (18)	La doxorubicine va empêcher la division cellulaire des cellules cancéreuses en se liant à l'ADN et ainsi bloquer sa synthèse. Dans la famille des anthracyclines, la doxorubicine est très toxique pour le cœur (22).
Mercaptopurine (6mp)	Antimétabolite (18)	Antagoniste de la purine ayant des propriétés immunosuppressives et cytostatiques. La conversion de la Mercaptopurine intracellulaire par une enzyme entraîne une inhibition de la synthèse

Méthotrexate	Antimétabolite (18)	de la purine et ce sont les nucléotides métabolisés par celle-ci qui s'incorpore dans l'ADN (23). Antimétabolite qui est un antagoniste du folate. Le méthotrexate va inhiber la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses par une inhibition de la voie des folates. Cette inhibition va mener à une réduction de la synthèse et de la réparation de l'ADN, ainsi qu'à une diminution de la division cellulaire. Le méthotrexate est plus actif sur les cellules qui prolifèrent rapidement (24).
Prednisone	Corticostéroïde (18)	Effet anti-inflammatoire : Composé synthétique qui agit comme le cortisol (composé naturel du corps) (25).
Vincristine	Plante alcaloïde (18)	Propriétés antitumorales : En s'accrochant sur la tubuline, la vincristine provoque une lésion biochimique et arrête la métaphase de la cellule, ce qui fait entrave à la division cellulaire des cellules cancéreuses et mène à une diminution de leucocytes (20).

Effets indésirables des traitements

L'amélioration des traitements est particulièrement intéressante puisqu'elle a diminué le taux de mortalité, mais souvent au détriment de plusieurs effets indésirables qui affectent la morbidité des survivants. Lorsqu'on les compare à une population en santé, les survivants sont plus susceptibles de rapporter un moins bon état de santé général, une mauvaise santé mentale, plus de difficultés fonctionnelles et plus de limitations dans leurs activités (26). Entre autres, vingt-cinq ans après le diagnostic, 50% d'entre eux rapportent avoir au moins une condition chronique

considérée comme médicale (27). Parmi celles-ci, les désordres musculosquelettiques (27), les cardiotoxicités ainsi que les neurotoxicités (27, 28) sont les plus rapportés.

Désordres musculosquelettiques

Certains traitements de chimiothérapie contre la LLA peuvent jouer un rôle sur la densité osseuse minérale chez l'enfant, particulièrement s'ils reçoivent leur traitement durant le pic de croissance de leur masse osseuse. Les traitements de chimiothérapie tels que les corticostéroïdes et le méthotrexate sont connus pour accentuer le risque d'une diminution de cette densité osseuse. Le méthotrexate agit sur les ostéoblastes, ce qui aboutit à une diminution du volume et de la formation de nouveaux os. Des doses de plus de 40 000 mg/m² de cet agent toxique sont donc associées à un risque accru d'ostéopénie (29, 30). Les corticostéroïdes, plus précisément le dexaméthasone et la prednisone, vont augmenter la résorption osseuse et interférer avec l'hormone de croissance (30). Cette hormone est la base centrale de la croissance chez l'enfant. Elle est produite par l'hypophyse et stimule la croissance osseuse (31). En conséquence, les enfants qui reçoivent des doses de plus de 9000 mg/m² sont plus à risque de diminuer le développement de leur masse osseuse (30). Au-delà de la chimiothérapie, la radiothérapie a également un effet sur le développement de la masse osseuse. Tout comme les corticostéroïdes, les radiations crâniennes peuvent affecter négativement l'hormone de croissance. Des doses de radiations de plus de 18 Gy accentuent le risque d'une déficience de l'hormone de croissance et donc d'une diminution de la masse osseuse (30). En outre, plus l'âge du diagnostic est jeune, plus l'enfant est à risque (29).

Un autre effet des traitements, de plus en plus signalé chez les enfants et les adolescents diagnostiqués avec une leucémie lymphoblastique et ceux avec un lymphome Hodgkinien, est l'ostéonécrose. Cette nécrose aseptique de l'os est caractérisée par l'interruption de sang qui alimente les os par les vaisseaux sanguins, ce qui peut mener à la mort d'un ou de plusieurs segments d'os (18). Les articulations les plus souvent touchées par l'ostéonécrose sont les genoux et les hanches (32). Cette pathologie est souvent développée durant ou rapidement après les traitements. Environ 60% des patients avec un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë

(LLA) ayant eu des symptômes durant les traitements les ont encore 5 ans après (33). Les facteurs liés à l'âge et au sexe sont également à considérer. En effet, l'ostéonécrose est plus fréquente chez les adolescents que chez les enfants et les filles sont plus à risque que les garçons. Or, lorsque les traitements débutent à partir de l'âge de 10 ans, les risques de souffrir d'ostéonécrose augmentent (32, 33). Les traitements avec des corticostéroïdes tels que la prednisone et la dexaméthasone augmentent également les risques d'ostéonécrose en décomposant les substances grasses qui se retrouvent ensuite dans les vaisseaux sanguins et diminuent l'alimentation du sang vers les os (18).

Pour résumer cette section, les corticostéroïdes et les radiations crâniennes utilisées dans le protocole de soins des survivants d'une LLA augmentent le risque de ralentissement du développement de la masse osseuse, tandis que le méthotrexate accroît le risque d'ostéopénie. Ces effets indésirables causés par les traitements ne sont pas à négliger puisqu'une bonne santé osseuse permet d'accomplir plusieurs tâches de la vie quotidienne.

Cardiotoxicités

Autant les traitements de chimiothérapie que les traitements de radiothérapie peuvent causer des problèmes cardiaques chez les survivants d'un cancer pédiatrique. La paroi des cavités cardiaques du cœur se compose de l'endocarde, du myocarde et de l'épicarde. L'endocarde et l'épicarde se trouvent aux extrémités de la paroi tandis que le myocarde est au centre et agit comme muscle cardiaque. Le myocarde est composé de fibres musculaires qui sont appelées myocytes cardiaques. Pour bien fonctionner, le myocarde doit posséder de nombreux vaisseaux sanguins, de multiples mitochondries, de la myoglobine ainsi que de la créatine kinase (enzyme) (16). Les agents cytostatiques tels que les anthracyclines vont, entre autres, altérer la fibre musculaire cardiaque en relâchant des radicaux libres (34). Le daunorubicin/daunomycin, la doxorubicine, l'épirubicin, l'idarubicin et le mitoxantrone font partie de la famille des anthracyclines (18). Le stress oxydatif induit par la doxorubicine va endommager le myocarde en plus d'activer la voie de signalisation qui peut mener à l'apoptose des cardiomyocytes (35). Plus la dose cumulative est élevée, plus le sujet est à risque de développer des toxicités

cardiaques. Par exemple, si l'enfant a moins de 18 ans et qu'il a reçu des doses cumulées ≥ 300 mg/m² d'anthracyclines, il augmente ses risques de développer des cardiomyopathies, de l'arythmie ou des dysfonctions du ventricule gauche (29). L'âge de l'enfant durant les traitements est également un facteur important à considérer lorsqu'il faut évaluer le risque de développer des pathologies cardiaques. En effet, si l'enfant a moins de 5 ans durant ses traitements, les risques sont plus élevés (34). Mulrooney et ses collègues (36) ont démontré qu'avec des doses de moins de 250 mg/m², le risque d'avoir une insuffisance cardiaque est 2.4 fois plus élevé que chez les survivants n'ayant pas eu d'anthracycline. Ce risque augmente à 5.2 fois avec des doses de plus de 250 mg/m². Il est intéressant de noter qu'il y a 40% de plus de cas d'insuffisance cardiaque chez les femmes survivantes de cancer comparativement aux hommes (36).

Les traitements d'anthracyclines ont donc un impact direct sur le cœur. Ça ne fait pas d'eux les seuls traitements qui peuvent avoir une influence sur le développement des pathologies cardiovasculaires. Certains traitements peuvent aussi avoir un impact, mais de façon indirecte. Dans une population en santé, il existe des facteurs de risques aux maladies cardiovasculaires non modifiables comme l'âge, le sexe et l'hérédité. Il y a également des facteurs de risques majeurs qui sont modifiables : le tabagisme, le niveau de cholestérol élevé, une pression artérielle élevée, la sédentarité, le surpoids et le diabète en font partie (37). Pour les survivants d'une LLA, les facteurs de risques modifiables deviennent encore plus importants puisque certains traitements ont une influence sur ceux-ci. Par exemple, certains traitements comme les radiations crâniennes (18 Gy et +) ou les chirurgies au cerveau sont associés à une augmentation du risque d'obésité (18). D'un autre côté, les traitements prolongés avec des corticostéroïdes peuvent augmenter les risques de diabète (18) ou de souffrir d'hypertension artérielle (HTA) (38). Le sexe féminin ainsi que le fait d'être jeune lors du diagnostic augmentent également les risques d'HTA et de surpoids (38).

Parmi les traitements de cancer connus pour augmenter les risques de maladies cardiovasculaires, on retrouve donc chez les enfants diagnostiqués avec une LLA : les

anthracyclines (qui endommagent le cœur directement), les corticostéroïdes (qui augmentent le risque de souffrir d’HTA ou d’avoir le diabète soit les 2 facteurs de risques importants sur le développement des maladies cardiovasculaires) et les radiations crâniennes (qui augmentent le risque d’obésité et donc de maladie cardiovasculaire). Chez les survivants de cancer, il n’est pas rare de passer une période de plus de 10 ans avant de voir les évidences cliniques des maladies cardiaques induites par les traitements (39). Or, il est primordial de prévenir ces complications cardiaques chez les enfants qui reçoivent ces types de traitements.

Neurotoxicités

La neurotoxicité de certains traitements pour le cancer est également rapportée chez certains survivants (27, 28). Cette neurotoxicité peut causer des déficits neurologiques plusieurs années après le diagnostic (40), mais également des déficits au niveau de la cognition (41).

Déficits dans les habiletés cognitives

Parmi les habiletés cognitives qui peuvent être affectées par les traitements, on y retrouve la vitesse de traitement qui est significativement plus lente chez les survivants comparativement à des sujets contrôles du même âge (42-45). La vitesse de traitement est définie par la durée qu’une personne prend pour accomplir une tâche mentale. Ce qui implique qu’une personne ayant une vitesse de traitement plus lente pourrait accomplir sa tâche plus lentement et mener à la non-complétion de celle-ci (46).

La mémoire est une habileté qui est également affectée chez les survivants d’une LLA (44, 47). Elle est considérée comme une fonction mentale supérieure qui découle de la cognition. Il existe trois catégories de mémoire : la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (16). La mémoire sensorielle ne dure que quelques secondes, tandis que la mémoire à court terme peut stocker l’information de quelques secondes à quelques heures. Pour que l’information puisse rester indéfiniment, elle doit être encodée dans la mémoire à long terme (16). D’après certaines définitions, la mémoire à court terme peut également être appelée

mémoire de travail (16), mais il faut tout de même faire la distinction. Il existe deux types de mémoire de travail : la mémoire verbale et la mémoire non verbale. Comparativement à la mémoire à court terme, la mémoire de travail ne garde pas simplement l'information dans le cerveau, mais est capable de travailler avec cette information (48). Chez les survivants d'une LLA qui ont été traités avec de la chimiothérapie, la mémoire de travail semble être particulièrement affectée lorsqu'elle est comparée à des sujets contrôles (43, 45). Par ailleurs, il est intéressant de savoir qu'il existe une forte corrélation entre la mémoire de travail et l'amélioration de la vitesse de traitement lors du développement de l'enfant, mais également de son déclin lors du vieillissement (48).

Une autre habileté cognitive rapportée est la détérioration des fonctions exécutives (43, 47, 49) particulièrement dans les domaines de la flexibilité cognitive, de la fluence verbale ainsi que de la flexibilité attentionnelle (47). Les fonctions exécutives sont importantes dans le développement neurocognitif puisqu'elles correspondent à l'ensemble des processus de contrôle (mémoire de travail, inhibition, flexibilité cognitive) qui permettent d'adapter les comportements aux situations plus complexes par le raisonnement, la résolution de problème et la planification (48). Chez les survivants d'une LLA, le risque d'avoir des déficits dans les fonctions exécutives augmente avec le temps. Ce qui veut dire que la majorité des déficits sont observés plusieurs années après la fin des traitements de l'enfant (44). Il faut comprendre que les fonctions exécutives utilisent un processus mental complexe et qu'elles sont nécessaires dans plusieurs sphères de la vie. La flexibilité cognitive, qui fait partie des fonctions exécutives, est la capacité à changer de perspective. Pour changer de perspective, il faut inhiber l'ancienne perspective pour en rentrer une nouvelle dans notre mémoire de travail. La flexibilité cognitive repose donc sur le pouvoir inhibiteur et sur la mémoire de travail. Tout ceci peut être influencé par la vitesse de traitement puisqu'elle est très bien corrélée avec la mémoire de travail (48).

Affectation des structures neuroanatomiques

Au-delà des faiblesses dans plusieurs habiletés cognitives, quelques changements neuroanatomiques peuvent être observés chez les survivants d'une LLA. Tout d'abord, il faut

se rappeler que le cortex cérébral recouvre le cerveau et qu'il est composé de substance grise qui traite l'information. La substance blanche qui propage l'information, se trouve donc en dessous du cortex et contient certains amas de substances grises qu'on appelle les noyaux basaux. La substance grise est principalement composée d'axones amyélinisés, tandis que la substance blanche est composée d'axones myélinisés (16). L'association entre les structures neuroanatomiques et les déficiences neurocognitives à long terme chez les survivants d'une LLA n'est pas entièrement définie à ce jour. Ce que certains chercheurs observent jusqu'à maintenant, c'est qu'il y a des volumes significativement plus petits de substance blanche cérébrale (50, 51), de substance grise corticale, du corps amygdaloïde, du noyau codé, de l'hippocampe et du thalamus chez les survivants d'une LLA lorsqu'ils sont comparés à des sujets sains (51). Puisque chacune de ses structures neuroanatomiques joue un rôle dans le processus cognitif, un changement de volume peut affecter ses fonctions et générer un déficit cognitif chez la personne. Le tableau 2 décrit brièvement les principales fonctions des structures affectées chez les survivants, ainsi que les déficits cognitifs qui peuvent potentiellement découler d'un changement de volume.

Tableau II. Fonctions principales des structures neuroanatomiques affectées chez les survivants d'une LLA

Structure neuroanatomique	Fonctions principales	Effets potentiels
Corps amygdaloïde (noyaux basaux)	Régulation du comportement et expression des émotions (16)	Troubles de comportement
Noyau codé (noyaux basaux)	Coordination des mouvements de bras avec celui des jambes lors de la marche (16)	Affectation du patron moteur à la marche
Thalamus	Centre de relais sensitif de l'encéphale (16)	Vitesse de traitement

Hippocampe

Stockage des souvenirs,
mémoire à long terme (16)

Mémoire

Il est très difficile d'établir des liens directs entre les changements structuraux observés et les déficiences neurocognitives rapportées en raison de la complexité des réseaux de neurones et de la connectivité neuronale (52). Certains chercheurs ne trouvent aucune corrélation entre les deux dans la population de survivants d'une LLA (47). Néanmoins, une étude a démontré que lors d'une tâche qui recrute des régions cérébrales de la mémoire de travail, les survivants utilisent une plus grande quantité de sang oxygéné par rapport aux enfants en santé du même âge (53).

Mécanismes proposés

Ces déficiences neurocognitives et neuroanatomiques chez les survivants d'une LLA peuvent s'expliquer par une panoplie de mécanismes. Chaque traitement agit à sa façon afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Durant ce processus, il peut y avoir certains risques neurotoxiques. Le méthotrexate est l'agent cytostatique qui a le plus d'évidence sur sa neurotoxicité, en partie puisqu'il est capable de traverser la barrière hématoencéphalique (47). Le rôle principal de cette barrière est de minimiser les dommages que certaines substances pourraient causer aux neurones (c.-à-d. médicaments, déchets sanguins, variations de concentration de certaines substances) (16). Ce qui pourrait expliquer l'association entre le méthotrexate et les déficits neurocognitifs chez les survivants d'une LLA (44) est la voie du folate. L'administration du méthotrexate, qui est un antagoniste du folate, contribue à l'accumulation de l'acide aminé homocystéine ce qui peut avoir des effets neurotoxiques (54). En effet, des niveaux de concentration plus élevés d'homocystéines contribueraient à accroître la prévalence de la leucoencéphalopathie, qui est une affection de la substance blanche (55).

Tout comme la méthotrexate, les corticostéroïdes sont capables de passer la barrière hématoencéphalique. Durant les traitements, beaucoup de troubles de comportement sont rapportés chez les enfants qui consomment des corticostéroïdes, peu importe l'âge (56, 57). Les effets à long terme des corticostéroïdes, plus précisément de la dexaméthasone, seraient associés

à une augmentation du risque de déficit d'attention et de déficit des fonctions exécutives (44). La vincristine, quant à elle, est associée à une augmentation de neuropathies périphériques (58). Finalement, la doxorubicine, qui est de la famille des anthracyclines, est connue comme étant très cardiotoxique (34), mais elle pourrait également être neurotoxique. Le stress oxydatif induit par cet agent cytostatique pourrait déclencher une réponse inflammatoire qui aurait comme conséquence de dérégler les niveaux de cytokines (35). Ceux-ci passeraient la barrière hématoencéphalique, endommageraient les neurones et pourraient mener à certaines déficiences cognitives ou à des problèmes comportementaux (47).

La radiothérapie crânienne était autrefois utilisée dans tous les protocoles de soins des enfants ayant un diagnostic de LLA. En partie due aux complications neurocognitives à long terme qu'elle engendrait, elle a été retirée des protocoles de soins des enfants ayant un risque standard (28, 47). Présentement, les enfants présentant un risque élevé doivent tout de même recevoir ce traitement qui est associé à des volumes plus petits de l'hippocampe droit, ce qui aurait un impact particulièrement sur la mémoire à court terme (59). La plupart des enfants traités avec de la radiothérapie pour une LLA reçoivent des doses de 18 Gy. Pour observer un déficit dans la mémoire, il faut généralement que l'enfant ait reçu des doses de 24 Gy et plus (59). Les enfants traités avec des radiations crâniennes sont également à risque d'avoir un déficit dans les fonctions exécutives (41). Ceci n'exclut pas le fait que ceux qui sont traités avec le protocole de risque standard (chimiothérapie, mais pas de radiothérapie) sont tout de même à risque (28, 49).

Si on fait un court résumé de cette section sur la neurotoxicité, on comprend que les traitements que les enfants doivent subir durant leur protocole de soins peuvent être très toxiques et apporter beaucoup d'effets indésirables à court et à long terme. Il peut donc y avoir des conséquences importantes qui vont suivre l'enfant tout le long de sa vie. En effet, certaines complications neurocognitives sont souvent rapportées chez les survivants d'une LLA. C'est pour cette raison qu'il est important de prévenir ce type de complications. Avoir un mode de vie actif devient donc une priorité puisque l'activité physique est reconnue pour avoir des effets sur le système

neurocognitif. L'effet de l'activité physique ainsi que les bienfaits d'avoir une bonne capacité cardiorespiratoire vont être discutés plus en détail dans la prochaine section.

Niveau d'activité physique et capacité cardiorespiratoire

Définitions et recommandations

Plusieurs statistiques existent concernant l'activité physique et la condition physique, autant chez les enfants que chez les adultes. Avant d'analyser les statistiques, il faut connaître les recommandations concernant l'activité physique en plus de définir plusieurs termes qui vont être utilisés et qui sont interreliés : activité physique, activité physique d'intensité modérée à élevée, forme physique, capacité cardiorespiratoire, inactivité physique et comportement sédentaire.

Définitions

Activité physique : Augmentation de la dépense énergétique, de la fréquence cardiaque et du rythme respiratoire qui résultent du mouvement corporel des muscles squelettiques. L'activité physique est positivement corrélée avec la forme physique (60).

Activité physique d'intensité modérée et élevée: On peut calculer l'intensité d'un exercice par différentes techniques. La technique utilisée dans plusieurs questionnaires d'activité physique est l'équivalent métabolique (METs). Il existe des compendiums spécifiques aux enfants, aux jeunes, aux adultes et aux personnes âgées qui qualifient plusieurs activités avec un équivalent métabolique. Chez les adultes et les personnes âgées, les activités entre 3 et 5.9 METs sont considérées comme étant d'intensité modérée et celles à 6 METs et plus sont associées à une intensité élevée (61, 62). Chez les enfants et les jeunes, pour que l'intensité soit considérée comme étant élevée, il faut qu'elle atteigne 7 METs et plus (62).

Forme physique : Ensemble d'attributs liés à la performance d'activité physique que les gens possèdent ou atteignent. Les composantes de la forme physique comprennent généralement la capacité cardiorespiratoire, la composition corporelle, la force musculaire, l'endurance musculaire et la souplesse (60).

Capacité cardiorespiratoire : Capacité du système cardiovasculaire et respiratoire à transporter l'oxygène nécessaire aux muscles actifs lors d'une activité physique. La capacité cardiorespiratoire est évaluée à l'aide d'un test qui mesure la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) (63). Une faible capacité cardiorespiratoire est un bon prédicteur de maladies cardiovasculaires et de mortalité, toutes causes confondues (64).

Inactivité physique : Le terme « inactivité physique » est utilisé lorsque le niveau d'activité n'atteint pas les recommandations spécifiques à sa catégorie d'âge (65).

Comportement sédentaire : Un comportement est sédentaire lorsque son équivalent métabolique est inférieur ou égal à 1.5 METs. Être assis, allongé ou couché sont des exemples de comportements sédentaires (65).

Recommandations

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

Le rapport global des recommandations mondiales sur l'activité physique préconise d'accumuler un minimum de 60 minutes d'activité physique modérée à élevée tous les jours chez les enfants âgés entre 5 et 17 ans. Chez les adultes âgés entre 18 et 64 ans, le rapport dit qu'un adulte devrait accumuler chaque semaine un minimum de 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée, ou un minimum de 75 minutes d'activité physique aérobie d'intensité élevée, ou encore une combinaison d'activités physiques modérées à élevées

équivalentes. De plus, l'activité physique aérobie doit être pratiquée par tranche de 10 minutes (62).

Les recommandations canadiennes

Les directives canadiennes en matière de mouvement sur 24h pour les enfants et les jeunes âgés entre 5 et 17 ans consistent à minimiser les comportements sédentaires, optimiser le sommeil et l'activité physique. Tout comme les recommandations mondiales de l'OMS, les enfants et les jeunes doivent accumuler au moins 60 minutes d'AP d'intensité modérée à élevée tous les jours. Cela doit comprendre une variété d'activités physiques de type aérobie tous les jours et des activités physiques pour renforcer les os et les muscles au moins 3 fois par semaine. Les directives en matière de mouvement donnent également des recommandations sur le nombre d'heures de sommeil selon l'âge, le nombre d'heures maximal passé devant un écran, ainsi que le temps consacré à des activités physiques d'intensité légère. Plus précisément, un maximum de 2h de temps d'écran de loisir est recommandé, autant chez les enfants que chez les jeunes (66). Chez l'adulte (18-64 ans), il n'existe pas de directive en matière de mouvement sur 24h. Les recommandations canadiennes actuelles consistent à accumuler au moins 150 minutes par semaine d'AP aérobie d'intensité modérée à élevée. Les séances doivent être regroupées par tranche d'au moins 10 minutes. Il est également recommandé d'ajouter des activités physiques pour renforcer les muscles et les os au moins deux fois par semaine (67).

Les recommandations en oncologie

Les recommandations en activité physique pour les survivants d'un cancer ont été les mêmes que pour la population générale depuis plusieurs années. Puisque la plupart des survivants n'atteignaient pas cette recommandation, un groupe d'expert international dirigé par des chercheurs de l'Université de la Colombie-Britannique s'est réuni pour établir des recommandations visant à améliorer les symptômes des effets indésirables liés aux traitements du cancer. Ce qu'ils ont proposé dans le journal « American College of Sports Medicine (ACSM) » en 2019 est de pratiquer un minimum de 30 minutes d'activité physique de type aérobie et/ou de résistance, d'intensité modérée au moins 3 fois par semaine, et ce, pour

une durée d'au moins 8 à 12 semaines (68). Il est tout de même important de mentionner que le « Children's Oncology Group (COG) » avait proposé, en 2008, que les survivants d'un cancer pratiquent 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée, cinq jours par semaine. Cette recommandation s'approche de celle pour la population générale à l'exception de l'intensité (69).

Épidémiologie

Statistiques au Canada

Bien que les rapports nationaux et mondiaux recommandent d'atteindre un minimum de 60 minutes d'activité physique par jour d'intensité modérée à élevée, au Canada, moins de 10% des enfants et des jeunes âgés entre 5 et 17 ans accumulent ce minimum de 60 minutes, 6 jours sur 7. Il faut tout de même rester critique face à cette statistique puisqu'un enfant ou un jeune peut, par exemple, faire 3h d'activité physique, 4 jours par semaine avec 3 jours de repos et il n'atteindra pas la recommandation. En revanche, si on fait une moyenne du nombre d'heures pour la semaine et qu'on la divise en 7 jours, l'enfant aura amplement atteint les recommandations. En appliquant cette modification, les pourcentages obtenus sont plus élevés. Au Canada, 33% des enfants et des jeunes accumulent une moyenne de 60 minutes par jour d'AP modérée à élevée. Même s'ils n'atteignent pas tous la moyenne de 60 minutes par jour, 26% atteignent entre 45 et 59 minutes, 33% entre 30 et 44 minutes et 18% moins de 30 min en moyenne par jour (70). Les nouvelles directives canadiennes chez les enfants et les jeunes comportent également le temps devant un écran. Puisque l'augmentation du temps d'écran occasionne une augmentation de la sédentarité, il est intéressant de regarder les statistiques. Au Canada, entre 2009 et 2013, 70.6% des enfants âgés entre 5 et 11 ans ont respecté la recommandation canadienne en ce qui concerne le nombre d'heures passées devant un écran (maximum de 2h/jour), mais seulement 28.1% des jeunes âgés entre 12 et 17 ans ont respecté cette recommandation (71).

Les statistiques chez les adultes canadiens ne sont pas trop différentes de celles des enfants et des adolescents. D'après un rapport de santé sur l'activité physique modérée à vigoureuse

(APMV) mesurée par accéléromètre chez les adultes canadiens entre 2007 et 2017, seulement 16% d'entre eux ont respecté les recommandations canadiennes, entre 2016 et 2017, en matière d'activité physique. La tendance reste sensiblement la même de 2007 à 2017 avec des pourcentages qui varient entre 13% et 22%. La moyenne d'APMV canadienne la plus récente (2016-2017) est de 26 minutes par jour et les hommes en font généralement plus que les femmes (72).

La pratique d'activité physique augmente la dépense énergétique, qui est corrélée avec la forme physique (60). En effet, selon un rapport sur la santé diffusé en 2019 pour déterminer les tendances en matière de condition physique, il ressort que chez les enfants et les jeunes, la capacité cardiorespiratoire est supérieure lorsque les recommandations canadiennes en matière d'activité physique et de temps d'écran sont respectées (73). Selon une autre enquête canadienne sur les mesures de la santé réalisée entre 2007 et 2009, il ressort que 32% des garçons et 20% des filles, âgés entre 15 et 19 ans ont besoin d'améliorer leur capacité cardiorespiratoire s'ils veulent bénéficier des avantages pour leur santé. Chez les adultes âgés entre 20 et 39 ans, 46% des hommes et 37% des femmes nécessitent une amélioration dans leur capacité cardiorespiratoire également (74).

Au Québec, 59.1% des enfants âgés entre 6 et 11 ans et 41.3% des enfants âgés entre 12 et 17 ans n'atteignent pas les recommandations minimales canadiennes en termes d'activité physique, soit 60 minutes par jour d'AP modérée à élevée. Le pourcentage est encore plus grand dans la population adulte québécoise, puisque 61.5% des hommes et des femmes de 18 ans et plus n'atteignent pas les recommandations canadiennes qui sont de 150 minutes d'AP modérée à élevée par semaine (75). Le tableau 3 met en évidence les statistiques en matière d'activité physique chez les Québécois et les Canadiens âgés entre 5 à 17 ans et âgés de 18 ans et plus.

Tableau III. Pourcentages des enfants, des jeunes et des adultes qui respectent les recommandations canadiennes en matière d'activité physique au Canada et au Québec

Catégorie d'âge	5-17 ans	18 ans et +
Canadiens qui atteignent \geq recommandations canadiennes	33% (70)	16% (72)
Québécois qui atteignent (75) \geq recommandations canadiennes	49.8%	38.5%

Statistiques en oncologie

Dans une étude américaine, 2648 survivants de LLA, âgés entre 18 et 44 ans, ont été comparés avec la population générale en fonction des recommandations du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). Leurs recommandations sont similaires à celles des Canadiens, mais un peu moins exigeantes. Ce centre recommande un minimum de 30 min d'activité physique d'intensité modérée au moins 5 jours/semaine ou un minimum de 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée au moins 3 jours/semaine. Il ressort de cette étude que 52.8% des survivants d'une LLA n'atteignent pas les recommandations du CDC et 23% d'entre eux ne font aucune activité physique de loisir. Lorsqu'ils sont comparés à la population américaine, on constate qu'ils sont 44% plus susceptibles de ne pas atteindre les recommandations du CDC. De plus, les survivants d'une LLA ayant reçu de la radiothérapie sont encore plus susceptibles de ne pas atteindre les recommandations (76). Une revue de la littérature démontre que dépendamment du mode d'évaluation utilisé pour déterminer les niveaux d'activité physique chez les survivants d'un cancer infantile, les pourcentages varient énormément (69). Certaines études démontrent, à l'aide de questionnaires, qu'environ 30 à 50% des survivants atteignent les recommandations du CDC (69), tandis qu'une autre étude démontre, à l'aide d'accéléromètres, que seulement 4.5% des survivants atteignent les recommandations du CDC (77). D'après cette même étude qui utilise les accéléromètres, seulement 12.7% de la population américaine sans historique de cancer atteindraient ces recommandations également (77). Même si les niveaux

d'activité physique sont insuffisants pour la majorité des individus, les survivants d'un cancer infantile sont tout de même plus susceptibles de ne pas atteindre les recommandations du CDC comparativement à la population générale américaine, en plus d'être plus susceptibles à être inactif (69).

L'impact de l'inactivité physique

Lorsque les recommandations en matière d'activité physique ne sont pas atteintes, l'individu est considéré comme étant inactif physiquement (65). L'inactivité physique peut être très dévastatrice puisqu'elle augmente le risque relatif relié à certaines maladies chroniques. Au Canada, 19.4% des maladies cardiovasculaires et 24.3% des arrêts cardiaques seraient attribuables à l'inactivité physique chez l'adulte. De plus, 21.1% des cas de diabète de type 2, 13.8% des cas d'hypertension et 24% des cas d'ostéoporose seraient également attribuables à l'inactivité physique (78). Le risque de décès est de 20 à 30% plus élevé lorsqu'un individu est inactif physiquement par rapport à un individu suffisamment actif (79). Selon l'OMS, les maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et le diabète constituent un gros problème de santé publique (79) puisqu'elles sont la cause de 7 décès sur 10 dans le monde (80). Une façon de lutter contre ce genre de maladies est de lutter contre la sédentarité puisqu'il s'agit d'un facteur de risque principal aux maladies non transmissibles (79). L'effet du manque d'activité physique sur les maladies non transmissibles devient un problème encore plus important puisqu'il touche maintenant les enfants. En effet, depuis les dernières années, on observe une augmentation du pourcentage d'enfants ayant un ou plusieurs facteurs de risques de maladies coronariennes ou ayant un syndrome métabolique (31). L'impact de l'inactivité physique chez les enfants est autant plus important puisque 75 à 80% des enfants qui ont une mauvaise condition physique la conservent toute leur vie (31).

L'inactivité physique ou la sédentarité est bien connue dans la population oncologique. En effet, autant chez les adultes que chez les enfants, on observe une baisse du niveau de condition physique durant les traitements ainsi qu'une diminution des capacités fonctionnelles (81). Il existe une panoplie d'effets indésirables à long terme causés par les traitements, mais il existe

également des effets potentiels à court terme. La fatigue, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la perte d'appétit ainsi que la diminution du système immunitaire sont tous des exemples d'effets indésirables des traitements de chimiothérapie qui peuvent influencer les niveaux d'activité physique durant le processus de soins (3). Dans certains cas, l'enfant est encouragé à se reposer, ce qui rend encore plus difficile la pratique d'activité physique. Le déconditionnement physique, tel que la diminution de la capacité cardiorespiratoire ainsi que de la perte musculaire, devient dans ce cas, presque inévitable (81, 82).

Les bienfaits généraux de l'activité physique et de la capacité cardiorespiratoire

Population en santé

L'activité physique comporte un grand éventail de bienfaits pour la santé. Elle améliore, entre autres, la santé cardiorespiratoire et musculaire, la santé osseuse et la capacité fonctionnelle (79). En améliorant certaines composantes de santé, l'activité physique diminue la mortalité (toutes causes confondues), l'hypertension artérielle, l'arthrite et le syndrome métabolique. Elle diminue également les risques de maladie cardiaque coronarienne, d'AVC, d'un diabète de type 2, d'avoir un cancer du côlon ou un cancer du sein et de dépression (78). Il y a donc des évidences que l'activité physique régulière est une stratégie efficace pour prévenir certaines maladies non transmissibles (78, 79). En plus du rôle de prévention, l'activité physique prend une place importante dans le développement physique, psychologique et social de l'enfant et de l'adolescent (83). En effet, une pratique régulière stimule la croissance et la densité osseuse dans cette population (84).

Population oncologique

Il y a tout autant de bienfaits dans la population oncologique que dans la population en santé. Une revue systématique visant la population de l'oncologie pédiatrique, réalisée en 2013 par Baumann *et al.* (85) conclut que l'activité physique est faisable, sécuritaire et sans effet néfaste durant les traitements des enfants. Tout comme dans la population saine, l'activité physique peut

améliorer les fonctions cardiaque et pulmonaire, augmenter la masse musculaire, améliorer les fonctions immunitaires, augmenter la densité osseuse, améliorer les fonctions cognitives et la qualité de vie chez les individus avec un cancer (82). Les données recueillies lors des interventions en activité physique dans cette population ne permettent pas de conclure si pour un même niveau d'activité physique les survivants d'une LLA obtiennent autant de bénéfices sur la santé par rapport à des sujets sains. Pour le moment, il existe des associations entre certaines variables de santé dans cette population. Entre autres, il semblerait qu'avoir une bonne capacité cardiorespiratoire pourrait avoir un effet protecteur contre l'obésité, le haut cholestérol et la dépression chez des survivants d'une LLA (15).

Les bienfaits neurocognitifs de l'activité physique et de la capacité cardiorespiratoire

Population en santé

Les bienfaits de l'activité physique sont multiples. En 2013, Lees *et al.* (86) se sont intéressés à l'activité physique pratiquée à l'école chez les enfants d'âges scolaire. Ils ont conclu, avec cette revue systématique, que l'activité physique aérobie d'intensité modérée est associée avec une diminution des symptômes dépressifs, une augmentation de l'estime de soi, de la capacité créative, de la performance académique et de la performance cognitive. Ils ont également conclu que les élèves avec une bonne condition physique performant mieux à l'école que les élèves qui ont une mauvaise condition physique. Une étude a également réussi à démontrer l'association entre l'activité physique et l'amélioration de la performance académique dans le domaine des mathématiques (87).

L'amélioration de la performance cognitive par l'activité physique est complexe. Howie et ses collègues (88) démontrent qu'elle peut améliorer la réussite académique (c.-à-d. meilleures notes, meilleur comportement en classe) des enfants et des adolescents par son effet sur certaines fonctions cognitives tels que les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire et le quotient intellectuel. La flexibilité cognitive ainsi que l'inhibition attentionnelle sont deux paramètres

des fonctions exécutives qui sont améliorés avec une augmentation de l'activité physique (89). Une méta-analyse réalisée par Verburgh *et al.* en 2014 (90) conclut que l'activité physique aérobie d'intensité élevée a un effet significatif sur l'amélioration des fonctions exécutives, autant chez les enfants, les adolescents que chez les jeunes adultes. La mémoire de travail est également améliorée significativement chez les adolescents. D'un autre côté, l'effet de l'activité physique chronique sur la santé cognitive a été évalué et ils n'ont pas pu conclure d'amélioration significative sur aucun des paramètres cognitifs à l'étude. Il est intéressant d'établir des liens entre les niveaux d'activité physique et la cognition, mais il faut également s'interroger sur la capacité cardiorespiratoire. D'après une étude faite en 2012, on observe que lors des tâches qui nécessitent un contrôle cognitif, les enfants préadolescents ayant une plus faible capacité cardiorespiratoire font plus d'erreurs et sont moins précis que ceux avec une meilleure capacité cardiorespiratoire (91).

D'un côté plus physiologique, il est un peu plus difficile de déterminer précisément l'effet de l'activité physique ou de la capacité cardiovasculaire sur le cerveau. Il est également plus complexe de distinguer les deux concepts. Beaucoup d'études ont été effectuées sur les animaux et les résultats ne sont pas tous reproductibles chez l'humain (92-94). Quelques études ont démontré des changements structuraux dans des zones spécifiques du cerveau après une pratique d'activité physique chronique, tandis que d'autres ont démontré des changements plus globaux au niveau structurel (92). L'augmentation du flux sanguin au cerveau peut également être associée à la pratique d'activité physique (92). Même si le concept n'est pas totalement compris chez l'humain, une étude de Chapman *et al* (2013) (95) aurait associé l'activité physique de type aérobie avec l'augmentation du flux sanguin au cerveau. En effet, les personnes âgées ayant pratiqué de l'exercice aérobie pendant plus de 6 mois ont eu une augmentation du flux sanguin principalement dans l'hippocampe, comparativement au groupe contrôle qui n'a eu aucun changement. D'autres études se sont plutôt intéressées à l'effet de l'activité physique sur la neurogenèse (93). La neurogenèse se définit comme le développement de nouveaux neurones. Son activité est importante dans le cerveau d'un enfant en développement (96), mais peut également être stimulée dans le cerveau d'un adulte (95, 96). Encore une fois, chez les animaux son effet est beaucoup mieux compris que chez l'humain (93). L'augmentation de l'hormone de croissance dans le cerveau, suite à la pratique d'activité physique, pourrait être en lien avec cette

neurogenèse (93). D'autres études démontrent plus clairement que l'activité physique peut être une façon de stimuler la neurogenèse dans l'hippocampe. Des volumes plus grands de l'hippocampe sont observés autant chez les enfants et les adolescents avec une meilleure condition cardiorespiratoire qu'avec un plus haut niveau d'activité physique (92, 97). L'hippocampe est une région du cerveau qui joue un rôle important dans les fonctions exécutives et la mémoire (98). Cette région du cerveau a également été associée à la régulation des comportements émotionnels (97, 98). Des changements de volumes dans la matière blanche cérébrale, en plus d'une amélioration dans l'efficacité de la communication entre la matière blanche cérébrale et la matière grise corticale sont également observés (99). Ceci veut dire que l'augmentation du niveau d'activité physique et l'amélioration de la capacité cardiorespiratoire ont un impact positif sur la physiologie et l'anatomie du cerveau d'un enfant, d'un jeune et d'un adulte en santé.

Population oncologique

Chez les survivants d'une LLA, on peut conclure que l'activité physique et la capacité cardiorespiratoire ont également un effet positif sur le cerveau. Il est connu que les survivants d'une LLA démontrent de moins bonnes performances sur les mesures d'intelligence, les fonctions exécutives (dont la mémoire de travail), l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire et la performance académique comparativement aux contrôles sains du même âge (100). Ce qui est différent de la population de survivants d'une LLA est que leur tolérance à l'exercice physique est moins bonne que celle d'une population saine. Il y aurait donc une association indépendante entre l'intolérance à l'exercice et les moins bonnes performances cognitives chez les survivants d'une LLA (100).

Objectif du mémoire

Les effets indésirables à long terme des traitements pour une LLA sont de plus en plus connus. Chez les survivants d'un cancer infantile, les performances cognitives et académiques seraient affectées et associées à une diminution des habiletés cognitives (c.-à-d. mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement) ou à des changements anatomiques du cerveau (c.-à-d. hippocampe, matière blanche cérébrale). Certaines substances cytostatiques interfèrent avec l'hormone de croissance, abîment le myocarde, dérèglent les niveaux de cytokines, ce qui peut aboutir au développement de divers troubles neurocognitifs, cardiaques ou musculosquelettiques.

Ce qui devient intéressant est que l'activité physique et la capacité cardiorespiratoire peuvent avoir un impact sur plusieurs de ces variables. En effet, elles améliorent la santé cardiovasculaire, musculaire et osseuse, elles diminuent l'hypertension artérielle ainsi que le syndrome métabolique et elles améliorent les fonctions immunitaires. L'activité physique et la capacité cardiorespiratoire ont également un impact sur la concentration de l'hormone de croissance, sur la neurogenèse dans l'hippocampe et sur les volumes de matières blanches cérébrales. L'activité physique est également associée à de meilleures performances cognitives (c.-à-d. fonctions exécutives, mémoire de travail et vitesse de traitement) et académiques.

Mon hypothèse est qu'avoir un niveau d'activité physique supérieur aux recommandations ainsi qu'avoir une capacité cardiorespiratoire plus grande ou égale à celle prédite selon l'âge et le sexe, sont associés à de meilleures fonctions cognitives chez les survivants d'une LLA. L'objectif de l'étude est donc d'examiner la fraction préventive de la capacité cardiorespiratoire et du niveau d'activité physique sur les fonctions cognitives des survivants d'une LLA.

Méthodologie

Participants

Les patients ont été recrutés dans le contexte du projet PÉTALE, un projet de recherche multidisciplinaire dont l'objectif est de caractériser les effets indésirables des traitements à long terme chez les survivants d'une LLA et d'identifier les profils les plus à risque à l'aide de biomarqueurs biochimiques, cliniques et génétiques (1). Les participants inclus dans l'étude sont des survivants d'une LLA ayant eu leur diagnostic avant l'âge de 19 ans, entre 1987 et 2010 et qui ont été traités avec le protocole DFCI-ALL 87-01 à 05-01 (17) au Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine (CHUSJ), Montréal (Québec), Canada. Les survivants ayant eu ou reçu une ou plusieurs conditions parmi les suivantes ont été exclus de l'étude : histoire de maladie récurrente ou réfractaire, greffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie osseuse congénitale, médication ostéotoxique pour une autre raison que pour leur traitement de LLA. Les survivants inclus étaient pour la plupart d'origine canadienne-française (>95%) (1). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque patient ou parent / tuteur légal. L'étude a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki et le protocole a été approuvé par le comité de révision éthique du CHUSJ.

Évaluation de la capacité cardiorespiratoire

Les survivants inclus devaient passer un test d'exercice cardiopulmonaire maximal sur un ergocycle électromagnétique (Ergoline, ER900, Bitz, Germany) conformément au protocole de cycle incrémental McMaster (101). La consommation d'oxygène a été mesurée à l'aide d'un système de respiration par respiration (Oxycon Pro, Viasys Healthcare, Germany) calibré avant chacun des tests. Pour pouvoir considérer l'effort des participants comme maximal, deux critères sur les trois devaient avoir été atteints : ratio d'échange respiratoire (RER) ≥ 1.1 , perception d'effort sur l'échelle de perception OMNI > 7 , fréquence cardiaque maximale $\geq 85\%$ de la valeur prédite (102, 103). Les données de

respiration par respiration ont été moyennées à des intervalles de 20 secondes, ce qui a permis de déterminer la consommation maximale d'oxygène (VO₂ pic).

Le VO₂ pic prédit a été estimé avec la formule de Wasserman et Hansen pour les participants âgés de 18 ans et plus ([104](#), [105](#)) et avec la formule de Cooper pour ceux âgés de moins de 18 ans ([104](#), [106](#)). Comme suggéré par Wasserman ([104](#)), un ajustement a été apporté pour les survivants de moins de 18 ans en surpoids, avec une addition de 6 mL.min⁻¹ pour chaque kg de poids supérieur au poids normal. Le poids normal / prédit a été calculé et basé sur le 50^e percentile des graphiques de l'indice de masse corporelle (IMC) de l'Organisation mondiale de la Santé pour les enfants ([107](#)). Le pourcentage de VO₂ pic mesuré par rapport au VO₂ pic prédit a été calculé (VO₂ pic mesuré/ VO₂ pic prédit · 100) pour distinguer la capacité cardiorespiratoire des participants. Le pic de VO₂ est une bonne méthode qui est utilisée pour représenter la capacité cardiorespiratoire en physiologie de l'exercice ([108](#)).

Évaluation des niveaux d'activité physique

Le *Questionnaire du Temps d'Activité Physique de Loisir du Minnesota* ([109](#), [110](#)) et le *Questionnaire d'Activité Physique Occupationnelle Auto-Administré du Tecumseh* ([111](#)) sont des questionnaires autorapportés qui ont été utilisés pour évaluer le niveau d'activité physique des survivants. Pour l'étude, c'est un physiologiste de l'exercice expérimenté qui a dirigé les entrevues en posant les questions. En plus de lire les 20 sports inclus dans le questionnaire, il a guidé les participants à se rappeler de toute autre activité physique sportive ou de loisir pratiquée au cours des trois derniers mois. Le physiologiste de l'exercice s'est informé de la fréquence, de la durée et de l'intensité de chacune des activités pratiquées. Un équivalent métabolique (MET) du *Compendium d'Activité Physique pour les Adultes et les Jeunes* ([112](#)) a été utilisé pour quantifier l'intensité de chaque activité. Toutes les activités physiques avec une valeur MET ≥ 3 étaient considérées d'intensité moyenne à vigoureuse. C'est avec l'intensité, la fréquence et la durée qu'il a été possible de calculer le niveau d'activité physique de loisir d'intensité modérée à vigoureuse (APLMV) de chaque participant.

Évaluation des fonctions cognitives

Les performances cognitives des participants ont été évaluées à l'aide de la batterie de tests DIVERGT. En effet, cette procédure a été démontrée efficace pour prédire le fonctionnement cognitif à long terme des survivants d'une LLA chez l'enfant (113). Les déficits les plus prévalents chez les survivants sont les fonctions exécutives (c.-à-d. fluence verbale, flexibilité cognitive, mémoire de travail) ainsi que la vitesse de traitement (43). Nous avons donc choisi les tests de la batterie DIVERGT qui mesurent ces déficits : le « Trail Making Test » (condition 1, 2, 3 et 4) (114), le « Verbal Fluency » (condition 1, 2 et 3) (114), le « WAIS/WISC-IV » (Étendue globale des chiffres, mémoire de travail, séquence de nombre et de lettres) (115, 116) et le « Grooved Pegboard » (main dominante et non dominante) (117). Pour chacune des conditions de la batterie de tests DIVERGT, les participants étaient divisés dans une des deux catégories suivantes : plus basses performances cognitives (résultat < médiane) et plus hautes performances cognitives (résultat \geq médiane), basées sur les données normatives de notre population (118). Cette catégorisation a été élaborée afin de s'adapter au modèle d'analyses statistiques qui utilise la fraction préventive de la capacité cardiorespiratoire et des niveaux d'activité physique sur les fonctions cognitives. De plus, avec 219 survivants d'une LLA, représentant la population générale de l'ensemble des survivants, l'utilisation de la médiane est représentative de notre population pour dichotomiser la performance cognitive.

Fraction préventive

La fraction préventive (FP) est un ratio utilisé dans les études épidémiologiques pour évaluer l'impact d'un facteur exposé (c.-à-d. activité physique et capacité cardiorespiratoire) sur une maladie (c.-à-d. performance cognitive) (119, 120). La littérature démontre que la fraction préventive est une mesure qui peut être utile pour explorer l'effet d'une bonne capacité cardiorespiratoire et d'une pratique régulière d'activité physique sur des variables de santé (15, 121). En épidémiologie, la fraction préventive dérive des rapports de cote (« odds ratio », OR). Le rapport de cote est une mesure d'association entre la capacité cardiorespiratoire ou la pratique d'activité physique

et les variables de santé. La fraction préventive peut être calculée lorsque le rapport de cote est inférieur à un, puisque $FP = (1-OR)$ ([120](#)).

L'association entre la capacité cardiorespiratoire et la performance cognitive a été étudiée en utilisant la capacité cardiorespiratoire sur une échelle continue. Pour ces modèles de régression, les valeurs des fractions préventives correspondaient à une réduction de la prévalence des mesures de santé cognitive avec chaque augmentation de 10% du rapport VO_2 pic prédit/mesuré. L'association entre les niveaux d'activité physique (actif ou non actif) a également été étudiée. Les survivants étaient considérés actifs s'ils pratiquaient \geq 150 minutes d'activité physique de loisir d'intensité modérée à vigoureuse (APLMV), ce qui correspond à la recommandation canadienne en matière d'activité physique chez l'adulte ([67](#)). Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé de faire un minimum de 60 minutes d'APLMV par jour. Dans notre cohorte, peu de nos survivants de moins de 18 ans atteignent cette recommandation, c'est pourquoi nous avons mis le seuil à 150 minutes d'APLMV par semaine pour tous les participants. Bien sûr, la capacité cardiovasculaire et les niveaux d'activité physique sont des variables interconnectées puisque la capacité cardiorespiratoire est principalement améliorée via l'APLMV, mais elles peuvent également être considérées distinctement.

Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant statistique IBM SPSS, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). La différence était considérée significative lorsque la valeur p était < 0.05 avec un risque alpha de 5%. Les données sur la démographie et sur les caractéristiques cliniques des participants ont été présentées avec des statistiques descriptives. La prévalence de chaque résultat des fonctions cognitives a été calculée pour l'ensemble de la cohorte, avec une stratification pour la capacité cardiorespiratoire et le niveau d'activité physique. Les associations entre la condition cardiorespiratoire, le niveau d'activité physique et chaque variable d'intérêt ont été examinées à l'aide de modèles de régression logistique univariés bruts et ajustés. L'âge, le sexe, l'âge au diagnostic, le temps

écoulé depuis le diagnostic, l'exposition au méthotrexate (MTX), au corticostéroïde (CS) et à la radiothérapie crânienne (CRT) ont été inclus dans toutes les analyses ajustées puisque ce sont des variables d'intérêt pouvant avoir un effet sur les résultats étudiés ([44](#), [122](#)). Tous les résultats des analyses statistiques seront présentés dans le texte et dans les tableaux de l'article.

Présentation de l'article

Title: The effect of cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

Authors: Élisabelle Gendron^{1,2}, Maxime Caru^{1,2,3}, Pauline Léveillé², Serge Sultan^{2,4}, Philippe Robaey², Valérie Lemay^{1,2}, Simon Drouin², Laurence Bertout², Gregor Andelfinger^{2,5}, Maja Krajinovic^{2,5}, Caroline Laverdière^{2,5}, Daniel Sinnett^{2,5}, Sarah Lippé^{2,4} and Daniel Curnier^{*1,2}

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

² Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada;

³ Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, France;

⁴ Department of Psychology, Université de Montréal, Canada;

⁵ Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada;

* These authors are co-senior author

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

ABSTRACT

Introduction. Most childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors develop chronic treatment-related adverse effects several years after the end of the treatment. Regular physical activity and a good cardiorespiratory fitness can decrease the risks of neurological disturbances and increase cognitive function scores. The aim of this study was to examine the effect of good cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions.

Methods. We enrolled 219 survivors of childhood ALL. The participants underwent a cardiopulmonary exercise test, neuropsychological tests of executive functions (i.e. verbal fluency, cognitive flexibility, working memory, processing speed) and completed a physical activity questionnaire. We calculated the odds ratio to obtain the preventive fraction of physical activity and cardiorespiratory fitness levels on cognitive functions.

Results. The cohort is 52% male and 48% female. A total of 182 survivors (83%) have a cardiorespiratory fitness below their predicted (<100%). Our analyses show that there is an association between good cardiorespiratory fitness and processing speed (preventive fraction of 70% for dominant hand ($p<0.01$) and 65% for non-dominant hand ($p<0.01$)) and with cognitive flexibility identified as the category switching measure of the D-KEFS verbal fluency (preventive fraction of 61%; $p<0.05$).

Conclusion. Good cardiorespiratory fitness and good levels of physical activity were associated to a preventive fraction for most cognitive function parameters measured. Good cardiorespiratory fitness levels were significantly associated with a lower prevalence of deficits in processing speed (i.e., dominant hand and non-dominant hand) and in cognitive flexibility (i.e., category switching) in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; Cardiorespiratory Fitness; Physical Activity; Cognitive Function; Preventive Fraction

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children. In the past few years, improved treatment has achieved a five-year survival rate of 90% (1). This improvement is at the expense of several adverse effects (2). Twenty-five years after the diagnosis, 50% of survivors reported having at least one chronic medical condition (3). The cardiotoxicity of anti-cancer treatments (i.e., anthracyclines) leads to a decline in cardiorespiratory fitness (2, 4) and musculoskeletal disorders (3). Neurological disturbances are the most prevalent conditions observed in survivors (2, 3, 5). Indeed, within ten years after the diagnosis of cancer, about 83% of ALL survivors report having at least one neurological symptom (6). This decline can be associated with the unemployment rate (7), increased the behavior problems, as well as lowering the school graduation in survivors (8).

Studies have shown that some psychological process parameters, such as the deficits in processing speed (9-11), working memory (10) and other executive functions (8, 9, 11, 12) are affected in survivors. A lower performance in cognitive flexibility and verbal fluency is reported in these patients (10). It has been shown that reduced executive function skills are linked to modifications in brain structure volumes and activity. Several years post-diagnosis, studies have reported significantly smaller volumes of cerebral white matter and cortical grey matter in survivors compared to healthy subjects (11, 13). This is all the more important since these structural changes are associated with the decline of neurocognitive performance after the treatment (13, 14).

To counteract these long-term adverse effects, it has been suggested that physical activity could be beneficial by improving some psychological process parameters, especially in children, adolescents and young adults (15). In school-aged children, a meta-analysis reported significant effects of acute and chronic physical activity on children's cognitive and academic outcomes (16). Strong evidence showed that aerobic exercise may induce an anatomical change in the brain by increasing the volume of grey and white matter in the prefrontal cortex and in the temporal lobe (17). Thus, a beneficial effect of physical activity on the volume and integrity of brain structure and on the efficient and effective brain function has been demonstrated (18), as well as on the executive functioning skills (19, 20). In addition, aerobic exercise could improve memory of survivors by increasing their cerebral blood flow; a phenomenon that is observed in a healthy

population (21). Recent studies from the St Jude lifetime cohort reported associations between exercise intolerance and neurocognitive outcomes in survivors of childhood ALL (22). Also, associations between cardiorespiratory fitness and health variables (i.e., mental and cognitive health) in childhood cancer survivors have been identified (2, 23, 24). Lemay et al., (2019) stands out from other research using the preventive fraction ratio, described as a relevant measure derived from the odds ratio. This allows exploring the effect of a good cardiorespiratory fitness exposition (i.e., protective factor) to assess the percentage of each negative health outcome that could be prevented if all childhood ALL survivors had a good cardiorespiratory fitness.

In regard to the recent literature, there is a lack of knowledge about the relation between cardiorespiratory fitness and each cognitive function variable in childhood ALL survivors. Based on previous studies, we hypothesized that a good level of physical activity and a good cardiorespiratory fitness could be associated with better cognitive function parameters in survivors. Thus, the aim of this study was to examine the preventive fraction of the cardiorespiratory fitness and physical activity on the cognitive function of ALL survivors.

METHODS

Participants

Childhood ALL survivors were diagnosed between 1987 and 2010 and treated according to DFCl-ALL 87-01 to 05-01 protocols (25) at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Quebec), Canada. The survivors 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 (26). These survivors had no history of refractory or recurrent diseases and did not receive a hematopoietic stem cell transplant. These survivors were mostly of French Canadian descent (>95%) (26). 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 had 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.

Assessment of cardiorespiratory fitness

Survivors underwent a cardiopulmonary exercise test on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoline, ER900, Bitz, Germany) following the McMaster incremental cycle protocol. Oxygen uptake was measured with a breath-by-breath system (Oxycon Pro, Viasys Healthcare, Germany) calibrated prior to each test. Two or the three following criteria had to be met for the effort to be considered maximal: respiratory exchange ratio ≥ 1.1 ; rate of perceived exertion on OMNI scale >7 ; maximal heart rate $\geq 85\%$ predicted value (27, 28). Breath-by-breath data were averaged at 20s intervals to determine the maximal oxygen consumption (VO_2 peak).

Predicted VO_2 peak was estimated for ≥ 18 years old with the Wasserman and Hansen (29, 30) formula and with Cooper's formula (30, 31) for survivors <18 years old. As suggested by Wasserman (30) for survivors <18 years old, an adjustment was made for overweight survivors, with an addition of 6 mL.min⁻¹ for each kg of weight above normal weight. Normal/predicted weight was calculated based on the 50th percentile of the World Health Organization body mass index (BMI) charts for children (32). Percentage of measured versus predicted VO_2 peak was computed (measured VO_2 peak / predicted VO_2 peak $\cdot 100$) to evaluate the cardiorespiratory fitness. Thus, VO_2 peak was used to represent cardiorespiratory fitness, as it is considered the gold standard in exercise physiology (33).

Assessment of physical activity

The Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (34, 35) and the *Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire* (36) were self-reported physical activity questionnaires and were used to assess the level of physical activity. An experienced exercise physiologist conducted the interviews, first read the 20 sports included in the questionnaire and then guided the survivors to recall any other sports or leisure physical activity they might have practiced in the last three months. Precision on frequency, duration and intensity of the activities were asked. A metabolic equivalent value (MET) from the *Compendiums of Physical Activity for Adults and for Youth* (37) was used to quantify the intensity of each activity. All activities with a MET value ≥ 3 were considered of moderate-to-vigorous intensity. Total of weekly minutes of moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) was then calculated.

Cognitive function

Survivors underwent different tests from the DIVERGT battery in order to assess their cognitive performance since a previous study reported that DIVERGT was an effective screening battery for the identification of broader neurocognitive impairments in childhood ALL survivors (38). The most prevalent cognitive deficits in ALL survivors are their executive function (i.e. verbal fluency and cognitive flexibility), working memory and processing speed (10). We choose the Trail Making Test-Condition 1, 2, 3 and 4 (39), Verbal Fluency-Condition 1, 2 and 3(39), WAIS/WISC-IV global digit span, working memory and letter-number sequencing (40, 41) and Grooved Pegboard-Dominant Hand and Non-Dominant Hand (42). According to their specific condition in the DIVERGT results, participants were categorized as having a low cognitive performance ($<$ median) or a good cognitive performance (\geq median) based on the normative data from the general population (41). This categorization was done in order to adapt to the statistical analyses model that uses the preventive fraction of cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions. Moreover, with 219 childhood ALL survivors, representative of the general population of ALL survivors, the use of the median is representative of our population to dichotomize cognitive performance.

Preventive fraction

The preventive fraction (PF) is a ratio used in epidemiological studies to assess the impact of an exposure factor when it has a positive effect (i.e. physical exercise and cardiorespiratory fitness) on a disease (i.e. cognitive performance) (43, 44). The literature shows that the preventive fraction is a useful measure and that it is relevant to use the preventive fraction to explore the effect of a good cardiorespiratory fitness and a regular practice of physical exercise on health outcomes (2, 45). In epidemiology, the preventive fraction is derived from odds ratio (OR). Indeed, the OR is a measure of association between the cardiorespiratory fitness or the physical activity practice and the health outcomes. Thus, the preventive fraction can be calculated when OR is under one, as $PF = (1-OR)$ (43).

The association between cardiorespiratory fitness and cognitive performance was studied using cardiorespiratory fitness on a continuous scale. For these regression models, the preventive fraction values corresponded to a reduction in the prevalence of the health outcomes with each increase of 10% in predicted/measured VO_2 peak ratio. The association between the physical

exercise level (active/not active) and cognitive performance was also studied. Survivors were considered active if they had practiced ≥ 150 minutes per week of MVPLA, which is the recommendation from Canadian guidelines in physical activity for adults (46). In children and adolescents, recommendations are even higher, with 60 min/day of MVPLA. Since very few of our <18 years old survivors met this guideline, we set the threshold at 150 weekly minutes of MVPLA for everyone. Cardiorespiratory fitness and physical activity levels are interconnected variables since cardiorespiratory fitness is mainly increased via MVPLA, but they can also be considered distinctively.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The differences were considered significant when p-value is <0.05 with an alpha risk of 5%. Data on demography and clinical characteristics of the participants are presented with descriptive statistics. The prevalence of each cognitive function outcome was calculated for the whole cohort, with stratification for cardiorespiratory fitness and physical activity level. The associations between cardiorespiratory fitness, physical activity level, and each outcome of interest were examined with univariate crude and adjusted logistic regression models. Age, sex, age at diagnosis, time since the diagnosis, methotrexate (MTX), corticosteroids (CS) and radiation therapy exposure (CRT) were included in all adjusted analyses on the basis of prior knowledge about their association with studied outcomes (8, 47).

RESULTS

Our study included 250 survivors, among which 31 were excluded for the following reasons: 24 survivors did not complete the cardiopulmonary exercise test because there were issues with the equipment or data collection, 5 participants have received a different treatment than the DFCCI-ALL protocols and 2 had missing cognitive function variable data. A total of 219 survivors were included in our analyses assessing the associations between cardiorespiratory fitness and cognitive function outcomes, and between physical activity level and cognitive function outcomes. Clinical characteristics of childhood ALL survivors and details of their treatments are presented in **Table 1**. The prevalence of cognitive function outcomes is described in **Table 2**.

Based on the cardiopulmonary exercise test, we obtained a mean $\dot{V}O_2$ peak of 32.3 ± 8.3 mL·kg⁻¹·min⁻¹ (median: 31.9 (15.5-57.8)); 17% of the survivors had a $\dot{V}O_2$ peak greater or equal ($\geq 100\%$) to their predicted value and 83% had a $\dot{V}O_2$ peak lower to their predicted value. The physical activity questionnaires allowed us to obtain from survivors a mean MVLPA of 27.7 ± 29.8 min/day (median: 20.2 (0.0-238.0)) where 48% of survivors were active (≥ 150 min/week of MVLPA during the last three months preceding their evaluation), while 52% were inactive (<150 min/week of MVLPA). Daily minutes of MVLPA were correlated with the ratio of measured/predicted value of $\dot{V}O_2$ peak (Spearman correlation = 0.258; $p < 0.0001$). We observed that sex positively impacted this relationship ($\beta = 5.8$; 95% CI (1.5; 10.1); $p = 0.008$).

The associations between a good cardiorespiratory fitness and the prevalence of each cognitive function tests were evaluated using the preventive fraction obtained from the odds ratio. The same procedure was performed to evaluate associations between the physical activity level and the prevalence of each cognitive tests. Crude and adjusted preventive fractions of cardiorespiratory fitness and MVLPA are presented in **Table 3**. We observed significant preventive fractions in verbal fluency with category switching (61%) ($p = 0.029$) and in the grooved pegboard parameters: dominant hand (70%) ($p = 0.003$) and non-dominant hand (65%) ($p = 0.008$). Although the preventive fraction for most parameters does not reach significance, they all demonstrated positive trends of a higher $\dot{V}O_2$ peak. Thus, upon crude analysis for cardiorespiratory fitness, preventive fractions were calculated for the trail making test (visual scanning (56%), number sequencing (29%), letter sequencing (27%) and number letter switching (36%)), for the verbal fluency (letter fluency (18%), category switching (3%)), and for the WAIS/WISC-IV test (digit span global (1%) and working memory index (29%)). For physical activity level, no significant preventive fractions were reported despite the fact that the results demonstrated positive trends of a higher MVLPA. Preventive fractions from crude analysis were calculated for the trail making test (visual scanning (21%), number sequencing (8%) and number letter switching (1%)), for the category switching (13%) of the verbal fluency test, for the non-dominant hand (5%) of the grooved pegboard test, as well as for the letter-number sequencing (20%) of the WAIS/WISC-IV test. Complete results of adjusted analysis and treatment effects are detailed in **Supplementary Table 1**.

DISCUSSION

In this study we wanted to explore the association between cardiorespiratory fitness and physical activity levels on various cognitive function parameters. We showed that a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) was associated with a better preventive fraction on the cognitive function parameters studied than with a good physical activity level (≥ 150 min MVLP/week). Our results showed a significant reduction of up to 70% in the prevalence of adverse effects with the dominant hand variable and 65% with the non-dominant hand, both were associated with good cardiorespiratory fitness. The adjusted analyses highlighted a reduction of 9% to 60% in the prevalence of the cognitive function parameters. The preventive fraction for all cognitive function parameters studied indicated a reduction in prevalence with a 10% increase at each measured/predicted VO_2 peak ratio, which is consistent with previous studies (2, 48, 49).

Literature context

There is a lack of studies examining the role of cardiorespiratory fitness and physical activity on cognitive function parameters in childhood ALL survivors, making the comparison of our results with other research difficult. However, it is important to note that our study is complementary to other studies, like the one of the St Jude lifetime cohort which adds additional information to better understand the role of these parameters on cognitive function parameters. Indeed, a recent study observed an association between exercise intolerance and neurocognitive impairment in adults survivors of childhood ALL (22). They reported that their finding were consistent with previous studies in healthy older adults (50). Thus, our results could be compared with the ones of elderly populations because of their similar neurocognitive condition (51) and cardiorespiratory fitness (52). Indeed, in both populations, there are decreases in gray and white matters volumes (11, 13, 53) and an alteration in executive functions (9, 11, 54). We also observed that the cardiorespiratory fitness of childhood ALL survivors was 17% less than their cardiorespiratory fitness predicted value. A study has found that for an elderly population, this value is of 22% (52), making a comparison between the two populations possible because of their relatively similar rates of cardiorespiratory fitness.

Processing Speed

In our study, processing speed parameters received the most benefits from a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value), compared to other cognitive function parameters studied. Indeed, we showed that a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) may have a significant preventive fraction of up to 70% in survivors (70% with the dominant hand and 65% with the non-dominant hand variable). Similarly to a good cardiorespiratory fitness, a good physical activity level (≥ 150 min MVLP/week) showed a positive trend of the preventive fraction related to the processing speed parameters (preventive fraction up to 21%). Evaluation of the processing speed in childhood ALL survivors is very important because it is related to the execution and completion of tasks (55). Our findings reported that 45% of survivors were below the median in regard to their processing speed tests (i.e., visual scanning, grooved pegboard dominant hand and non-dominant hand). In this sense, it has been shown that regular MVLP are associated with better results in processing speed in breast cancer survivors (56) and in older adults (57). However, we need to remain cautious with these results since there is a difference in the modality of assessment of processing speed measures between these populations. To the best of our knowledge, no such results were reported in childhood cancer survivors before our study, despite its importance for this population at high-risk. Thus, processing speed parameters should not be neglected, and childhood cancer survivors' follow-up should be strengthened. It has been reported that the processing speed is slower several years after the end of the cancer treatments in this population, compared to the general population (55). In light of our results, good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) in childhood ALL survivors seem to be more beneficial than a good physical activity level (≥ 150 min MVLP/week).

Executive functions (verbal fluency and cognitive flexibility)

Most childhood ALL survivors have poor executive functioning several years after the end of their cancer treatments (12). Our findings showed that about 40% of survivors were below the median in regard to their executive functions scores (i.e., number-letter switching, letter fluency, category fluency, category switching). Thus, patients' follow-up in regard to their executive function parameters is important in a clinical context. In our study, we observed that survivors had more benefits from a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) (preventive fraction of 36% for number-letter switching and 61% for category switching ($p < 0.05$)) than from a good

level of physical activity (≥ 150 min MVPLA/week) (preventive fraction of 1% for number-letter switching and 13% for category switching) in cognitive flexibility. We could have expected different results since aerobic exercise improves the cerebral oxygenation efficiency in the prefrontal areas, which leads to better executive functions (58, 59). This can be mainly explained by the normalization of the cardiorespiratory fitness, as discussed previously, but also by the normalization of the physical activity levels. Indeed, we normalized the minutes of physical activity to 150 weekly minutes of MVPLA in order to categorize survivors into the high level of physical activity, even though the recommendations in children and adolescents are even higher than in adults, with 60 min/day of MVPLA. It appears that some survivors (< 18 years old) need more than 150 weekly minutes of MVPLA to meet the physical activity guidelines which are a minimum of 60 min/day of MVPLA. In this sense, this can also explain why we found a low correlation between daily minutes of MVPLA and the ratio of measured/predicted values of VO_2 peak. In light of these hypothesis, our results can be affected by an over-classification of survivors under 18 years in adult physical activity guidelines and explain the lower effect of a good level of physical activity (≥ 150 min MVPLA/week) compared to a good cardiorespiratory fitness level ($\geq 100\%$ predicted value) in executive function parameters. This can also be affected by another systemic factor (i.e., genetic, socioeconomic, epidemiologic, cancer treatments, environmental factors) that acts as a mediator in our findings (60, 61). Nevertheless these potential explanation, The most important message for childhood cancer survivors is the more exercise you regularly practice, the better effects on your health you will have (62). This especially important since very few childhood cancer survivors follow the physical activity recommendations (63) and because of this, aerobic exercise should be prioritized in this population, as reported previously (54, 57). Exercise physiologists need to work on maintaining a good cardiorespiratory fitness of their patients to increase the survivors' executive functions scores, especially since the integrity of executive functions has been shown to be affected in ALL survivors (12).

Working Memory

A majority of survivors who received low and high neurotoxic doses during their cancer treatments are affected by a lower working memory which is related to their cognitive function parameters (14). As if that was not enough, several studies observed that childhood survivors had reduced concentration and attentional capacities (64). In our study, among the 214 survivors

exposed to the methotrexate during treatments, 45.4% of them were below the median in regard to their working memory scores (i.e., digit span global and letter-number sequencing). Our results showed that good physical activity level (≥ 150 min MVLP/week) was associated with a preventive fraction up to 20% of their working memory deficits, which is similar to the preventive fraction associated with the processing speed parameters (up to 21%). This can be explained by the fact that the processing speed has been reported to have a strong influence on working memory parameters, neurogenesis (65) and neural networks efficiency (53) stimulation from physical activity. Also, this is in accordance to a meta-analysis that showed that chronic physical activity can significantly increase working memory performance in young people, in adults and in the elderly (66). It has been observed that the generation of new neurons in the hippocampus (65, 67) and new synapses in the brain (53), encouraged by chronic physical activity, can improve memory and cognitive performance (66). However, conversely to the other parameters studied, a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) does not seem to induce any significant preventive fraction on the working memory parameters. The question about the normalization of cardiorespiratory fitness data remains open, as discussed previously. The selected cutoffs to cardiorespiratory fitness data could be insufficient to show a preventive fraction of this parameter. Moreover, this could be partly explained by the fact that environmental and genetic factors linked to a good cardiorespiratory fitness (68) were not included in our analyses and by the limited size of our cohort. Finally, it seems important to highlight that we did not expect that survivors would be better with timed tests (verbal fluency and cognitive flexibility tests) than with non-timed tests (working memory). As previously discussed, the use of aerobic exercises seems to be an effective strategy for survivors to increase their working memory scores. Therefore, to increase working memory scores in survivors, exercise physiologists need to implement aerobic exercises and specific exercises dedicated to promoting neural plasticity stimulation.

Clinical Implications

Childhood ALL survivors also have long-term social repercussions, including behavioral problems (8, 69), depression and anxiety symptoms (69), higher unemployment rate (7, 8), as well as a decrease in their academic success (8, 9, 13). The difference between our findings and those of the general population may be linked to cognitive impairment which is observed many years after the end of the cancer treatments. The consequences are important considering that the mean

age of our survivors was 22 years which corresponds to the moment they search for employment. It would be possible to reduce these differences between survivors and the general population with regular physical activity. Thus, physical activity would be an effective strategy to reduce cognitive impairment and long-term social repercussions in survivors. The integration of this practice in the patients' care, as well as in the follow-up of the survivors is important since a long-term follow-up study showed an association between long-term neurocognitive deficits and short-term attention problems (55). This is a major issue in cancer survivors and the healthcare process can support them during and after their cancer treatments. For instance, it would be beneficial to propose physical activities to children with cancer during their treatment to help them return to school faster and increase their chances of academic success.

Limitations

Our study did not have a control group, which could limit the bearing of our findings. However, our survivor cohort was stratified into two groups according to their cardiorespiratory fitness ($<100\%$ vs $\geq 100\%$) and physical activity level ($<150\text{min}$ vs $\geq 150\text{min}$). This method, which is based on the VO_2 peak, was an important aspect of this study since the VO_2 peak is considered as the gold standard to assess cardiorespiratory fitness in exercise physiology (33). Thus, a strong validation process (2, 43-45) was developed for the statistical analysis to obtain a true association between cardiorespiratory fitness and cognitive function issues and the association between the physical exercise level and cognitive performance. Also, because our study design was cross-sectional, we could not infer a cause and effect relationship between cardiorespiratory fitness and cognitive function parameters. Our results may be due to another systemic factor (e.g., genetic, socioeconomic, epidemiologic, cancer treatments, environmental factors, ...) that acts as a mediator of the cardiorespiratory fitness level and of the cognitive function parameters (2, 70). This systemic factor may also moderate the association between our parameters. The literature assumes that childhood cancer survivors who exercise more are more likely to have a better cardiovascular fitness, but it has been recently demonstrated that childhood cancer survivors have a substantially lower cardiorespiratory fitness level than healthy Canadians despite a clinically equivalent level of physical activity (60). Moreover, the reduction in childhood cancer survivors' cardiorespiratory fitness can only be partly attributed to cancer treatments and other environmental factors, but also genetic factors (61). Unfortunately, this type of study design does not allow to

determine which variable is causing a change in the other, especially on neurocognition parameters. Our presented interpretations remain the most plausible way to interpret these associations. Another limitation of this study was that the associations of physical activity on cognitive performance may have been underestimated since physical activity levels were normalized. Indeed, we set the threshold at 150 weekly minutes of MVPLA for children, adolescents and adults, even though the recommendations in children and adolescents are even higher than in adults, with 60 min/day of MVLPA. However, few of the survivors <18 years old met this guideline which limited our statistical analyses. Moreover, we wanted to promote the message that the more exercise survivors regularly practice, the better the effects on their health. This is in accordance with the recent physical activities guidelines (62). Also, the fact that the vast majority of the results did not reach significance but demonstrated positive trends of a higher VO₂ peak or MVLPA, should be interpreted with caution. Finally, it would have been interesting to include the survivors' cardiorespiratory fitness and their physical activity level before the cancer treatments in our statistical model. This data was not available in the PETALE cohort.

CONCLUSION

We demonstrated that a good cardiorespiratory fitness ($\geq 100\%$ predicted value) and a good physical activity level (≥ 150 min MVLPA/week) were associated to a higher preventive fraction for most cognitive function parameters. Good cardiorespiratory fitness was mainly associated with a lower prevalence of executive functions and processing speed issues, while a good level of physical activity was associated with a lower prevalence of working memory problems. A slight increase in cardiorespiratory fitness led to a better preventive fraction on cognitive performance in survivors. Finally, this study provides additional evidence regarding the benefits of exercise for cancer survivors.

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

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.

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

REFERENCES

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *J Clin Oncol*. 2004;23(12):2629-36.
5. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(3):195-205.
6. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, Morris EB, Pui C-H, Howard SC, et al. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *J Cancer Surviv*. 2014;8(4):688-96.
7. Pui C-H, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(7):640-9.
8. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4407.
9. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(1):65-73.

10. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):133-8.
11. Zeller B, Tamnes CK, Kanellopoulos A, Amlien IK, Andersson S, Due-Tønnessen P, et al. Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2078-85.
12. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:108-20.
13. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(6):1074-9.
14. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, Glass JO, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116(19):4638-45.
15. Verburgh L, Königs M, Scherder EJ, Oosterlaan J. Physical exercise and executive functions in preadolescent children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014;48(12):973-9.
16. Sibley BA, Etnier JL. The relationship between physical activity and cognition in children: a meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci*. 2003;15(3):243-56.
17. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(11):1166-70.
18. Hillman CH, Khan NA, Kao S-C. The relationship of health behaviors to childhood cognition and brain health. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 3):1-4.
19. Madsen KS, Baare WF, Vestergaard M, Skimminge A, Ejersbo LR, Ramsoy TZ, et al. Response inhibition is associated with white matter microstructure in children. *Neuropsychologia*. 2010;48(4):854-62.
20. Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*. 2016;85:100-9.

21. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:75.
22. Phillips N, Howell C, Lanctot J, Partin R, Pui C-H, Hudson M, et al. Physical fitness and neurocognitive outcomes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the st. jude lifetime cohort. *Cancer.* 2019.
23. Wilson CL, Howell CR, Partin RE, Lu L, Kaste SC, Mulrooney DA, et al. Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer.* 2018:e27286.
24. Krull KR, Annett RD, Pan Z, Ness KK, Nathan PC, Srivastava DK, et al. Neurocognitive functioning and health-related behaviours in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2011;47(9):1380-8.
25. 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.
26. 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).
27. 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.
28. Robergs RA, Landwehr R. The surprising history of the "HRmax= 220-age" equation. *Journal of Exercise Physiology Online.* 2002;5(2):1-10.
29. 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.
30. 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.

31. 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):845-51.
32. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7.
33. Shephard RJ, Allen C, Benade A, Davies C, Di Prampero P, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bull World Health Organ.* 1968;38(5):757.
34. Taylor HL, Jacobs Jr DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis.* 1978;31(12):741-55.
35. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1997;29(6):5-9.
36. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition.* 1971;24(9):1113-8.
37. 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.
38. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, Bertout L, Drouin S, Krajinovic M, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric blood & cancer.* 2018;65(9):e27259.
39. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive function system: examiners manual: Psychological Corporation; 2001.
40. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 2003.
41. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth edition (WAIS-IV), Australian and New Zealand Language Adaptation. San Antonio, TX: NCS Pearson Inc. 2008:498.
42. Kløve H. Grooved pegboard. Lafayette, IN: Lafayette Instruments. 1963.

43. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *American journal of epidemiology*. 1974;99(5):325-32.
44. Gargiullo PM, Rothenberg RB, Wilson HG. Confidence intervals, hypothesis tests, and sample sizes for the prevented fraction in cross-sectional studies. *Statistics in medicine*. 1995;14(1):51-72.
45. Caru M, Kern L, Bousquet M, Curnier D. Preventive fraction of physical fitness on risk factors in cardiac patients: Retrospective epidemiological study. *World journal of cardiology*. 2018;10(4):26-34.
46. 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.
47. Walter S, Tiemeier H. Variable selection: current practice in epidemiological studies. *European journal of epidemiology*. 2009;24(12):733-6.
48. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, Wright P, Garthe A, Schenk A, et al. Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2016;2016:1820954.
49. Lees C, Hopkins J. Effect of aerobic exercise on cognition, academic achievement, and psychosocial function in children: a systematic review of randomized control trials. *Preventing chronic disease*. 2013;10:E174.
50. Barnes DE, Yaffe K, Satiriano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):459-65.
51. Archer T, Fredriksson A, Schutz E, Kostrzewa RM. Influence of physical exercise on neuroimmunological functioning and health: aging and stress. *Neurotox Res*. 2011;20(1):69-83.
52. Canada S. Aerobic fitness of Canadiens, 2009 to 2011. In: Division HS, editor. Catalogue no.82-625-X: Minister of industry; 2012.
53. Audiffren M, André N, Albinet CJRdn. Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors: bilan et perspectives. 2011;3(4):207-25.
54. Colcombe S, Kramer AFJPs. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. 2003;14(2):125-30.

55. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, Jacola LM, Srivastava D, Nolan VG, et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv.* 2018;12(3):398-406.
56. Marinac CR, Godbole S, Kerr J, Natarajan L, Patterson RE, Hartman SJ. Objectively measured physical activity and cognitive functioning in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2015;9(2):230-8.
57. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine.* 2010;72(3):239-52.

Uncategorized References

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *J Clin Oncol.* 2004;23(12):2629-36.
5. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(3):195-205.
6. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, Morris EB, Pui C-H, Howard SC, et al. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *J Cancer Surviv.* 2014;8(4):688-96.

7. Pui C-H, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349(7):640-9.
8. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4407.
9. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(1):65-73.
10. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):133-8.
11. Zeller B, Tamnes CK, Kanellopoulos A, Amlien IK, Andersson S, Due-Tønnessen P, et al. Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2078-85.
12. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;53:108-20.
13. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):1074-9.
14. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, Glass JO, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2010;116(19):4638-45.
15. Verburgh L, Königs M, Scherder EJ, Oosterlaan J. Physical exercise and executive functions in preadolescent children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014;48(12):973-9.
16. Sibley BA, Etnier JL. The relationship between physical activity and cognition in children: a meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci.* 2003;15(3):243-56.

17. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(11):1166-70.
18. Hillman CH, Khan NA, Kao S-C. The relationship of health behaviors to childhood cognition and brain health. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 3):1-4.
19. Madsen KS, Baare WF, Vestergaard M, Skimminge A, Ejersbo LR, Ramsøy TZ, et al. Response inhibition is associated with white matter microstructure in children. *Neuropsychologia*. 2010;48(4):854-62.
20. Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*. 2016;85:100-9.
21. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:75.
22. Phillips N, Howell C, Lanctot J, Partin R, Pui C-H, Hudson M, et al. Physical fitness and neurocognitive outcomes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer*. 2019.
23. Wilson CL, Howell CR, Partin RE, Lu L, Kaste SC, Mulrooney DA, et al. Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2018:e27286.
24. Krull KR, Annett RD, Pan Z, Ness KK, Nathan PC, Srivastava DK, et al. Neurocognitive functioning and health-related behaviours in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(9):1380-8.
25. 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.
26. Marcoux S, Drouin S, Laverdière 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):1-8.

27. 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.
28. Robergs RA, Landwehr R. The surprising history of the "HRmax= 220-age" equation. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2002;5(2):1-10.
29. 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.
30. 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.
31. 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):845-51.
32. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-7.
33. Shephard RJ, Allen C, Benade A, Davies C, Di Prampero P, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bull World Health Organ*. 1968;38(5):757.
34. Taylor HL, Jacobs Jr DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31(12):741-55.
35. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(6):5-9.
36. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(9):1113-8.
37. 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.
38. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, Bertout L, Drouin S, Krajinovic M, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(9):e27259.

39. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive function system: examiners manual: Psychological Corporation; 2001.
40. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children–Fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 2003.
41. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth edition (WAIS-IV), Australian and New Zealand Language Adaptation. San Antonio, TX: NCS Pearson Inc. 2008:498.
42. Kløve H. Grooved pegboard. Lafayette, IN: Lafayette Instruments. 1963.
43. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *American journal of epidemiology*. 1974;99(5):325-32.
44. Gargiullo PM, Rothenberg RB, Wilson HG. Confidence intervals, hypothesis tests, and sample sizes for the prevented fraction in cross-sectional studies. *Statistics in medicine*. 1995;14(1):51-72.
45. Caru M, Kern L, Bousquet M, Curnier D. Preventive fraction of physical fitness on risk factors in cardiac patients: Retrospective epidemiological study. *World journal of cardiology*. 2018;10(4):26-34.
46. 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.
47. Walter S, Tiemeier H. Variable selection: current practice in epidemiological studies. *European journal of epidemiology*. 2009;24(12):733-6.
48. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, Wright P, Garthe A, Schenk A, et al. Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2016;2016:1820954.
49. Lees C, Hopkins J. Effect of aerobic exercise on cognition, academic achievement, and psychosocial function in children: a systematic review of randomized control trials. *Preventing chronic disease*. 2013;10:E174.
50. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):459-65.
51. Archer T, Fredriksson A, Schutz E, Kostrzewa RM. Influence of physical exercise on neuroimmunological functioning and health: aging and stress. *Neurotox Res*. 2011;20(1):69-83.

52. Canada S. Aerobic fitness of Canadiens, 2009 to 2011. In: Division HS, editor. Catalogue no.82-625-X: Minister of industry; 2012.
53. Audiffren M, André N, Albinet CJRdn. Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors: bilan et perspectives. 2011;3(4):207-25.
54. Colcombe S, Kramer AFJPs. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. 2003;14(2):125-30.
55. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, Jacola LM, Srivastava D, Nolan VG, et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv*. 2018;12(3):398-406.
56. Marinac CR, Godbole S, Kerr J, Natarajan L, Patterson RE, Hartman SJ. Objectively measured physical activity and cognitive functioning in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):230-8.
57. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(3):239-52.
58. Coetsee C, Terblanche E. Cerebral oxygenation during cortical activation: the differential influence of three exercise training modalities. A randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(8):1617-27.
59. Seifert T, Secher NH. Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans. *Prog Neurobiol*. 2011;95(3):406-26.
60. 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.
61. 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):443-50.
62. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(6):1270-81.

63. 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.
64. Lange RT. Working Memory Index. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 2731-2.
65. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
66. Rathore A, Lom B. The effects of chronic and acute physical activity on working memory performance in healthy participants: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic reviews*. 2017;6(1):124.
67. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, Swain RA, Kramer AF, Greenough WTJNoa. Exercise, experience and the aging brain. 2002;23(5):941-55.
68. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of V o 2 max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. 1999;87(3):1003-8.
69. Schultz KA, Ness KK, Whitton J, Recklitis C, Zebrack B, Robison LL, et al. Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3649-56.
70. Dixon SB, Bjornard KL, Alberts NM, Armstrong GT, Brinkman TM, Chemaitilly W, et al. Factors influencing risk-based care of the childhood cancer survivor in the 21st century. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(2):133-52.

TABLE 1. Clinical characteristics of childhood ALL survivors

Characteristics	Total (N=219)
Gender, N (%)	
Male	114 (52.1)
Female	105 (47.9)
Age at interview, years	
Mean (SD)	21.8 (6.3)
Median (range)	21.0 (10.0-40.0)
Age at cancer diagnosis, years	
Mean (SD)	6.3 (4.6)
Median (range)	4.0 (0.9-18.0)
Time from diagnosis, years	
Mean (SD)	15.3 (5.2)
Median (range)	14.7 (5.5-28.6)
Risk groups, N (%)	
Standard risk	102 (46.6)
High + very high risk	117 (53.4)
CRT exposure, N (%)	
Yes	123 (56.2)
No	96 (43.8)
Treatment protocol, N (%)	
DFCI 87-01	24 (11.0)
DFCI 91-01	34 (15.5)
DFCI 95-01	69 (31.5)
DFCI 2000-01	68 (31.1)
DFCI 2005-01	24 (11.0)
Corticosteroids, mg/m²	
Mean (SD)	11323.5 (5153.1)
Median (range)	9349.2 (4506.7-30204.9)
CS > 13413.93 mg/m ² , N (%)	55 (25.1)
Methotrexate, mg/m²	
Mean (SD)	6293.1 (1563.7)
Median (range)	6576.5 (853.6, 12784.1)
MTX > 7222.67 mg/m ² , N (%)	52 (23.7)
Doxorubicin, mg/m²	
Mean (SD)	183.4 (121.8)
Median (range)	228.9 (41.5, 472.9)
Dexrazoxane, N (%)	
Yes	64 (29.2)
No	155 (70.8)
Highest educational attainment, N (%)	
Unfinished high school	84 (38.4)
High school	35 (16.0)
College	45 (20.5)
Baccalaureate	22 (10.0)
Master's degree	2 (0.9)

Other	31 (14.2)
-------	-----------

TABLE 1. Clinical characteristics of childhood ALL survivors (continued)

Employment status, N (%)	
Full time	81 (37.0)
Part time	57 (26.0)
Unpaid work or Unemployed	80 (36.5)
Does not want to answer	1 (0.5)
Personal gross revenue, N (%)	
<15,000\$	124 (56.6)
15,000 to 29,999\$	34 (15.5)
30,000 to 49,999\$	34 (15.5)
50,000 to 69,999\$	21 (9.6)
70,000 to 89,999\$	4 (1.8)
110,000 to 149,999	1 (0.5)
Does not want to answer	1 (0.5)
Marital Status, N (%)	
Single	167 (76.3)
Married	9 (4.1)
Divorced	3 (1.4)
De facto spouse	40 (18.3)
$\dot{V}O_2$ peak during exercise test, mL·kg⁻¹·min⁻¹	
Mean (SD)	32.3 (8.3)
Median (range)	31.9 (15.5-57.8)
MVLPA, min/day	
Mean (SD)	27.7 (29.8)
Median (range)	20.2 (0.0-238.0)

CRT, conformal radiation therapy; DFCI, Dana Farber Cancer Institute; CS, corticosteroids; MTX, methotrexate; $\dot{V}O_2$ peak, maximum oxygen consumption; MVLPA, moderate and vigorous leisure physical activities. CRT doses ranged between 12 and 18 Gy (median 18.0 Gy).

TABLE 2. Prevalence of cognitive function outcomes among childhood ALL survivors

	cardiorespiratory fitness			Physical activity level		
	(VO ₂ peak ratio)		p-value	(MVLPA/week)		p-value
	< 100 % N=182	≥ 100 % N=37		< 150 min N=114	≥ 150 min N=105	
D-KEFS - Trail making test						
Cdt 1-Visual scanning	113 (62.1)	29 (78.4)	0.043	71 (62.3)	71 (67.6)	
Cdt 2-Number sequencing	103 (56.6)	24 (64.9)	0.262	65 (57.0)	62 (59.1)	0.825
Cdt 3-Letter sequencing	94 (51.6)	22 (59.5)	0.231	61 (53.5)	55 (52.4)	0.925
Cdt 4-Number-letter Switching	104 (57.1)	25 (67.6)	0.274	67 (58.8)	62 (59.1)	0.624
D-KEFS - Verbal Fluency						
Cdt 1-Letter fluency	115 (63.2)	25 (67.6)	0.067	77 (67.5)	63 (60.0)	0.457
Cdt 2-Category Fluency	92 (50.5)	19 (51.4)	0.794	61 (53.5)	50 (47.6)	0.188
Cdt 3-Category Switching	107 (58.8)	29 (78.4)	0.255	69 (60.5)	67 (63.8)	0.615
Grooved Pegboard						
Dominant hand	82 (45.1)	27 (73.0)	0.014	60 (52.6)	49 (46.7)	0.419
Non-Dominant hand	83 (45.6)	26 (70.3)	0.011	56 (49.1)	53 (50.5)	0.497
WAIS / WISC-IV						
Digit Span global	98 (53.8)	20 (54.1)	0.872	62 (54.4)	56 (53.3)	0.727
Letter-Number Sequencing	102 (56.0)	19 (51.4)	0.945	60 (52.6)	61 (58.1)	0.192
Working Memory Index	83 (45.6)	20 (54.1)	0.746	54 (47.4)	49 (46.7)	0.281

VO₂ peak, maximum oxygen consumption; MVLPA, moderate and vigorous leisure physical activities. The prevalence was given according to the survivors with scores on cognitive health outcomes above the median of our cohort

TABLE 3. Crude and adjusted preventive fractions (PF=1-OR) for cognitive function outcomes associated with cardiorespiratory fitness and physical activity level

	Cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_2$ peak ratio - for 10% increments)		Physical activity level (≥ 150 min MVLP/week)	
	PF (95% CI)		PF (95% CI)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
D-KEFS - Trail making test				
Cdt 1-Visual scanning	0.56 (-0.04; 0.81)	0.40 (-1.33; 0.84)	0.21 (-0.38; 0.55)	0.34 (-0.49; 0.71)
Cdt 2-Number sequencing	0.29 (-0.47; 0.66)	-0.14 (-3.32; 0.70)	0.08 (-0.58; 0.46)	0.22 (-0.70; 0.64)
Cdt 3-Letter sequencing	0.27 (-0.49; 0.65)	0.33 (-1.50; 0.82)	-0.05 (-0.78; 0.39)	0.22 (-0.71; 0.64)
Cdt 4-Number-letter Switching	0.36 (-0.35; 0.70)	0.46 (-1.19; 0.87)	0.01 (-0.70; 0.42)	-0.08 (-1.49; 0.53)
D-KEFS - Verbal Fluency				
Cdt 1-Letter fluency	0.18 (-0.75; 0.61)	0.60 (-0.72; 0.91)	-0.39 (-1.41; 0.20)	-0.49 (-2.24; 0.32)
Cdt 2-Category Fluency	0.03 (-0.96; 0.52)	0.26 (-1.94; 0.81)	-0.27 (-1.15; 0.26)	-0.04 (-1.35; 0.54)
Cdt 3-Category Switching	0.61 (0.09; 0.83)*	0.46 (-1.10; 0.86)	0.13 (-0.50; 0.50)	0.20 (-0.78; 0.64)
Grooved Pegboard				
Dominant hand	0.70 (0.34; 0.86)**	0.47 (-0.85; 0.85)	-0.27 (-1.16; 0.25)	-1.81 (-5.34; -0.24)**
Non-Dominant hand	0.65 (0.24; 0.84)**	0.11 (-2.06; 0.74)	0.05 (-0.61; 0.44)	-0.49 (-2.20; 0.31)
WAIS / WISC-IV				
Digit Span global	0.01 (-1.02; 0.51)	-0.06 (-2.79; 0.70)	-0.04 (-0.78; 0.39)	0.20 (-0.79; 0.64)
Letter-Number Sequencing	-0.21 (-1.45; -0.41)	-0.45 (-3.92; 0.57)	0.20 (-0.37; 0.53)	0.09 (-0.96; 0.57)
Working Memory Index	0.29 (-0.45; 0.65)	0.51 (-0.87; 0.87)	-0.03 (-0.75; 0.40)	-0.24 (-1.69; 0.43)

PF, preventive fraction; OR, odds ratio; CI, confidence interval; $\dot{V}O_2$ peak, maximum oxygen consumption; MVLP/week, moderate and vigorous leisure physical activities.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Models for all outcome parameters were adjusted for age, sex, age at diagnosis, time since the diagnosis, corticosteroids, conformal radiation therapy and methotrexate doses

SUPPLEMENTARY TABLE 1. Complete adjusted odd ratios for cognitive function outcomes associated with cardiorespiratory fitness and physical activity level

	Cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_2$ peak ratio - for 10% increments)	Physical activity level (≥ 150 min MVLP/week)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
D-KEFS - Trail making test		
Cdt 1-Visual scanning	0.60 (0.16; 2.33)	0.66 (0.29; 1.49)
Age	0.87 (0.54; 1.40)	1.12 (0.84; 1.47)
Sex	2.71 (0.76; 9.69)	0.58 (0.27; 1.25)
Age at diagnosis	1.13 (0.69; 1.84)	0.86 (0.64; 1.14)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.37 (0.90; 2.10)	1.08 (0.88; 1.31)
Cdt 2-Number sequencing	1.14 (0.30; 4.32)	0.78 (0.36; 1.70)
Age	0.87 (0.53; 1.44)	1.12 (0.85; 1.48)
Sex	2.74 (0.77; 9.75)	0.60 (0.28; 1.28)
Age at diagnosis	1.14 (0.69; 1.90)	0.86 (0.65; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.35 (0.89; 2.05)	1.09 (0.90; 1.33)
Cdt 3-Letter sequencing	0.67 (0.18; 2.50)	0.78 (0.36; 1.71)
Age	0.85 (0.53; 1.38)	1.11 (0.84; 1.47)
Sex	2.79 (0.78; 10.02)	0.60 (0.28; 1.29)
Age at diagnosis	1.14 (0.70; 1.87)	0.86 (0.65; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.37 (0.90; 2.08)	1.09 (0.89; 1.32)
Cdt 4-Number-letter Switching	0.54 (0.13; 2.19)	1.08 (0.47; 2.49)
Age	0.83 (0.49; 1.40)	1.12 (0.85; 1.48)
Sex	2.74 (0.76; 9.85)	0.61 (0.28; 1.31)
Age at diagnosis	1.18 (0.69; 2.01)	0.86 (0.65; 1.14)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.39 (0.91; 2.12)	1.08 (0.89; 1.32)

	Cardiorespiratory fitness	Physical activity level
	($\dot{V}O_2$ peak ratio - for 10% increments)	(≥ 150 min MVLPA/week)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
D-KEFS - Verbal Fluency		
Cdt 1-Letter fluency	0.40 (0.09; 1.72)	1.49 (0.68; 3.24)
Age	0.90 (0.55; 1.45)	1.12 (0.85; 1.47)
Sex	2.83 (0.78; 10.26)	0.60 (0.28; 1.29)
Age at diagnosis	1.09 (0.66; 1.79)	0.87 (0.66; 1.16)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.34 (0.88; 2.04)	1.09 (0.90; 1.32)
Cdt 2-Category Fluency	0.74 (0.19; 2.94)	1.04 (0.46; 2.35)
Age	0.87 (0.52; 1.47)	1.12 (0.85; 1.47)
Sex	2.99 (0.79; 11.38)	0.60 (0.27; 1.31)
Age at diagnosis	1.13 (0.66; 1.92)	0.87 (0.65; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.36 (0.90; 2.06)	1.08 (0.89; 1.32)
Cdt 3-Category Switching	0.54 (0.14; 2.10)	0.80 (0.36; 1.78)
Age	0.85 (0.49; 1.47)	1.12 (0.85; 1.48)
Sex	2.64 (0.73; 9.54)	0.59; 0.27; 1.27)
Age at diagnosis	1.15 (0.66; 2.00)	0.86 (0.65; 1.14)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.06)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.35 (0.90; 2.02)	1.08 (0.89; 1.32)
Grooved Pegboard		
Dominant hand	0.53 (0.15; 1.85)	2.81 (1.24; 6.34)**
Age	0.87 (0.52; 1.46)	1.15 (0.87; 1.51)
Sex	2.42 (0.66; 8.90)	0.70 (0.32; 1.55)
Age at diagnosis	1.15 (0.67; 1.95)	0.85 (0.64; 1.12)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.00)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.35 (0.89; 2.06)	1.08 (0.89; 1.32)
Non-Dominant hand	0.89 (0.26; 3.06)	1.49 (0.69; 3.20)
Age	0.86 (0.52; 1.43)	1.12 (0.85; 1.47)
Sex	2.75 (0.77; 9.78)	0.61 (0.28; 1.31)
Age at diagnosis	1.14 (0.68; 1.92)	0.87 (0.66; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.36 (0.90; 2.06)	1.10 (0.90; 1.33)

	Cardiorespiratory fitness	Physical activity level
	($\dot{V}O_2$ peak ratio - for 10% increments)	(≥ 150 min MVLPA/week)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
WAIS / WISC-IV		
Digit Span global	1.06 (0.30; 3.79)	0.80 (0.36; 1.79)
Age	0.87 (0.52; 1.43)	1.12 (0.85; 1.47)
Sex	2.73 (0.76; 9.86)	0.62 (0.29; 1.33)
Age at diagnosis	1.14 (0.69; 1.91)	0.86 (0.65; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.36 (0.90; 2.06)	1.08 (0.89; 1.32)
Letter-Number Sequencing	1.45 (0.43; 4.92)	0.91 (0.43; 1.96)
Age	0.86 (0.53; 1.41)	1.12 (0.85; 1.48)
Sex	2.65 (0.74; 9.52)	0.61 (0.28; 1.32)
Age at diagnosis	1.15 (0.70; 1.89)	0.86 (0.65; 1.14)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.36 (0.90; 2.05)	1.08 (0.89; 1.32)
Working Memory Index	0.49 (0.13; 1.87)	1.24 (0.57; 2.69)
Age	0.86 (0.51; 1.45)	1.12 (0.85; 1.47)
Sex	2.56 (0.70; 9.31)	0.62 (0.29; 1.33)
Age at diagnosis	1.13 (0.66; 1.93)	0.87 (0.66; 1.15)
Time since the diagnosis	1.01 (0.97; 1.05)	0.98 (0.96; 1.01)
MTX	1.00 (1.00; 1.00)	1.00 (1.00; 1.00)
CS	1.00 (1.00; 1.00)*	1.00 (1.00; 1.00)
CRT	1.33 (0.88; 2.02)	1.09 (0.89; 1.32)

OR, odds ratio; CI, confidence interval; $\dot{V}O_2$ peak, maximum oxygen consumption; MVLPA, moderate and vigorous leisure physical activities; CS, corticosteroids; CRT, conformal radiation therapy; MTX, methotrexate doses

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Discussion

Justification du projet

Le cancer le plus diagnostiqué chez l'enfant est la leucémie (11). Tout au long de ma recension de littérature, j'ai bien documenté les effets indésirables à court et à long terme causés par les traitements d'une LLA qui peuvent avoir de graves conséquences sur la santé du survivant. Les neurotoxicités font partie des principaux problèmes de santé aperçus dans cette population (27, 28). Pour faire face à cette problématique, plusieurs chercheurs se sont intéressés à l'effet de l'activité physique sur la santé cognitive des survivants.

Une première étude de Krull *et al.* (123) a analysé l'association positive entre les fonctions neurocognitives et les comportements de santé chez les survivants adultes d'un cancer infantile. Une autre étude a plutôt évalué l'efficacité d'un programme d'activité physique sur l'amélioration de la qualité de vie et de la santé neurocognitive des adolescents survivants d'un cancer (124). Une étude plus récente démontre une association entre l'intolérance à l'exercice et les performances cognitives plus faibles chez les survivants d'une LLA (100). Notre étude ajoute donc une contribution supplémentaire dans la littérature qui documente les bienfaits de la santé cardiorespiratoire dans une population de survivants. En effet, nous avons démontré que posséder une bonne capacité cardiorespiratoire pouvait être associé à une fraction préventive plus élevée pour la plupart des variables de la fonction cognitive.

Rappel des résultats et de la discussion de l'étude

Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans l'étude des fractions préventives ont été positifs. Dans cette section, je rappellerai brièvement certains résultats qui ont été débattus dans la discussion de l'article. Tout d'abord, un résultat intéressant, à la base de notre analyse, démontre que la capacité cardiorespiratoire des survivants de notre population se situe 17% en dessous de celle qui est attendue. Ce résultat reste tout de même fidèle à la littérature puisqu'une étude

récente a démontré que pour un même niveau d'activité physique, la capacité cardiorespiratoire des survivants d'une LLA était significativement plus basse que celle de la population générale canadienne du même âge (121).

En second lieu, je rappelle que les 3 fonctions cognitives qui ont été évaluées dans l'étude sont : la vitesse de traitement, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (flexibilité verbale et fluence verbale). La fonction cognitive qui a eu la plus grande association avec une bonne capacité cardiorespiratoire est la vitesse de traitement (fraction préventive, main dominante de 70%, $p < 0.01$). Il existe une relation entre la vitesse de traitement et les autres fonctions cognitives, mais elle n'est pas bien maîtrisée puisque cette relation est très controversée (48). Il est connu que l'activité physique est efficace pour améliorer la vitesse de traitement dans plusieurs populations (4, 125), ce qui pourrait expliquer notre forte association obtenue entre les deux paramètres.

Pour ce qui est des fonctions exécutives, nous avons également obtenu une forte association avec la capacité cardiorespiratoire (fractions préventives allant jusqu'à 61% ($p < 0.05$)), mais tout de même moins forte qu'avec la vitesse de traitement. En effet, chez les enfants, adolescents et adultes en santé, l'activité physique d'intensité élevée est corrélée avec l'amélioration des fonctions exécutives (90). Une autre fonction cognitive étudiée est la mémoire de travail. Contrairement aux deux autres fonctions, le niveau d'activité physique semble démontrer un effet sur la mémoire de travail (fraction préventive jusqu'à 20%) tandis que la capacité cardiorespiratoire ne démontre aucun effet (fraction préventive de 1%).

Tout compte fait, posséder une meilleure capacité cardiorespiratoire semble être plus bénéfique sur les fonctions cognitives qu'avoir un niveau d'activité physique élevé, excepté pour la mémoire de travail. Normalement, les deux sont interreliés puisque l'amélioration de la capacité cardiorespiratoire passe par l'augmentation de la pratique d'activité physique (60). Il semblerait donc que cette population ne bénéficie pas des mêmes avantages à faire de l'activité physique que la population générale. En effet, pour un même niveau d'APLMV les survivants de la

cohorte PÉTALE ont une capacité cardiorespiratoire plus faible que les Canadiens en santé (121). D'après les résultats obtenus dans notre étude, 48% des survivants font ≥ 150 minutes d'APLMV par semaine et seulement 17% atteignent leur VO_2 pic prédit. Bien que l'activité physique ne soit pas corrélée avec la capacité cardiorespiratoire dans notre étude, la différence de résultats entre ces deux mesures de santé pourrait en partie être expliquée par le fait qu'un certain nombre de sujets ont moins de 18 ans. Les recommandations canadiennes des enfants et des adolescents proposent un minimum de 60 minutes d'APLMV par jour. Puisque nous avons déterminé le seuil à 150 minutes d'APLMV par semaine, il se peut qu'on ait surclassifié certains participants dans les niveaux d'activité physique.

Applications cliniques

Évidemment, les survivants d'une LLA ont plus de risques de souffrir de troubles neurocognitifs à long terme que la population générale puisqu'il s'agit d'une des conséquences des traitements (27, 28). En fait, en plus des troubles neurocognitifs, ils présentent plus de risques de problèmes de comportements (44, 126), un taux de dépression et d'anxiété plus élevé (126), une augmentation du taux de chômage (44, 127) et une diminution de la réussite académique (44, 50, 128). Certes, les troubles neurocognitifs peuvent mener à certaines répercussions sociales puisque les survivants d'une LLA risquent plus d'avoir des compétences cognitives affaiblies comparativement à la population générale. Un bon exemple est l'importance des fonctions exécutives dans plusieurs aspects de la vie. Une déficience des fonctions exécutives peut mener à certains problèmes de santé mentale, à des problèmes de santé physique, à une diminution de la qualité de vie, à une diminution du succès académique, à une diminution du succès à l'emploi ainsi qu'à une augmentation des problèmes de comportements ou sociaux (48).

L'activité physique pourrait constituer une stratégie efficace pour éviter ou diminuer les effets néfastes cognitifs et sociaux des traitements des survivants d'une LLA. Une augmentation de la pratique d'activité physique dans une population en santé augmente la réussite académique (86, 88), améliore les fonctions cognitives et diminue les symptômes de la dépression (86). En plus

d'être faisable, sécuritaire et sans effets néfastes pour une population oncologique (85), elle peut être adaptée dès le début des traitements pour ainsi accélérer le retour à l'école chez les enfants et augmenter leur chance de réussite scolaire.

Points forts et points faibles de l'étude

Comme toutes les études, la nôtre comporte des faiblesses, mais également des points forts. Je vais discuter de certains points, dans les prochains paragraphes, qui méritent d'être analysés. Le seuil utilisé pour déterminer la catégorisation des participants en activité physique, l'utilisation des fractions préventives pour l'analyse des données et quelques limites seront discutés.

Pour débiter, le seuil utilisé de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse (APLMV) peut être perçu comme une limite dans notre étude. Ce seuil est basé sur les recommandations canadiennes de la population générale, il peut donc sembler sévère pour une population de survivants d'une LLA. Malgré tout, il semblerait que la moyenne d'APLMV quotidienne des survivants de la cohorte PÉTALE ne diffère pas de celle de la population canadienne en santé (121). Ceci veut dire que l'atteinte du 150 minutes d'APLMV par semaine est aussi difficile dans les deux populations. En fait, il est plus probable que les niveaux d'activité physique des survivants aient été surestimés puisque nous avons utilisé le même seuil, autant pour l'adulte, l'adolescent que l'enfant survivant. Chez les enfants et les adolescents, les recommandations sont de 60 minutes d'APLMV par jour. Puisque peu de nos survivants ayant moins de 18 ans atteignaient cette recommandation, nous avons décidé d'utiliser un seuil équivalent pour tous, le seuil de 150 minutes par semaine d'APLMV. Bien sûr, le seuil qui a été déterminé aurait probablement été différent si les recommandations en activité physique spécifiques à l'oncologie étaient sorties avant le développement de l'étude. Cette nouvelle recommandation propose aux survivants d'un cancer de pratiquer un minimum de 30 minutes d'activité physique de type aérobie et/ou de résistance, d'intensité modérée au moins 3 fois par semaine. L'objectif derrière cette recommandation est de présenter quelque chose qui est atteignable et faisable, mais il ne faut pas oublier que plus on fait de l'exercice régulièrement,

meilleurs seront les bénéfiques sur notre santé ([129](#)). Avec un seuil de 90 minutes par semaine d'APLM, les résultats auraient probablement été différents.

Dans le même ordre d'idées, l'utilisation de la fraction préventive peut également être perçue comme un point fort ou un point faible dans notre étude. La fraction préventive est une mesure statistique fréquemment utilisée en pharmacologie pour déterminer l'impact d'un facteur exposé (ex. un médicament) sur une variable de santé (ex. une maladie). En kinésiologie, cette méthode statistique a été utilisée pour déterminer l'action préventive d'une bonne capacité cardiorespiratoire et d'un bon niveau d'activité physique sur des variables de santé telles que la santé métabolique, cardiaque, cognitive, osseuse, l'obésité et la cigarette ([15](#), [130](#)). Malgré le fait que cette méthode soit un peu moins populaire dans le domaine, les études qui l'ont utilisée ont obtenu des résultats concluants. C'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser cette méthode statistique dans notre étude.

L'analyse statistique par fraction préventive est particulière puisqu'elle nécessite de déterminer un seuil où l'on peut classer les participants en dessous et au-dessus de celui-ci. Pour les niveaux d'activité physique ainsi que la capacité cardiorespiratoire, le choix du seuil utilisé pour séparer notre population en deux groupes est bien défini dans la littérature. En effet, le choix du seuil pour le niveau d'APLMV est basé sur les recommandations canadiennes en activité physique ([67](#)), tandis que celui pour la capacité cardiorespiratoire est basé sur des formules de prédictions du VO₂ pic selon l'âge et le sexe ([104-106](#)). Ce qui est plus complexe dans le contexte de notre étude est de déterminer le seuil où l'on devait séparer notre population en deux pour le volet cognition. Normalement, les scores auraient dû être classés comme ceci : dans le DIVERGT, ceux qui ont un score en dessous du 3^e percentile ou 2 scores et plus en dessous du 10^e percentile sont classés dans la catégorie avec une faible performance, ceux qui ont un score au-dessus du 94^e percentile ou 2 scores et plus au-dessus du 70^e percentile sont classés dans la catégorie avec une bonne performance et tous les autres sont automatiquement dans une catégorie intermédiaire ([113](#)). Puisque nous utilisons les sous-scores du test DIVERGT individuellement, il nous était impossible d'utiliser ce genre de catégorisation. En effet, en utilisant cette méthode dans notre

contexte, nous aurions classé nos participants faibles en dessous du 3^e percentile et nos participants forts au-dessus du 94^e percentile. Ce qui nous aurait donné seulement les cas extrêmes, diminuant ainsi notre population drastiquement et par conséquent empêchant la faisabilité des analyses statistiques de la fraction préventive.

Une autre méthode de classification qui a été développée par l'« International Cognition and Cancer Work Force » aurait pu être utilisée dans notre étude pour augmenter l'homogénéité avec d'autres études de neuro-cognition. Cette méthode définit la déficience cognitive selon les critères suivants : lorsque le sujet a 2 tests ou plus en dessous de -1.5 d'écart type de la moyenne normale, 1 test en dessous de -2 d'écart type de la moyenne, ou les deux. En revanche, les sujets ayant des scores entre -1 et +1 d'écart-type se situent dans la plage normale et ceux ayant des scores entre -1 et -1.5 d'écart type sont considérés comme ayant une déficience subclinique ([131](#)). Avec ce type de classification, on arrive à la même problématique qu'avec la méthode qui utilise les percentiles. Seuls les cas extrêmes auraient pu faire partie des calculs, ce qui aurait empêché la faisabilité des analyses statistiques de la fraction préventive.

Ce qui me mène à vous parler de l'utilisation d'une autre méthode statistique. En effet, nous aurions pu utiliser une méthode statistique à régression linéaire à la place de la fraction préventive. Cette méthode nous aurait permis d'analyser nos résultats sans classer les participants dans une catégorie distincte, mais plutôt sur une échelle linéaire. Elle nous aurait permis de déterminer s'il existe une association entre les niveaux d'activité physique ou la capacité cardiorespiratoire et la performance cognitive. Il s'agit d'une méthode statistique simple fréquemment utilisée pour mesurer la relation entre deux variables ([132](#)). Je reconnais qu'on aurait pu utiliser cette méthode pour notre étude, mais l'objectif était d'aller au-dessus de l'association. Les analyses des fractions préventives nous permettent d'examiner l'impact d'un facteur exposé (niveaux d'activité physique et capacité cardiorespiratoire) sur une variable de santé (cognition). Elle nous permet de déterminer si l'activité physique peut avoir un rôle de prévention sur la performance cognitive. Pour effectuer ce genre d'analyse, on a besoin d'une grande population et c'est pour cette raison que nous avons décidé d'utiliser la médiane comme

seuil des performances cognitives, nous permettant ainsi de ne laisser aucun participant dans une catégorie intermédiaire. Puisque notre population totalise 219 survivants de LLA, nous avons conclu que notre puissance statistique était suffisante pour utiliser la médiane et rester représentative de notre population. Finalement, l'utilisation de la fraction préventive nous permet de connaître quel aurait été le pourcentage des sujets présentant une haute performance cognitive si tous les sujets de la cohorte détenaient une bonne condition physique.

Il existe certaines limites dans notre étude comme le fait que nous n'avons pas de groupe contrôle. Ceci implique qu'il y a une diminution de la puissance de notre démarche. Malgré tout, nous avons pu faire quelques comparaisons avec la population canadienne en santé puisque l'étude de Caru *et al.* (2019) ([121](#)) utilise la même cohorte que celle de notre étude, la cohorte PÉTALE. Une autre limite de l'étude est l'utilisation d'un questionnaire pour catégoriser les participants dans le groupe actif ou inactif puisqu'il peut y avoir des risques de biais. Pour mesurer le niveau d'activité physique d'une personne, il existe plusieurs méthodes. Il est possible d'utiliser un questionnaire en activité physique, un journal d'activité physique, un podomètre ou bien un accéléromètre. Toutes ces méthodes peuvent être utilisées, mais certaines nécessitent plus de suivi et un plus grand budget que d'autres. Très certainement, l'utilisation d'un accéléromètre aurait permis une mesure beaucoup plus objective de la pratique d'activité physique. Cependant, cette méthode est beaucoup plus coûteuse qu'un questionnaire et nécessite un suivi plus régulier avec le participant. Dans le contexte de l'étude PÉTALE, l'objectif était d'identifier des profils plus à risque d'effets indésirables de près de 250 survivants d'une LLA infantile. Pour la grosseur de la cohorte et l'objectif du projet, l'utilisation d'un questionnaire était tout à fait convenable. Il ne faut pas oublier que le questionnaire était tout de même administré par un professionnel pour assurer une bonne compréhension et une uniformité. Finalement, une autre limite est que nous ne connaissions pas ni le niveau d'activité physique ni la capacité cardiorespiratoire des survivants avant leur traitement. Il aurait été possible d'obtenir les niveaux d'activité physique avec un questionnaire, mais l'obtention de la capacité cardiorespiratoire avant le diagnostic est malheureusement impossible à intégrer puisque les participants ne savent pas qu'ils vont avoir un cancer tant qu'ils n'ont pas été diagnostiqués.

Avenues de recherche et perspectives

Tout d'abord, avec les résultats de cette étude nous sommes capables de dire que posséder une bonne capacité cardiorespiratoire a un impact sur certaines variables de la santé cognitive chez les survivants d'une LLA. Puisque l'amélioration de la capacité cardiorespiratoire passe majoritairement par la pratique d'activité physique, il serait maintenant intéressant de savoir quel volume, quelle intensité et quel type d'activité physique sont nécessaires dans cette population pour améliorer leur capacité cardiopulmonaire. Par la suite, il serait intéressant de savoir à quel moment des traitements la pratique d'activité physique serait le plus bénéfique dans leur parcours. Jusqu'à maintenant, nous savons que l'activité physique est faisable et sécuritaire dans le parcours de soins, mais on ne sait pas quel est le meilleur moment pour pratiquer : dès le diagnostic, dans la phase aiguë du traitement, au milieu du traitement ou après le traitement.

Une autre avenue de recherche serait d'examiner de manière prospective une population de survivants de LLA infantile. Pour se faire, il faudrait avoir un groupe dans lequel il y aurait des interventions en activité physique avec des évaluations en neuropsychologie et un autre groupe où il n'y aurait pas d'intervention en activité physique, mais qui subiraient les mêmes évaluations que l'autre groupe. Cela nous permettrait de mieux comprendre l'effet de l'activité physique sur les variables de cognitions chez les survivants d'une LLA. L'exploration du travail mixte peut également constituer une avenue de recherche intéressante. En effet, il existe d'autres méthodes ou d'autres pratiques pour améliorer les variables de la santé cognitive que par l'activité physique. Mélanger les différents types d'interventions chez les survivants d'une LLA pourrait être une autre stratégie efficace pour prévenir les déclin.

Finalement, une question qui me paraît très intéressante pour les enfants nouvellement diagnostiqués avec une LLA est la suivante : si les enfants arrivent à garder une bonne capacité cardiorespiratoire durant les traitements, est-ce que cela permettrait de prévenir les déclin des performances cognitives ? Cette question n'est pas facile à répondre puisqu'il y a plusieurs facteurs en jeu. Notamment, la faisabilité de maintenir la condition cardiorespiratoire, les

enjeux environnementaux tels que l'arrêt temporaire de l'école, l'école à l'hôpital pour certains, des habitudes de vies à changer pour toute la famille en font partie.

Contribution personnelle au projet

Mon projet de recherche utilise la base de données du projet PÉTALE. Je n'ai pas participé ni à la conception ni à l'administration des épreuves d'efforts, questionnaires et tests neuropsychologiques de ce projet. J'ai tout de même participé à la collecte de données et à la classification des participants par rapport aux résultats obtenus lors de l'épreuve d'effort, des questionnaires en activité physique et des tests neuropsychologiques. J'ai également participé à la performance statistique et j'ai interprété les données. Bien sûr, j'ai contribué à l'écriture du manuscrit.

Par défaut de ne pas avoir contribué à la mise en œuvre du projet PÉTALE, j'ai participé à la mise en œuvre du projet VIE tout au long de mon parcours académique. Le projet de recherche VIE se déroule au CHSJ et comprend 3 volets : activité physique, nutrition et psychologie. Le service est offert aux enfants de 18 ans et moins ayant eu un diagnostic de cancer dans les 2 derniers mois. Le volet activité physique est géré par des kinésiologues en stage et/ou en maîtrise/doctorat. Le but premier est de faire bouger les enfants au moins deux fois par semaine. Pour ce faire, il est important de trouver des stratégies avec le personnel de l'hôpital et le département de l'hygiène pour développer des procédures d'intervention qui sont acceptées dans le département d'oncologie. Les différentes interventions sont d'une durée approximative de 30 minutes selon les besoins et l'humeur de l'enfant. Lorsque la famille est hors de l'hôpital, des interventions en télémédecine sont proposées pour compléter les deux séances par semaine d'activité physique. Plusieurs protocoles ont été créés pour assurer la sécurité des patients et l'efficacité des interventions. Dès le début, je me suis impliquée de différentes manières dans le projet. J'ai participé à la passation des tests de la condition physique et du questionnaire en activité physique. Je me suis engagée intervenir deux jours par semaine à l'hôpital avec d'autres intervenants. J'ai participé, avec ma collègue Jennifer Labonté, à la création des documents pour

former des stagiaires, à la création de nouvelles procédures, à la mise en place de réunions multidisciplinaires, à la création d'outils simplifiant les bases de données pour les futurs étudiants qui auront à l'utiliser et à plusieurs autres projets associés. L'investissement de mon temps dans ce projet est la meilleure décision que j'ai prise dans les deux dernières années de ma vie. Cette expérience a été plus qu'enrichissante pour mon parcours. Elle m'a donné une motivation pour m'investir à 100% dans mon projet de maîtrise. Le projet VIE m'a permis de mieux connaître et comprendre la population de mon étude.

Conclusion

Finalement, nous avons démontré qu'une bonne capacité cardiorespiratoire et un bon niveau d'activité physique pouvaient être associés à des fractions préventives plus élevées pour la plupart des variables de la fonction cognitive. Nous avons démontré qu'une bonne capacité cardiorespiratoire était principalement associée à une plus basse prévalence des moins bonnes performances des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement. Un bon niveau d'activité physique était plutôt associé avec une diminution de la prévalence des moins bonnes performances de la mémoire de travail. Enfin, cette étude fournit des preuves supplémentaires concernant les avantages de l'exercice pour les survivants du cancer.

Bibliographie

1. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6).
2. Organisation mondiale de la santé. Thèmes de santé: Cancer [2019-07-24]. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>.
3. Chamorro-Vina C, Keats M, Culos-Reed SN. Pediatric oncology exercise manual : Professional Version2014 2019-10-31.
4. Marinac CR, Godbole S, Kerr J, Natarajan L, Patterson RE, Hartman SJJJoCS. Objectively measured physical activity and cognitive functioning in breast cancer survivors. 2015;9(2):230-8.
5. World Health Organization. International Classification of Diseases 2018 [updated 04-2019. 11th Edition:[Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/en/>.
6. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie: Organisation Mondiale de la Santé; 2008 [3e Edition:[Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43859/9789242545340_fre.pdf;jsessionid=F4C813E79AF9AD3ED24658C541B3EB1D?sequence=1.
7. Organisation mondiale de la santé. Principaux faits concernant le cancer [2019-08-07]. Available from: <https://www.who.int/cancer/about/facts/fr/>.
8. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistique canadiennes sur le cancer 2018 Toronto, ON: Société canadienne du cancer; 2018 [2019-08-07]. Available from: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf?la=fr-CA>.
9. Société canadienne du cancer. Vue d'ensemble des statistiques sur le cancer [cited 2019 2019-08-07]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/cancer-statistics-at-a-glance/?region=qc>.

10. Société canadienne du cancer. Statistiques sur le cancer chez l'enfant [cited 2019 2019-08-07]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=qc>.
11. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics 2019 Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019 [cited 2019 2019-09-24]. Available from: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>.
12. American Cancer Society. What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)? 2018 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html#references>.
13. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que la leucémie aiguë lymphoblastique? [cited 2019 2019-10-05]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=on>.
14. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1663.
15. 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. 2019.
16. McKinley MP, O'Loughlin DV, Bidle ST. Anatomie et Physiologie. Montréal, QC: Chenelière Éducation; 2013.
17. 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.
18. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0 Monrovia, CA: Children's Oncology Group; 2018 [cited 2019 2019-09-28]. Available from: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/22_heart_health%20\(secured\).pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/English%20Health%20Links/22_heart_health%20(secured).pdf).
19. Müller H, Boos JJCrioh. Use of L-asparaginase in childhood ALL. 1998;28(2):97-113.

20. Cancer Care Ontario. Drug Formulary 2017 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs/monograph/43901>.
21. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Cancer Drug Manual (the Manual) 2013 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dexamethasone_monograph_1June2013_formatted.pdf.
22. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Cancer Drug Manual (the Manual) 2019 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin_monograph.pdf.
23. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Cancer Drug Manual (the Manual) 2018 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mercaptopurine_monograph.pdf.
24. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Cancer Drug Manual (the Manual) 2017 [cited 2019 201-10-05]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Methotrexate_monograph.pdf.
25. Cancer Care Ontario. Drug Formulary 2018 [cited 2019 2019-10-05]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs/infosheet/51981>.
26. Wilson CL, Howell CR, Partin RE, Lu L, Kaste SC, Mulrooney DA, et al. Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. 2018;65(11):e27286.
27. 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.
28. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. Current hematologic malignancy reports. 2011;6(3):195-205.
29. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer, Version 4.0 Monrovia, CA: Children's Oncology Groupe; 2013 [cited 2019 2019-09-27]. Available from: http://www-survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.
30. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. Pediatrics. 2008;121(3):e705-13.

31. Rowland TW. Children's Exercise Physiology. Edition S, editor. Human Kinetics: Champaign, IL; 2005.
32. Barr RD, Sala AJPb, cancer. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer. 2008;50(S2):483-5.
33. te Winkel ML, Pieters R, Hop W, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IMJCO. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. 2011;29(31):4143-50.
34. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):600-6.
35. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213-25.
36. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.
37. American Heart Association. Understand Your Risk to Prevent a Heart Attack 2016 [cited 2019 2019-09-29]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/understand-your-risks-to-prevent-a-heart-attack>.
38. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-20.
39. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.
40. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, Morris EB, Pui C-H, Howard SC, et al. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *Journal of Cancer Survivorship*. 2014;8(4):688-96.

41. Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(12):881-93.
42. Kahalley LS, Conklin HM, Tyc VL, Hudson MM, Wilson SJ, Wu S, et al. Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology.* 2013;22(9):1979-86.
43. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer.* 2016;63(1):133-8.
44. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(35):4407.
45. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai AL, Demaree HA, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(1):99-104.
46. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, Jacola LM, Srivastava D, Nolan VG, et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv.* 2018;12(3):398-406.
47. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2015;53:108-20.
48. Diamond AJ. Executive functions. 2013;64:135-68.
49. Buizer AI, de Sonneville LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):447-54.
50. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):1074-9.
51. Zeller B, Tamnes CK, Kanellopoulos A, Amlien IK, Andersson S, Due-Tønnessen P, et al. Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology.* 2013;31(17):2078-85.

52. Craddock RC, Tungaraza RL, Milham MPJG. Connectomics and new approaches for analyzing human brain functional connectivity. 2015;4(1):s13742-015-0045-x.
53. Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, Scaduto M, Cannistraci CJ, Anderson AW, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):585-90.
54. Ruhs H, Becker A, Drescher A, Panetta JC, Pui CH, Relling MV, et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2012;7(9):e46015.
55. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59.
56. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(6):817-34.
57. Pound CM, Clark C, Ni A, Athale U, Lewis V, Halton JM. Corticosteroids, behavior, and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia; a multicentered trial. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):517-23.
58. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51-77.
59. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, Santucci A, Zhang N, Srivastava D, et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):899-907.
60. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GMJPhr. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. 1985;100(2):126.
61. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. 2000;32(9; SUPP/1):S498-S504.
62. Organization WH. Global recommendations on physical activity for health: World Health Organization; 2010.
63. Kino-Québec. Définition de quelques termes communément employés en kinésiologie : A à C 2009 [Available from: <http://www.kino-quebec.qc.ca/Fiches/Fiche92.pdf>].

64. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. 2009;301(19):2024-35.
65. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary behavior research network (SBRN)–terminology consensus project process and outcome. 2017;14(1):75.
66. 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. 2016;41(6):S311-S27.
67. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. 2011;36(1):36-46.
68. Campbell KL, Winters-Stone KM, Patel AV, Gerber LH, Matthews CE, May AM, et al. An Executive Summary of Reports From an International Multidisciplinary Roundtable on Exercise and Cancer: Evidence, Guidelines, and Implementation. 2019;37(4):144-52.
69. Zhang FF, Saltzman E, Must A, Parsons SK. Do Childhood Cancer Survivors Meet the Diet and Physical Activity Guidelines? A Review of Guidelines and Literature. *International journal of child health and nutrition*. 2012;1(1):44-58.
70. Colley RC, Carson V, Garriguet D, Janssen I, Roberts KC, Tremblay MSJRsls. *Activité physique des enfants et des jeunes au Canada, 2007 à 2015*. 2017;28(10):8-16.
71. Roberts KC, Yao X, Carson V, Chaput J-P, Janssen I, Tremblay MSJRsls. *Respect des Directives canadiennes en matière de mouvements sur 24 heures pour les enfants et les jeunes*. 2017;28(10):3-7.
72. Clarke J, Colley R, Janssen I, Tremblay MSJRsls. *L'activité physique modérée à vigoureuse mesurée par accéléromètre chez les adultes canadiens, 2007 à 2017*. 2019;30(8).
73. Colley RC, Clarke J, Doyon CY, Janssen I, Lang JJ, Timmons BW, et al. *Tendances en matière de condition physique chez les enfants et les jeunes canadiens 2019* [cited 2019 2019-10-25]. Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2019010/article/00001-fra.pdf>.
74. Tremblay MS, Shields M, Laviolette M, Craig CL, Janssen I, Gorber SCJRI. *Condition physique des enfants et des jeunes au Canada: résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de*. 2010;21(1):7.

75. Nolin B. Niveau d'activité physique de la population québécoise : pas d'amélioration depuis 2005 Québec2015 [cited 2019 2019-10-25]. Direction du sport, du loisir et de l'activité physique, ministère de l'Éducation, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 4 p.]. Available from: http://www.kino-quebec.qc.ca/publications/Enquete_niv_actphys_quebécois.pdf.
76. 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. 2007;16(7):1356-63.
77. Smith WA, Nolan VG, Robison LL, Hudson MM, Ness KK. Physical activity among cancer survivors and those with no history of cancer- a report from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. American journal of translational research. 2011;3(4):342-50.
78. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SSJJoBN, Activity P. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. 2010;7(1):39.
79. Organisation Mondiale de la Santé. Activité physique 2018 [cited 2019 2019-10-31]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
80. Maladies non transmissibles : nouvelle initiative des dirigeants mondiaux [press release]. 2018-02-16 2018.
81. Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;3:Cd008796.
82. Soares-Miranda L, Fiuza-Luces C, Lucia A. Physical activity and recovery from hematological malignancy. Energy Balance and Hematologic Malignancies: Springer; 2012. p. 159-75.
83. Smedegaard S, Christiansen LB, Lund-Cramer P, Bredahl T, Skovgaard TJBph. Improving the well-being of children and youths: a randomized multicomponent, school-based, physical activity intervention. 2016;16(1):1127.
84. Borer KTJSM. The effects of exercise on growth. 1995;20(6):375-97.

85. Baumann FT, Bloch W, Beulertz JJPr. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. 2013;74(4):366.
86. Lees C, Hopkins JJPcd. Peer reviewed: effect of aerobic exercise on cognition, academic achievement, and psychosocial function in children: a systematic review of randomized control trials. 2013;10.
87. Kao S-C, Westfall DR, Parks AC, Pontifex MB, Hillman CHJM, Sports Si, et al. Muscular and aerobic fitness, working memory, and academic achievement in children. 2017;49(3):500-8.
88. Howie EK, Pate RRJJos, science h. Physical activity and academic achievement in children: A historical perspective. 2012;1(3):160-9.
89. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, Raine LB, Scudder MR, et al. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. 2014;134(4):e1063-e71.
90. Verburch L, Konigs M, Scherder EJ, Oosterlaan J. Physical exercise and executive functions in preadolescent children, adolescents and young adults: a meta-analysis. British journal of sports medicine. 2014;48(12):973-9.
91. Pontifex MB, Scudder MR, Drollette ES, Hillman CHJN. Fit and vigilant: The relationship between poorer aerobic fitness and failures in sustained attention during preadolescence. 2012;26(4):407.
92. Thomas A, Dennis A, Bandettini PA, Johansen-Berg HJFip. The effects of aerobic activity on brain structure. 2012;3:86.
93. Voss MW, Carr LJ, Clark R, Weng TJMH, Activity P. Revenge of the “sit” II: does lifestyle impact neuronal and cognitive health through distinct mechanisms associated with sedentary behavior and physical activity? 2014;7(1):9-24.
94. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. 2003;117(4):1037-46.
95. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Defina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. Frontiers in aging neuroscience. 2013;5:75.

96. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. 2018;555(7696):377.
97. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, VanPatter M, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. 2010;1358:172-83.
98. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The hippocampus book: Oxford university press; 2006.
99. Chaddock-Heyman L, Erickson KI, Holtrop JL, Voss MW, Pontifex MB, Raine LB, et al. Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. 2014;8:584.
100. Phillips NS, Howell CR, Lanctot JQ, Partin RE, Pui CH, Hudson MM, et al. Physical fitness and neurocognitive outcomes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime cohort. 2019.
101. Bar-Or O, Rowland TW. Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application: Human Kinetics; 2004.
102. 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. 2012;126(18):2261-74.
103. Robergs RA, Landwehr RJJJoEPO. The surprising history of the "HRmax= 220-age" equation. 2002;5(2):1-10.
104. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4 ed. Weinberg R, editor. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 160-82 p.
105. Hansen JE, Sue DY, Wasserman KJARoRD. Predicted values for clinical exercise testing. 1984;129(2P2):S49-S55.
106. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman KJPr. Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. 1984;18(9):845.
107. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann JJBotWho. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. 2007;85:660-7.

108. Shephard RJ, Allen C, Benade A, Davies C, Di Prampero P, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. 1968;38(5):757.
109. Kriska A, Caspersen C. Introduction to a Collection of Physical Activity Questionnaires. . Medicine & Science in Sports & Exercise. 1997;29(6):5-9.
110. Taylor HL, Jacobs Jr DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker GJJocd. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. 1978;31(12):741-55.
111. Montoye HJJTAjocn. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. 1971;24(9):1113-8.
112. Ridley K, Ainsworth BE, Olds TSJIJoBN, Activity P. Development of a compendium of energy expenditures for youth. 2008;5(1):45.
113. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, Bertout L, Drouin S, Krajinovic M, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. 2018;65(9):e27259.
114. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan executive function system. 2001.
115. Wechsler DJSA, TX: The Psychological Corporation. Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). 2003.
116. Wechsler DJSA, TX: NCS Pearson. Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS-IV). 2008;22:498.
117. Kløve HJL, IN: Lafayette Instruments. Grooved pegboard. 1963.
118. Roussy É, Lane C, Bérubé H. Terminologie relative à la classification des quotients intellectuels: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007.
119. Gargiullo PM, Rothenberg RB, Wilson HGJSim. Confidence intervals, hypothesis tests, and sample sizes for the prevented fraction in cross-sectional studies. 1995;14(1):51-72.
120. Miettinen OSJAjoe. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. 1974;99(5):325-32.
121. 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. 2019.
122. Walter S, Tiemeier HJEjoe. Variable selection: current practice in epidemiological studies. 2009;24(12):733.

123. Krull KR, Annett RD, Pan Z, Ness KK, Nathan PC, Srivastava DK, et al. Neurocognitive functioning and health-related behaviours in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. 2011;47(9):1380-8.
124. Howell CR, Krull KR, Partin RE, Kadan-Lottick NS, Robison LL, Hudson MM, et al. Randomized web-based physical activity intervention in adolescent survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27216.
125. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. 2010;72(3):239.
126. Schultz KAP, Ness KK, Whitton J, Recklitis C, Zebrack B, Robison LL, et al. Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. 2007;25(24):3649-56.
127. Pui C-H, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2003;349(7):640-9.
128. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. 2007;49(1):65-73.
129. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. 2019;51(6):1270-81.
130. Caru M, Kern L, Bousquet M, Curnier D. Preventive fraction of physical fitness on risk factors in cardiac patients: Retrospective epidemiological study. *World journal of cardiology*. 2018;10(4):26-34.
131. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The lancet oncology*. 2011;12(7):703-8.
132. Yergeau E, Poirier M. SPSS à l'UdeS 2013 [cited 2019 2019-11-17]. Available from: <http://spss.espaceweb.usherbrooke.ca/pages/stat-inferentielles/regression-simple.php>.