

Université de Montréal

**Problèmes de comportement à long terme chez les patients pédiatriques
atteints de leucémie lymphoblastique aiguë**

Par
Sophie Marcoux
Département de sciences biomédicales,
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)
en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques

22 Décembre 2010

© Sophie Marcoux, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**Problèmes de comportement à long terme chez les patients pédiatriques
atteints de leucémie lymphoblastique aiguë**

Présentée par :
Sophie Marcoux

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Michel Duval	<i>Président-rapporteur</i>
Dr Philippe Robaey	<i>Directeur de recherche</i>
Dre Maja Krajinovic	<i>Co-directrice de recherche</i>
Dr Yvan Samson	<i>Membre du jury</i>
Dre Elizabeth Maunsell	<i>Examineur externe</i>
Dr Claude Perreault	<i>Représentant du doyen</i>

SOMMAIRE

Les améliorations dans les protocoles de traitement pour la majorité des cancers pédiatriques ont augmenté de façon marquée les taux de survie. Cependant, des risques élevés de multiples problèmes de santé chez les survivants sont bien documentés. En ce qui concerne spécifiquement les problèmes neuropsychologiques, les principaux facteurs de risque individuels connus à ce jour (l'âge au diagnostic, le genre du patient, l'exposition aux radiations) demeurent insuffisants pour cibler efficacement et prévenir les séquelles à long terme.

Les objectifs généraux de cette thèse étaient : 1) l'identification des trajectoires individuelles de problèmes de comportement chez une population de patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë; 2) l'identification des principaux déterminants génétiques, médicaux et psychosociaux associés aux problèmes de comportements.

Les hypothèses étaient : 1) Il existe une association entre les trajectoires individuelles de problèmes de comportement et a - des facteurs psychosociaux liés au fonctionnement familial, b - des polymorphismes dans les gènes modérateurs des effets thérapeutiques du méthotrexate et des glucocorticoïdes, c - des variables liées aux traitements oncologiques. 2) L'utilisation de modèles statistiques multi-niveaux peut permettre d'effectuer cette caractérisation des trajectoires individuelles et l'identification des facteurs de risque associés.

138 patients pédiatriques (0-18 ans) ayant reçu un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë entre 1993 et 1999 au CHU Sainte-Justine ont participé à une étude longitudinale d'une durée de 4 ans. Un instrument validé et standardisé, le *Child Behavior Checklist*, a été utilisé pour obtenir un indice de problèmes de comportement, tel que rapporté par la mère, au moment du diagnostic, puis 1, 2, 3 et 4 ans post-diagnostic. Des données génétiques, psychosociales et médicales ont aussi été collectées au cours de cette même étude longitudinale, puis ont été exploitées dans les modélisations statistiques effectuées.

Les résultats obtenus suggèrent que les problèmes de comportement de type internalisés et externalisés possèdent des trajectoires et des facteurs de risque distincts. Les problèmes internalisés sont des manifestations de troubles affectifs chez le patient, tels que des symptômes dépressifs ou anxieux, par exemple. Ceux-ci sont très prévalents tôt après le diagnostic et se normalisent par la suite, indiquant des difficultés significatives, mais temporaires. Des facteurs médicaux exacerbant l'expérience de stress, soit le risque de rechute associé au diagnostic et les complications médicales affectant la durée de l'hospitalisation, ralentissent cette normalisation. Les problèmes externalisés se manifestent dans le contact avec autrui; des démonstrations d'agression ou de violence font partie des symptômes. Les problèmes externalisés sont plus stables dans le temps relativement aux problèmes internalisés. Des variables pharmacologiques et génétiques contribuent aux différences individuelles : l'administration d'un glucocorticoïde plus puissant du point de vue des effets pharmacologiques et toxicologiques, ainsi que l'homozygotie pour l'haplotype -786C844T du gène NOS3 sont liés à la modulation des scores de problèmes externalisés au fil du temps. Finalement, le niveau de stress familial perçu au diagnostic est positivement corrélé avec le niveau initial de problèmes externalisés chez le patient, tandis que peu après la fin de la période d'induction, le niveau de stress familial est en lien avec le niveau initial de problèmes internalisés.

Ces résultats supportent l'idée qu'une approche holistique est essentielle pour espérer mettre en place des interventions préventives efficaces dans cette population. À long terme, ces connaissances pourraient contribuer significativement à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Ces travaux enrichissent les connaissances actuelles en soulignant les bénéfices des suivis longitudinaux et multidisciplinaires pour comprendre la dynamique de changement opérant chez les patients. Le décloisonnement des savoirs semble devenir incontournable pour aspirer dépasser le cadre descriptif et atteindre un certain niveau de compréhension de ces phénomènes observés. Malgré des défis méthodologiques et logistiques évidents, ce type d'approche est non seulement souhaitable pour étudier des processus dynamiques, mais les travaux présentés dans cette thèse indiquent que cela est possible avec les moyens analytiques actuels.

Mots-clés : Oncologie pédiatrique, Leucémie lymphoblastique aiguë, facteurs psychosociaux, pharmacogénétique, glucocorticoïdes, NOS3, analyses statistiques multi-niveaux.

ABSTRACT

Recent improvements in pediatric cancers treatment have led to marked increases in patient survival rate. However, it has been well documented that pediatric cancer survivors are at elevated risk for various other health problems. With respect specifically to neuropsychological side effects, known predictors (mainly: age at diagnosis, patient gender, exposure to radiation therapy) remain insufficient so far to target, and prevent efficiently, long term sequelae in this population.

General objectives related to this thesis were: 1) characterization of individual trajectories of behavioral problems in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia; 2) the identification of genetic, medical and psychosocial determinants of behavioral problems in this population.

This research program was based on the following hypotheses: 1) there is an association between the trajectories of individual behavioral problems and a – familial well-being-related psychosocial factors, b – gene polymorphisms involved in the therapeutic responses to methotrexate and glucocorticoids, c – anti-cancer treatments-related variables. 2) Multilevel statistical modeling can be used to characterize patient groups according to their individual behavioral problem trajectories, and can also identify predictive factors.

138 pediatric patients (0-18 years old) who received an acute lymphoblastic leukemia diagnosis between 1993 and 1999 at CHU Ste-Justine participated in this 4 years-long longitudinal study. A standardized and validated instrument, the *Child Behavior Checklist*, was used to measure behavior problems, as reported by the mother, at diagnosis, and then 1, 2, 3 and 4 years post-diagnosis. Genetic, psychosocial and medical data were also collected during this longitudinal study; these data were exploited in the context of the statistical modeling performed.

Results obtained suggest that internalized and externalized behavioral problems have distinct trajectories and have different predictive factors. Internalized problems are affective issues presented by the patient, such as depressive or anxious

symptoms. They are highly prevalent post-diagnosis and normalize over the following years, suggestive of temporary yet significant problems. Stress-enhancing medical variables such as a higher relapse risk at diagnosis and medical complications requiring a longer hospitalization slow down the normalization process. Externalized problems need interpersonal contact to occur; violence or aggressiveness manifestations are some examples. Compared to internalized problems, externalized problems are much more stable across time. However, pharmacological and genetic variables do contribute to individual differences in trajectories. In particular, administration of a more potent glucocorticoid (from pharmacological and toxicological perspectives) and being homozygous for NOS3 gene -786C844T haplotype are linked to modulation of externalized problems in time. Finally, the level of perceived family stress at time of diagnosis is positively correlated with initial externalized problems, while shortly after the induction period, the level of familial stress is linked with the initial internalized problems.

Together, these results support the idea that a holistic care strategy is essential to develop efficient, preventive interventions in this population, due to the multifactorial nature of these behavioral problems. The knowledge generated in the present studies could contribute to better quality of life for these patients.

This thesis also brings a more holistic contribution to our current knowledge of behavioral problems in this population, by highlighting the need for individual, multidisciplinary follow-ups, with particular emphasis on repeated measurements and appropriate statistical analyses. More than ever, knowledge de-compartmentalization appears essential in reaching a certain comprehension level of observed phenomena, rather than adhering to descriptive settings. It indicates that, despite obvious methodological and logistic challenges, this type of research is not only desirable in studying dynamic processes, but is certainly achievable with current analytical tools.

Key words : pediatric oncology, acute lymphoblastic leukemia, psychosocial factors, pharmacogenetics, glucocorticoids, NOS3, multilevel statistical modeling.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
ABSTRACT	vi
LISTE DES TABLEAUX	xii
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES DOCUMENTS SPÉCIAUX	xiv
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xv
DÉDICACE	xviii
REMERCIEMENTS	xix
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE	3
2.1 Cancers pédiatriques	4
2.1.1 Introduction historique	4
2.1.2 Prévalence	5
2.1.3 Causes	8
2.1.4 Taux de guérison	9
2.1.5 Leucémie lymphoblastique aiguë	10
2.2 Prise en charge thérapeutique	14
2.2.1 Chimiothérapie	14
2.2.1.1 Mécanisme d'action général de la chimiothérapie	14
2.2.1.3 Phases de traitement de la LLA pédiatrique	17
2.2.1.4 Protocoles de Boston	19
2.2.1.5 Méthotrexate	24
2.2.1.6 Corticothérapie	26
2.2.2 Radiothérapie	32
2.2.2.1 Mécanisme d'action général de la radiothérapie.....	32
2.2.2.2 Types de radiothérapie	32
2.2.2.3 Effets secondaires de la radiothérapie	34
2.2.2.4 Radiothérapie dans les protocoles de Boston.....	34
2.2.2.5 Utilisation actuelle de la radiothérapie en oncologie pédiatrique	36

2.2.3 Rechute et greffe.....	36
2.2.4 Pharmacogénétique	37
2.2.4.1 Concept et définitions	38
2.2.4.2 Utilisations actuelles	39
2.2.4.3 Polymorphismes d'intérêt.....	40
2.3 Prise en charge psychosociale	46
2.3.1 Définition du concept d'adaptation	46
2.3.2 Problèmes d'adaptation chez le patient	47
2.3.3 Problèmes d'adaptation chez les membres de la famille	48
2.3.3.1 Parents	48
2.3.3.2 Fratrie	49
2.4 Problèmes de santé chez les survivants.....	50
2.4.1 Grandes études de cohortes	50
2.4.2 Séquelles moléculaires et cellulaires	51
2.4.3 Séquelles physiques	52
2.4.4 Séquelles psychologiques.....	54
2.4.5 Séquelles sociales	55
2.4.6 Facteurs de risque	56
2.4.7 Phénomène de <i>chemobrain</i>	58
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS.....	59
3.1 Objectif général et hypothèse générale de l'étude	59
3.2 Objectifs spécifiques de la thèse.....	60
CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE	62
4.1 Child Behavior Checklist (CBCL)	65
4.2 Family Well-Being Assessment (FWA)	70
4.3 Polymorphismes (Pandora)	71
4.4 Modélisation multi-niveaux.....	72
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS	74
5.1 Article 1 – Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy.....	75
5.1.1 Avant-propos.....	75
5.1.2 Abstract.....	75
5.1.3 Introduction	76

5.1.4 Methotrexate	77
5.1.5 Glucocorticoids.....	86
5.1.6 Conclusions.....	90
5.1.7 Figure	92
5.2 Article 2 – Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.....	93
5.2.1 Avant-propos.....	93
5.2.2 Abstract.....	93
5.2.3 Introduction	94
5.2.4 Methods	95
5.2.5 Results	98
5.2.6 Discussion.....	101
5.2.7 Acknowledgements	104
5.2.8 Tables and figures.....	105
5.3 Article 3 – Role of NOS3 DNA variants in externalized behavioral problems in childhood leukemia survivors.	116
5.3.1 Avant-propos.....	116
5.3.2 Abstract.....	116
5.3.3 Introduction	117
5.3.4 Methods	119
5.3.5 Results	120
5.2.6 Discussion.....	122
5.3.7 Acknowledgements	125
5.3.8 Tables and figures.....	126
CHAPITRE 6 : DISCUSSION.....	131
6.1 Mise en contexte des résultats.....	131
6.1.1 Prévalence des problèmes de comportement.....	131
6.1.2 Polymorphismes en tant que facteurs de risque	134
6.1.3 Choix du GC à préconiser.....	136
6.1.4 Spécificités de la neurotoxicité	138
6.2 Implications sur la pratique clinique	140
6.3 Limites méthodologiques	141
6.4 Retour sur la sélection des modèles multi-niveaux	142

6.5 Perspectives	143
6.5.1 Court terme	143
6.5.1.1 Interactions entre polymorphismes et doses de médicaments	143
6.5.1.2 Approfondissement de l'hypothèse de la dichotomie	144
6.5.1.3 Autres polymorphismes candidats	145
6.5.2 Moyen terme	146
6.5.2.1 Génotypage à l'échelle génomique.....	146
6.5.2.2 Facteurs nutritionnels en tant que modérateurs.....	147
6.5.2.3 Analyses épigénétiques	147
6.5.2.4 Méta-analyses	148
6.5.2.5 Études d'intervention	149
6.5.2.6 Poursuite du suivi longitudinal	150
6.5.3 Long terme	150
6.5.3.1 Approfondissement de la compréhension des mécanismes de neurotoxicité	150
6.5.3.2 Amélioration de la connaissance des facteurs de risque pour le suivi à long-terme des survivants.....	151
CHAPITRE 7 : CONCLUSION	154
7.1 Conclusions spécifiques	154
7.2 Conclusions générales.....	154
RÉFÉRENCES.....	188

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. Incidence des cancers (0–14 ans), Canada, 2000-2004	7
TABLEAU 2. Facteurs pronostiques pour la LLA.....	13
TABLEAU 3. Catégories d’agents de chimiothérapie	16
TABLEAU 4. Chimiothérapie : effets secondaires spécifiques	17
TABLEAU 5. Résumé des protocoles de Boston pour le traitement de la LLA	20
TABLEAU 6. Classification des groupes pronostiques – Protocoles de Boston	25
TABLEAU 7. Effets physiologiques principaux des GC	29
TABLEAU 8. Effets pharmacologiques principaux des GC	30
TABLEAU 9. Principaux effets secondaires à long terme de la radiothérapie	35
TABLEAU 10. Distinction entre polymorphismes et mutations	39
TABLEAU 11. Polymorphismes d’intérêt dans la LLA pédiatrique	42
TABLEAU 12. Aperçu des problèmes de santé physique chez les survivants	53
TABLEAU 13. 8 syndromes évalués par le CBCL	66
TABLEAU 14. CBCL disponibles pour chacun des patients de la cohorte	69
TABLEAU 15. Descriptive statistics	105
TABLEAU 16. Selected multilevel model with internalized problems (A) and externalized (B) CBCL score as dependent variable.	108
TABLEAU 17. Basal linear regression models necessary to test FWAT2 as a mediator of internalized problems evolution from diagnosis to 1 year post-diagnosis.	109
TABLEAU 18. Revue de littérature – Problèmes de comportement chez les patients pédiatriques atteints de cancer.....	112
TABLEAU 19. Patients demographic and NOS3 polymorphisms-related descriptive statistics.	126
TABLEAU 20. Multilevel modeling of the impact of *2*2 homozygosity on externalized problems, from diagnosis to four years post-diagnosis.	127
TABLEAU 21. Comparaison des atteintes neuropsychologiques.....	138

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1.	Mortalités par type de cancer pédiatrique – États-Unis	8
FIGURE 2.	Évolution des probabilités de survie sans événement pour la LLA pédiatrique	10
FIGURE 3.	Hématopoïèse humaine	11
FIGURE 4.	Phases typiques de traitement de la LLA pédiatrique	18
FIGURE 5.	Voies moléculaires de signalisation des glucocorticoïdes.....	27
FIGURE 6.	L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	28
FIGURE 7.	Modèle transactionnel dynamique proposé pour expliquer l'origine des trajectoires individuelles de problèmes de comportement chez des patients pédiatriques atteints de cancer	61
FIGURE 8.	Illustration du devis expérimental	63
FIGURE 9.	MTX-mediated homocysteine toxicity.....	92
FIGURE 10.	CBCL scores, by diagnostic categories.....	106
FIGURE 11.	Average CBCL scores over time.....	107
FIGURE 12.	Prototype plots for internalized (A, B) and externalized (C) behavioral problems.....	110
FIGURE 13.	Average externalized problem CBCL scores according to patients' NOS3 genotypes.....	128
FIGURE 14.	Prototype plot illustrating the change in rate of externalized problems during the study period in individuals with and without *2*2 haplotype.	130

LISTE DES DOCUMENTS SPÉCIAUX

ANNEXE I. Child Behavior Checklist, 2-3 ans	155
ANNEXE II. Child Behavior Checklist, 4-17 ans	158
ANNEXE III. Familial Well-Being Assessment	160
ANNEXE IV. Documents liés à l'éthique	166
ANNEXE V. Articles complémentaires.....	171
ANNEXE VI. Preuves de parution/soumission des articles	172
ANNEXE VII. Curriculum vitae abrégé.....	174
ANNEXE VIII. Déclaration des coauteurs et droits d'auteurs	177

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

(Les termes anglophones sont en italique)

Ψ	Psychologie, psychologique
5-HTT	Transporteur de la sérotonine
6-MP	Mercaptopurine
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AHHS	Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien
Ara-C	Cytarabine
Asp	Asparaginase
Bax	<i>Bcl-2 associated x protein</i>
Bim	<i>Bcl-2 interacting protein</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CBS	<i>Cystathionine beta-synthase</i>
CCND1	<i>Cyclin D1</i>
CCR5	<i>Chemokine receptor 5</i>
CRH	<i>Corticotropin releasing hormone</i>
CS	Corticostéroïdes
CYP	Cytochromes P450
Dexa	Dexaméthasone
DHFR	<i>Dihydrofolate reductase</i>
Dox	Doxorubicine
dUMP	Deoxyuridylate
Dx	Diagnostic
EFS	Survie sans événement
FWA	<i>Family Well-Being Assessment</i>
GC	Glucocorticoïdes
GI	Gastro-intestinal
GMO	Greffe de moelle osseuse
GR	Récepteur de glucocorticoïde
GRE	Site de liaison pour les récepteurs de glucocorticoïdes

GRIA1	<i>Glutamate AMPA receptor subunit 1</i>
GST	Glutathione-S-transférase
GU	Génito-urinaire
HC	Hydrocortisone
Hcy	Homocystéine
HD	Maladie de Hodgkin
HFE	<i>Hereditary hemochromatosis</i>
HR	LLA à risque élevé de rechute
IM	Intramusculaire
IRF4	<i>Interferon regulatory factor 4</i>
IT	Intrathécal
IU	Unité internationale
IV	Intraveineux
j.	jour(s)
LIGIV	DNA ligase IV
LLA	Leucémie lymphoblastique aiguë
LMA	Leucémie myéloïde aiguë
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MRD	Maladie résiduelle minimale (<i>Minimal residual disease</i>)
MRP4	<i>Multidrug resistance-associated protein 4</i>
MTHFD1	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase dehydrogenase</i>
MTHFR	<i>Methylene tetrahydrofolate reductase</i>
MTR	<i>Methionine synthase</i>
MTRR	<i>Methionine synthase reductase</i>
MTX	Méthotrexate
NF-kB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NNMT IVS	<i>Nicotinamide N-methyltransferase</i>
NOS3	<i>Nitric oxide synthase 3</i>
NQO1	<i>NAD(P)H dehydrogenase quinone 1</i>
Pred	Prednisone
QI	Quotient intellectuel
RC	Radiothérapie crânienne (prophylaxie méningée)
RFC	<i>Reduced folate carrier</i>
s.	semaine(s)

SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SR	LLA à risque standard de rechute
TS	<i>Thymidylate synthase</i>
VCR	Vincristine
VD	Variable dépendante
VHR	LLA à risque très élevé de rechute
VI	Variable indépendante
XRCC1	<i>X-ray repair cross-complementing group 1</i>
XRT	Radiothérapie

DÉDICACE

À Jayden, Maélie et David.

REMERCIEMENTS

Au moment d'écrire ces lignes, presque jour pour jour, trois ans viennent de s'écouler depuis le début officiel de mon doctorat. Je peine à le réaliser. L'adage dit que l'on perd le fil du temps lorsque l'on s'occupe à quelque chose qui nous passionne. J'ose le croire. J'ai eu le privilège de vivre cette expérience entourée de gens exceptionnels, sur lesquels je souhaiterais braquer l'éclairage pendant quelques pages.

Je commencerai par remercier **Dr Philippe Robaey** et **Dre Maja Krajinovic**, mon directeur et ma co-directrice de thèse. Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, pour tous les efforts que vous avez investis dans ma formation, pour avoir partagé avec moi vos connaissances, vos expériences et vos intérêts respectifs. Merci de m'avoir donné envie de continuer, de m'avoir toujours incitée à me dépasser. Merci de m'avoir guidée à travers les nombreux défis qui jalonnent le quotidien d'un apprenti-chercheur.

Merci à **Dre Caroline Lavardière**, qui a été une marraine de doctorat exceptionnelle. Merci d'avoir toujours trouvé du temps pour moi et pour nos tonnes (!) de projets. Merci aussi pour la bienveillance et surtout, de m'avoir offert autant d'opportunités. Pour tout cela, je vous suis reconnaissante.

J'en profite pour adresser des remerciements à toute l'équipe du GRIP. Un merci particulier à **Mélissa Lévesque**, une collègue que j'apprécie beaucoup, et aussi à **Dr Jean Séguin**, pour tous les conseils, les encouragements et les opportunités de réseautage.

Merci aussi à **Dr Michel Duval** et **Dr Yvan Samson**, qui ont accepté que je les accompagne pour des stages en milieu clinique pendant mes études. Cela m'a permis de mieux comprendre ce à travers quoi les patients et leurs familles doivent passer, et a donné un angle supplémentaire à tout ce que j'étais en train d'apprendre.

Ces remerciements seraient incomplets sans un grand merci à tous les gens qui font du CHU Ste-Justine un lieu de formation exceptionnel. Merci en particulier à **Sandy Lalonde** et **Dominika Kozubska**, qui rendent la vie tellement plus facile et agréable aux étudiants et étudiantes, ainsi qu'à **Dr Alain Moreau**, pour les appuis et les conseils.

J'aimerais profiter de cette occasion pour souligner l'implication des organismes ayant contribué financièrement à ma formation, et leur exprimer toute ma gratitude : la Fondation des étoiles/Fondation du CHU Ste-Justine, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez les enfants (GRIP), la Faculté des études supérieures et post-doctorales de l'Université de Montréal, et le département de sciences biomédicales de l'Université de Montréal.

Je tiens à remercier du fond du cœur tous ceux et celles qui ont participé aux différents projets de recherche dans lesquels j'ai été impliquée. J'ai, au cours des trois dernières années, eu le privilège de rencontrer et d'échanger avec plusieurs patients, anciens patients, ainsi qu'avec des membres de leurs familles. Il m'est difficile de trouver les mots justes pour leur exprimer toute ma gratitude devant autant de générosité. J'ajouterai simplement que ces contacts ont été pour moi autant de sources de motivation et de persévérance.

Je voudrais profiter de cette opportunité pour remercier mes amies, qui me sont très, très précieuses : **Mariannick Paris**, **Ariane Lessard**, **Sophie Ikherbane**, **Linda Peltier** et **Nancy Presse**. Je regrette de ne pas être toujours aussi disponible que je le voudrais, et je pense que nous nous voyons certainement trop peu souvent. Quelle ironique expérience, donc, de vous remercier précisément dans l'objet

représentant la principale raison de mes éloignements!... Heureusement pour la personne choyée que je suis, vous comprenez et êtes néanmoins toujours aussi présentes pour me soutenir et m'encourager. Pour cela, merci à chacune de vous.

Merci à mes **parents**, Hélène et Michel. Je souhaite seulement que vous êtes heureux de constater aujourd'hui que je mets en œuvre ce que vous vous évertuez à me répéter depuis que je suis haute comme trois pommes, c'est-à-dire que de faire de ma vie quelque chose qui me passionne!

Merci à **Marie** et **Mo**, pour les encouragements et le support. Pour me faire bénéficier de votre façon unique de voir le bon côté des choses et d'être toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments, je vous dis sincèrement merci. Vous faites partie de ma famille, bien sûr, mais vous êtes aussi des amis incroyablement précieux.

J'ai gardé mes remerciements les plus significatifs pour la fin : les mercis les plus importants, je les dois sans l'ombre d'un doute à mon amoureux. **David**, tu as toujours été là : pour célébrer avec moi dans les moments d'accomplissement, mais aussi pour m'épauler dans les moments de doute, de remise en question et de découragement. Les mots me manquent pour t'exprimer à quel point je me suis chanceuse de cheminer à tes côtés. Ce que je peux te dire, c'est que je ne serais pas la personne que je suis devenue si tu n'avais pas été là. *Merci.*

Sophie

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Il y a une cinquantaine d'années, la vaste majorité des cas de cancers pédiatriques se concluait par le décès prématuré des patients. À ce moment, les recherches psychosociales ayant pour sujets cette population s'intéressaient surtout à la thématique du deuil.

Depuis les années 70, des études randomisées successives ont permis d'accroître de manière significative les taux de survie. Ces améliorations ont résulté principalement de l'introduction de la prophylaxie méningée sous forme de radiothérapie crânienne (RC), de l'optimisation des doses de chimiothérapie, et du recours simultané à plusieurs médicaments.

Aujourd'hui, les taux de survie (i.e. 5 ans post-traitements) sont encourageants pour la majorité des cas de cancers pédiatriques. Cependant, ces progrès vont de pair avec de nombreux effets secondaires chez les survivants, à court, moyen et long terme. De plus, un diagnostic de cancer pédiatrique demeure une période de stress majeur et durable à venir pour le patient, mais aussi pour les membres de la famille. Bref, malgré les avancées notables, les difficultés médicales et psychosociales liées au traitement du cancer pédiatrique, mais aussi au suivi post-traitements, sont toujours nombreuses.

La recherche sur le devenir de ces patients est complexe : population relativement restreinte, rareté des études longitudinales, variabilité liée à l'âge, au sexe, à des facteurs génétiques, aux différences de traitement, de diagnostics, de suivi post-traitement, au défi de l'intégration de la recherche biomédicale et psychosociale, etc. Malgré ces défis méthodologiques et les précautions quant à l'interprétation des résultats qui s'imposent en conséquence, les données probantes sur la santé des *guéris* sont relativement nombreuses. Prenant en tout, le constat est qu'une proportion significative des survivants éprouve plus de problèmes de santé physique et mentale que la population générale.

Le défi de distinguer les patients les plus à risque de développer des problèmes de santé subsiste, l'objectif ultime étant d'assurer une prévention ciblée et des soins

efficaces pour tous. Pour y arriver, il faudra : 1) améliorer les traitements oncologiques en maximisant le ratio efficacité/toxicité; 2) trouver des marqueurs permettant le dépistage précoce des sujets à risque élevé de développer des effets secondaires; 3) mettre au point des stratégies de soins individualisées optimisant les traitements, et diminuant la survenue de problèmes de santé secondaires pendant la période post-traitements. Un suivi serré et efficace, restreint aux patients qu'il serait convenu de décrire comme étant «à risque», est tributaire d'une compréhension fine du processus menant à l'apparition des problèmes en question. Ces objectifs globaux sont cruciaux pour viser la meilleure qualité de vie post-traitements possible aux patients demeurant à risque de développer des séquelles, tout en permettant à la majorité des patients de tourner la page une fois la guérison enfin déclarée.

CHAPITRE 2 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE

Ce chapitre aborde la littérature couvrant les quatre volets pertinents à cette thèse : les cancers pédiatriques, leur prise en charge thérapeutique, leur prise en charge psychosociale chez le patient et sa famille et, finalement, les problèmes de santé chez les guéris. La première section s'intéresse aux cancers pédiatriques les plus communs, survole les causes possibles, résume les chiffres récents sur les taux de guérison et comporte une section complète sur la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). La section suivante porte sur la prise en charge thérapeutique : les principes généraux d'action de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la greffe y sont revus. De façon plus précise, les traitements liés au traitement de la LLA y sont présentés. Finalement, une sous-section complète sur la pharmacogénétique est incluse. La prise en charge psychosociale est le sujet de la troisième section. La littérature actuelle portant sur l'adaptation des patients souffrant ou ayant souffert d'un cancer pédiatrique, ainsi que de celle des membres de la famille proche y est regroupée. Finalement, la quatrième et dernière section s'intéresse aux problèmes de santé à long terme. Une revue de littérature intégrée y a été privilégiée : les séquelles physiques, psychologiques et sociales y sont ainsi abordées.

Il importe par ailleurs de souligner que les appellations *guéris* et *survivants* seront utilisées dans la présente thèse comme substituts interchangeables à *patient ayant souffert d'un cancer pédiatrique*, en dépit de la controverse actuelle de l'utilisation du mot *guérison* en ce qui les concerne [1]. De même et sauf indication contraire, les termes *population pédiatrique* réfèrent au groupe de 0-18 ans.

Une approche multidisciplinaire comporte des avantages certains, qui seront par ailleurs discutés en détail. Elle multiplie néanmoins de façon importante les sujets à couvrir dans le cadre théorique. En dépit des apparences, il importe ainsi de mentionner qu'un effort particulier de concision a été fait, notamment par la synthèse des informations à l'intérieur de tableaux résumés, plutôt que sous forme de texte, chaque fois que possible.

2.1 Cancers pédiatriques

2.1.1 Introduction historique

Les premiers essais cliniques de traitements oncologiques pour les populations pédiatriques ont débuté dans les années 1950-1960, aux États-Unis [2, 3]. À cette époque, une minorité des patients survit plus de 5 ans post-diagnostic. Ce faisant, la recherche psychosociale s'intéresse surtout au vécu des endeuillés [4]. En 1962, une équipe américaine menée par le Dr Donald Pinkel met au point la *total therapy*, qui consiste à inclure des séances de radiothérapie (XRT) prophylactique du système nerveux central (SNC). Cette *prophylaxie méningée* contribue à améliorer de façon dramatique les taux de survie des patients atteints d'une leucémie aiguë [2]. Cette époque concorde avec l'augmentation de la durée des traitements, ainsi qu'au début des études sur les facteurs pronostiques [3].

Dans les années 1970-1980, les premières cohortes de survivants sont étudiées. Le constat qu'une proportion importante des patients développe ultérieurement de nombreuses séquelles physiques et psychologiques remet en question leur réelle guérison (*cure*) [2]. Ces observations suscitent notamment l'intérêt de Jan van Eys, qui s'intéressera aux impacts psychosociaux chez les patients [2, 4]. Les études sur la détresse psychologique des patients au moment des procédures médicales, sur l'impact de l'agressivité des traitements de prophylaxie méningée, ainsi que sur les effets chez la famille d'un enfant atteint de cancer se multiplient [4]. Médecins et chercheurs cherchent par allègement à mieux distinguer les strates de risques liées à un même diagnostic, dans le but de diminuer l'intensité des traitements chez les patients dits 'à risque moindre' ou à risque 'standard' [3].

Au cours des années 1976-1981, les Américains Gerald Koehler et John O'Malley étudient de façon exhaustive la santé physique et mentale de survivants plus âgés ayant souffert d'un cancer pédiatrique. Ils utilisent alors le terme *Syndrome de Damoclès* pour décrire l'état des guéris [2]. Leurs travaux, et ceux d'autres chercheurs, encouragent l'idée que des interventions et des soins psychologiques préventifs et spécifiques devraient être prodigués aux patients ainsi qu'à leur famille proche [2, 5-9].

Dans les années 1990 et 2000, les connaissances en biologie moléculaire et en génétique, l'accès à des supports informatiques de plus en plus puissants, à des modèles mathématiques plus complexes, ainsi qu'à des organisations internationales de recherche permettent de mettre en lumière le rôle de l'hétérogénéité des cancers pour expliquer les différences dans le taux de succès des traitements. Des études de cohorte d'envergure confirment que les guéris ont effectivement des risques plus élevés de souffrir de problèmes de santé que leurs pairs et ce, autant dans les sphères physiologiques que psychologiques et sociales [9-11]. Finalement, la fin des années 2000 coïncide avec le 50^e anniversaire convenu de l'oncologie pédiatrique en tant que champ distinct de recherche. Il s'agit d'une occasion de réflexion sur les leçons du passé [3, 4], mais surtout d'une opportunité de statuer sur les défis à venir et les façons de les relever [12-14].

2.1.2 Prévalence

Le cancer pédiatrique demeure heureusement une maladie relativement rare; néanmoins, environ 1276 nouveaux cas sont diagnostiqués et 208 enfants/adolescents en meurent chaque année au Canada, selon les plus récentes données disponibles (2000-2004)¹. Le cancer constitue la seconde cause de mortalité en importance dans ces groupes d'âge (la première étant les accidents)². Les données américaines suggèrent que la prévalence des cancers pédiatriques serait à la hausse, de façon toutefois modeste [15]. La plus récente estimation est de 165.9 cas par million de patients (0-19 ans), basée sur les données de 2001 à 2003 [16]. Les données canadiennes suggèrent plutôt une stabilité du taux de cancer chez les 0-14 ans depuis 1985 [17], ainsi qu'une légère augmentation de l'incidence chez les 15-29 ans entre 1996 et 2005 [18].

À elles seules, les tumeurs du système nerveux et les leucémies comptent pour environ la moitié des cas (TABLEAU 1 [17] – catégorie d'appartenance de la LLA encadrée en rouge) et des causes de mortalité liées au cancer (FIGURE 1). De tous les types de cancers, la LLA possède l'incidence la plus élevée chez les enfants de 0 à

¹ http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,3182,3172_14279_402555597_langId-fr,00.html (consulté le 4 octobre 2010)

² http://www.cancer.ca/ccs/internet/mediareleaselist/0,,3543_434465_442933_langId-fr,00.html (consulté le 4 octobre 2010)

14 ans³. La LLA est aussi le type de cancer le plus prévalent dans les populations pédiatriques en général (0-18 ans) ; il importe toutefois de préciser qu'il existe des distinctions notables entre les types de cancers les plus prévalents chez les enfants (0-14 ans) [17] et chez les adolescents/jeunes adultes (AJA – 15 à 29 ans) [18]. Des distinctions existent aussi en ce qui a trait aux besoins médicaux et psychosociaux spécifiques de ces deux groupes. Il en va de même quant aux taux de guérison, qui tendent généralement à être plus défavorables pour un même diagnostic chez les AJA comparativement aux enfants. Ces différences seraient expliquées par une participation moindre aux protocoles expérimentaux, un délai plus grand entre l'apparition des symptômes et la consultation médicale, un suivi médical moins multidisciplinaire et finalement, des biologies tumorales distinctes chez les AJA comparativement aux enfants [5, 19-23].

³ <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/childhood> (consulté le 4 octobre 2010)

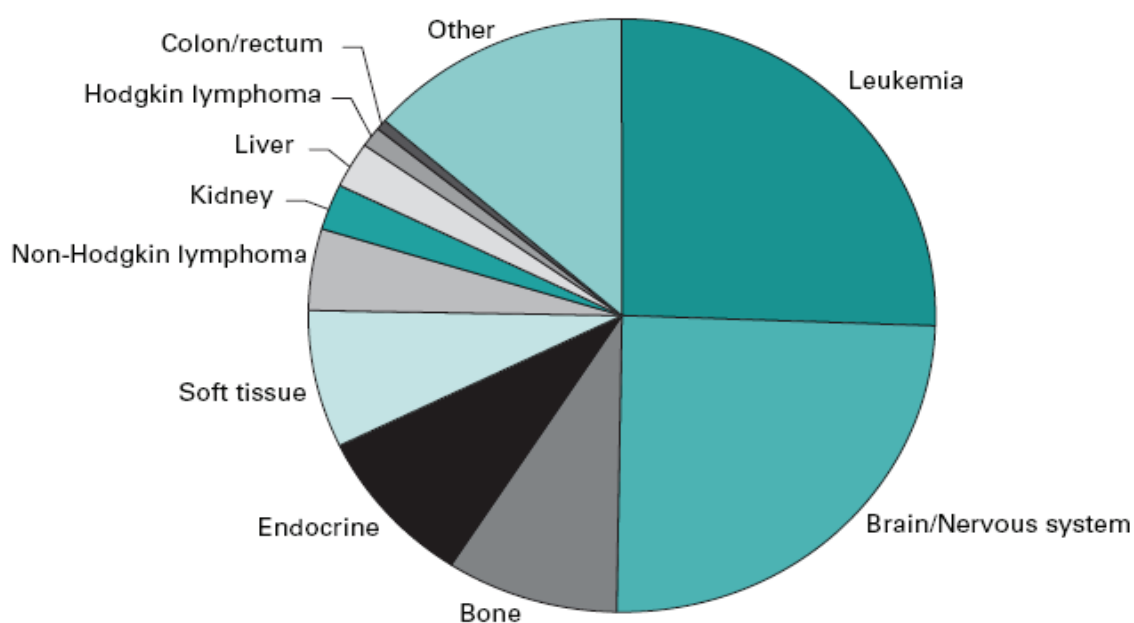
TABLEAU 1. Incidence des cancers (0–14 ans), Canada, 2000-2004 ⁴

Groupes de diagnostics et Sous-groupe	Nouveaux cas			Décès		
	Absolus	Relatifs	TINA (pour 1 000 000) par an	Absolus	Relatifs	TINA (pour 1 000 000) par an
I. Leucémie	1 380	32,5	49,3	184	27,2	6,4
a. Lymphoïde	1 091	25,7	39,0	71	10,5	2,4
b. Aiguë myéloïde	176	4,1	6,3	51	7,5	1,8
III. Système nerveux central	828	19,5	28,9	201	29,7	6,9
a. Épendymome	88	2,1	3,2	19	2,8	0,7
b. Astrocytome	365	8,6	12,5	41	6,1	1,4
c. Embryonnaire intracrânien et intramédullaire	207	4,9	7,3	57	8,4	2,0
II. Lymphome	506	11,9	16,9	32	4,7	1,1
a. Maladie de Hodgkin	172	4,1	5,5	4	0,6	0,1
b. Lymphomes non hodgkiniens	155	3,7	5,2	10	1,5	0,3
c. Lymphome de Burkitt	93	2,2	3,1	8	1,2	0,3
IV. Neuroblastomes et autres tumeurs du SNP	295	7,0	11,4	82	12,1	2,9
a. Neuroblastome	292	6,9	11,3	82	12,1	2,9
IX. Tissus mous	262	6,2	9,0	45	6,7	1,5
a. Rhabdomyosarcome	135	3,2	4,7	28	4,1	1,0
VI. Tumeurs rénales	230	5,4	8,5	34	5,0	1,2
a. Néphroblastome	214	5,0	7,9	27	4,0	0,9
XI. Autres tumeurs épithéliales malignes	184	4,3	6,1	9	1,3	0,3
b. Thyroïde	63	1,5	2,0	0	0,0	0,0
d. Mélanome malin	45	1,1	1,5	1	0,1	0,0
VIII. Tumeurs osseuses malignes	183	4,3	6,0	47	7,0	1,5
a. Ostéosarcome	88	2,1	2,8	16	2,4	0,5
c. Sarcome d'Ewing	79	1,9	2,6	28	4,1	0,9
X. Tumeurs germinales et autres tumeurs Gonadiques	137	3,2	4,7	10	1,5	0,3
c. Tumeurs germinales gonadiques malignes	53	1,2	1,8	2	0,3	0,1
V. Rétinoblastome	100	2,4	3,9	2	0,3	0,1
VII. Tumeurs hépatiques	68	1,6	2,6	12	1,8	0,4
XII. Autres cancers et cancers non précisés	57	1,3	2,1	9	1,3	0,3
Total (5 ans)	4 242	---	149,8	676	---	23,3
Moyenne par année	848			135		

⁴ TINA = Taux d'incidence normalisés selon l'âge. Reproduction et adaptation libre de 17.

Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada: Statistiques canadiennes sur le cancer 2008 - Sujet particulier: cancer chez les enfants Société canadienne du cancer, Toronto, Canada. 115 p., 2008.

FIGURE 1. Mortalités par type de cancer pédiatrique – États-Unis ⁵



2.1.3 Causes

L'exposition à des agents infectieux ou à des différences de stimulation du système immunitaire [24-26], les habitudes parentales telles que la consommation d'alcool [27-29] et le tabagisme [28], les antécédents familiaux en terme de cancer [30], l'allaitement [31], l'exposition à des produits chimiques tels que des solvants organiques [32] et des pesticides [32, 33], ainsi que des variables socioéconomiques [34-36] comptent parmi la pléthore de causes qui ont été investiguées pour tenter d'expliquer l'incidence des cancers pédiatriques. Des incidences plus élevées de cancer chez les membres de la fratrie, comparativement à la population générale, ont été rapportées, suggérant l'existence de syndromes familiaux prédisposant à ces maladies [37]. Il n'existe pas de consensus quant à l'existence de tels facteurs exogènes courants causatifs de tumeurs chez les 0-18 ans [24]; des nuances s'imposant toutefois. Des associations validées et consensuelles ont effectivement été

⁵ http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5648a1.htm?s_cid=mm5648a1_e#top (consulté le 4 octobre 2010)

trouvées, mais pour des diagnostics comorbides ou des facteurs très précis, plutôt rares, et des types de cancers tout aussi spécifiques.

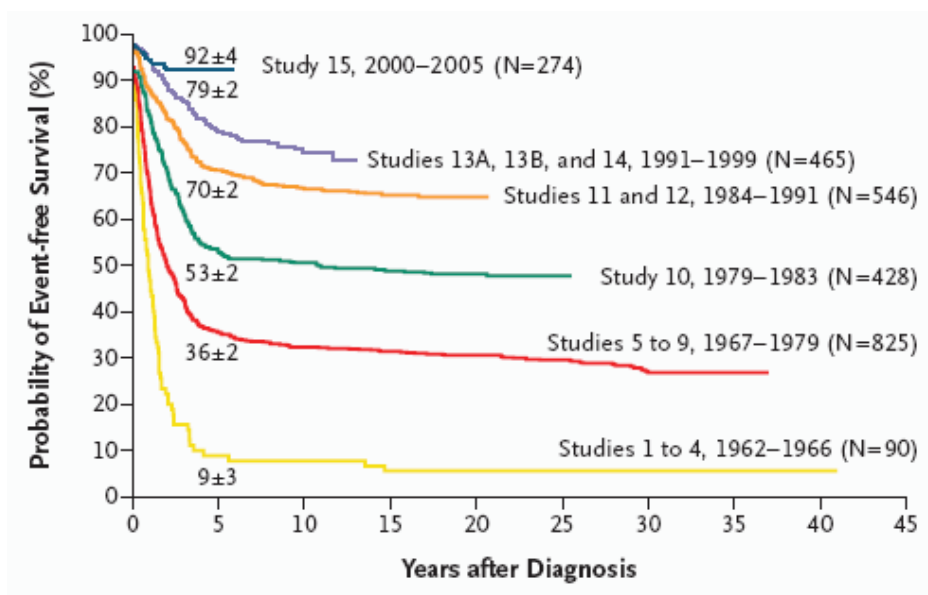
Des associations ont ainsi été validées entre des comorbidités relativement rares (syndrome de Down, syndrome de Li-Fraumeni, anémie de Fanconi, neurofibromatose, etc.) et les risques de cancer pédiatrique (p. 11 [38]). En ce qui concerne les facteurs, il se rait convenu de les qualifier d'exogènes (médicaments, agents toxiques, exposition aux radiations ionisantes, médicaments anti-cancer, etc. p.11 [38]) ou d'endogènes (génétiques). L'association entre des mutations familiales ou idiopathiques du gène Rb et l'incidence du rétinoblastome est probablement l'exemple classique pour illustrer le rôle des facteurs endogènes génétiques (p. 60 [38]). Des variantes génétiques présentes en proportions inhabituelles chez les patients atteints de cancer pédiatrique, comparativement aux ratios attendus dans la population générale, suscitent aussi beaucoup d'intérêt [33, 39-48]. L'étude des effets d'interaction entre les facteurs endogènes et exogènes constituent une voie prometteuse pour mieux expliquer l'incidence des cancers pédiatriques [29, 33, 46].

2.1.4 Taux de guérison

Au Canada, environ 82% des 0-14 ans [17] et 85 % des 15-29 ans [18] seront toujours en vie 5 ans post-diagnostic, tous diagnostics confondus. Selon la même définition, les estimations américaines varient entre 56 et 75%, pour les 0-19 ans [49]. Une illustration de l'évolution des taux de guérison de la LLA pédiatrique au fil du temps est disponible à la FIGURE 2 [50].

D'importantes différences surgissent en analysant les taux stratifiés par diagnostic : la différence entre le taux de survie pour la LLA (81%, [49]) et un autre type de leucémie, la leucémie myéloïde aiguë (LMA) (43%, [49]) chez les moins de 15 ans est substantielle, par exemple. Malgré ce type de disparités, globalement, les taux de guérison augmentent avec l'ère de traitement, dévoilant le spectre d'un nouveau problème de santé publique : la prise en charge à long terme des guéris, étant donné les problèmes de santé décuplés chez cette population [13, 14, 17, 18, 51-53].

FIGURE 2. Évolution des probabilités de survie sans événement pour la LLA pédiatrique



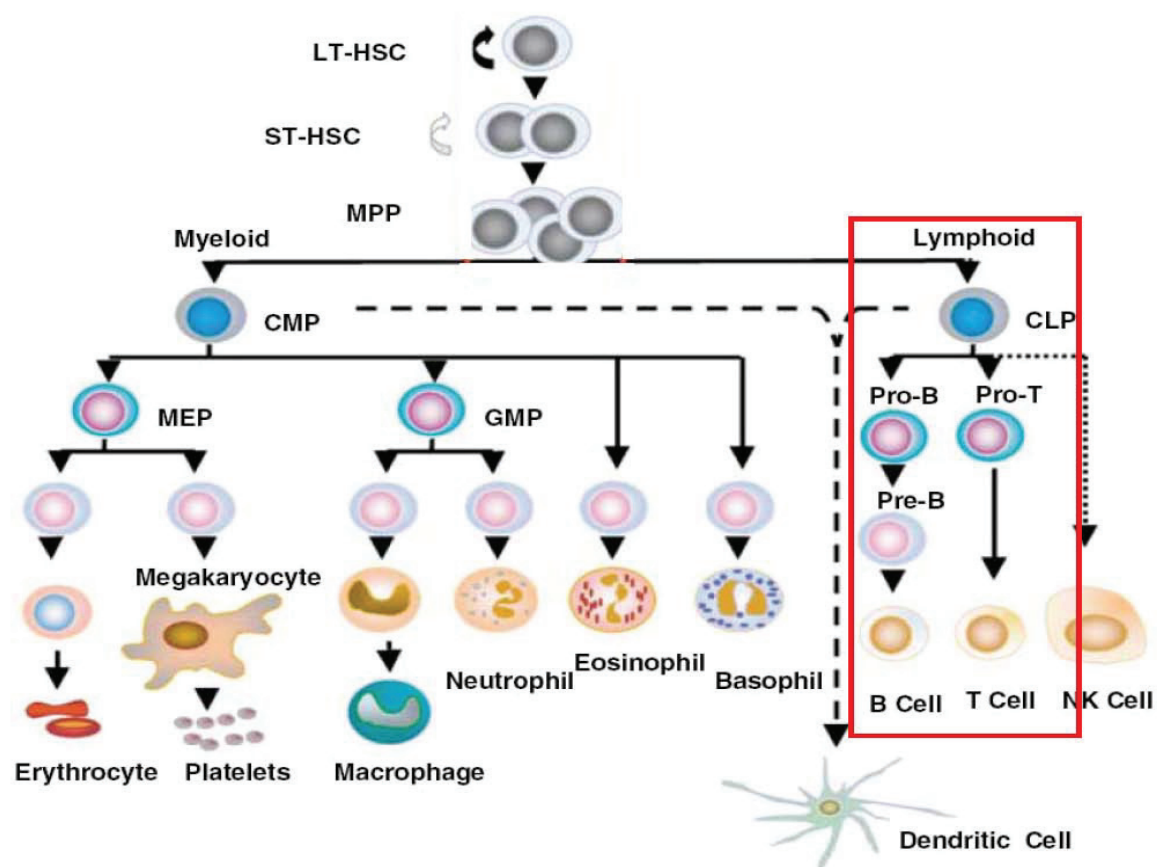
2.1.5 Leucémie lymphoblastique aiguë

L'activité hématopoïétique normale se sert à maintenir un niveau adéquat de cellules sanguines. La majorité de ces cellules sont aussi des composantes essentielles du système immunitaire (FIGURE 3).

La LLA est le résultat d'anomalies génétiques causant la prolifération anarchique de précurseurs de la lignée lymphocytaire (FIGURE 3, encadré). Ces cellules malignes s'appellent blastes (ou lymphoblastes); elles ne parviennent pas à la maturation normale attendue, à la fin de laquelle elles devraient devenir des lymphocytes différenciés. Il existe 4 grandes familles de lymphoblastes leucémiques donnant lieu à autant de catégories diagnostiques : 1) LLA de lignée B (2-3% des cas); 2) LLA de lignée pré-B (80% des cas); 3) LLA de lignée T (15% des cas); 4) LLA avec infidélité de lignée (rare) ([54] p. 1003-1005). Cette prolifération anarchique se fait au détriment de la production hématopoïétique normale. Il s'ensuit donc des symptômes liés à des déficits des cellules des autres lignées (anémie, thrombocytopénie et neutropénie, responsables d'infections, de pâleur, de saignements, de fatigue, de

douleurs osseuses, etc.), causés par l'envahissement de la moelle osseuse par les blastes. Cet envahissement peut aussi être extramédullaire, causant d'autres signes typiques (lymphadénopathie, hépatomégalie, splénomégalie, etc.) ([54] p. 1020; [38] p. 558).

FIGURE 3. Hématopoïèse humaine⁶



LÉGENDE : Cellules progénitrices et cellules différenciées de l'hématopoïèse humaine. LT-HSC = *long-term repopulating hematopoietic stem cells (HSC)*; ST-HSC = *short-term repopulating HSC*; MPP = *multipotent progenitor*; CMP = *common myeloid progenitor*; CLP = *common lymphoid progenitor*; MEP = *megakaryocyte/erythroid progenitor*; GMP = *granulocyte-macrophage progenitor*; NK = *natural killer*.

⁶ Adapté de 55. Larsson, J. and S. Karlsson, *The role of Smad signaling in hematopoiesis*. *Oncogene* 2005. 24: p. 5676-5692.

Le diagnostic de LLA se fait généralement suite à une série d'examens comprenant une histoire médicale détaillée, un examen physique, des analyses sanguines, et un prélèvement de moelle osseuse. Dans les cas confirmés de leucémies, une ponction lombaire sera effectuée pour vérifier l'envahissement du système nerveux central (SNC) par les cellules tumorales. Des analyses immunophénotypiques sont nécessaires pour déterminer la lignée cellulaire impliquée et le stade de différenciation. Finalement, des analyses cytogénétiques sont conduites pour détecter la présence de réarrangements chromosomiques dans les cellules malignes. Tous ces examens sont requis pour préciser le sous-type de LLA, puisque cela dicte le type de protocole de traitement subséquent, et informe sur les probabilités de guérison. ([54] p. 1020). Les facteurs pronostiques les plus communs sont décrits dans le TABLEAU 2. Ils peuvent toutefois différer selon les protocoles de traitement et excluent les nombreux facteurs cytogénétiques (réarrangements chromosomiques) et pharmacogénétiques. Il importe aussi de préciser que ces facteurs pronostiques ont un poids relatif différent les uns des autres, le compte leucocytaire au diagnostic, l'âge au diagnostic, le genre, la ploïdie et le sous-type immunologique étant généralement reconnu comme étant les plus prédictifs.

Puisque les cancers pédiatriques sont relativement rares et que l'homogénéité du diagnostic peut avoir des avantages importants d'un point de vue analytique, la LLA est devenue un paradigme de recherche. Il existe plusieurs consortiums internationaux dont la mission est l'amélioration des taux de guérison et la diminution des effets secondaires à long-terme chez les patients pédiatriques atteints de ce type de cancer. Les organisations EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, dont fait partie le *Children's Leukemia Group*) et BMF (Berlin-Frankfurt-Munster) [56, 57] sont parmi les plus importants en Europe. En Amérique du Nord, le *Children's Oncology Group - COG* [58, 59] (anciennement le *Children's Cancer Group - CCG* [60]) est né en 2000 de la fusion du *Children's Cancer Group - CCG*, du *Pediatric Oncology Group - POG*, du *National Wilms' Tumour Study Group - NWTSG* et de l'*Intergroup Rhabdomyosarcoma Group - IRSG* [61]. Avec le COG, les équipes chapeautées par le Dana-Farber Cancer Institute [62, 63], ainsi que celles associées au St. Jude Children's Research Hospital [64] sont les trois groupes principaux.

TABLEAU 2. Facteurs pronostiques pour la LLA⁷

Facteur	Pronostic positif	Pronostic négatif
Compte leucocytaire au diagnostic	< 50 000 / uL	> 50 000 / uL
Âge au diagnostic	1.00 – 9.99 ans	≥ 10.00 ans, < 1.00 ans
Genre	Filles	Garçons
Ethnie ⁸	Caucasienne	Afro-américains, hispaniques
Ploidie	+ de 45 chromosomes	45 chromosomes ou moins
Sous-type immunologique	B	T
Morphologie selon la classification FAB	L1	L2, L3
Masse médiastinale	Absente	Présente
Organomégalie, lymphadénopathie	Absents	Présents
Immunoglobulines sériques	Normales	Basses
Réponse au traitement d'induction	Rapide	Tardive
Statut nutritionnel	Adéquat	Inadéquat

LÉGENDE : FAB = Franco-Américano-Britannique; L1 = Petits lymphoblastes avec quantité de cytoplasme amoindrie et noyau effacé; L2 = Lymphoblastes de tailles variées, généralement plus larges, avec grande quantité de cytoplasme et noyau proéminent; L3 = Lymphoblastes de large taille, présentant de s vacuoles cytoplasmiques.

⁷ Librement adapté de 38. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology - 5th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1780 pages. 2006. (pp. 544-545, 563-566)

⁸ Controversé

2.2 Prise en charge thérapeutique

2.2.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie optimale élimine les cellules tumorales, tout en préservant les tissus sains exposés aux traitements. Les composantes d'un traitement de chimiothérapie sont principalement fonction du diagnostic.

2.2.1.1 Mécanisme d'action général de la chimiothérapie

Le mécanisme général d'action de la chimiothérapie est l'induction de la cytotoxicité dans les cellules tumorales : l'arrêt du cycle cellulaire est provoqué, suivi d'une auto-destruction, habituellement par voie apoptotique ou nécrotique.

Une liste des agents chimio-thérapeutiques les plus courants, regroupés en 6 grandes catégories, est disponible au TABLEAU 3. Les agents alkylants fonctionnent principalement en ajoutant un groupement alkyl sur les nucléotides, empêchant la duplication des brins d'ADN préalable à la division cellulaire. Les anti-métabolites sont des molécules apparentées à des métabolites cellulaires qui bloquent des activités enzymatiques nécessaires au cycle cellulaire. Plusieurs antibiotiques ont une structure leur permettant de s'insérer dans l'ADN, freinant sa duplication et sa transcription. Les agents hormonaux ont des propriétés physico-chimiques leur permettant d'accéder au noyau cellulaire, où ils peuvent se lier à des récepteurs et moduler l'activité transcriptionnelle cellulaire. Ils peuvent aussi altérer la sécrétion hormonale. Les alcaloïdes préviennent l'assemblage adéquat des structures mitotiques, rendant impossible le partage des chromosomes dupliqués entre les cellules filles et de ce fait, la complétion ultérieure de la division cellulaire. L'asparaginase (Asp) est une enzyme catalysant l'hydrolyse de l'asparagine, un acide aminé nécessaire pour la croissance cellulaire. L'hydroxyurée inhibe la ribonucléotide réductase, nécessaire pour la synthèse d'ADN. ([65] pp. 601-609; [66] pp. 693-706). En plus de leurs mécanismes d'action respectifs, plusieurs de ces agents anti-cancer partagent aussi la capacité de causer des dommages irréversibles aux cellules tumorales via la production de radicaux libres (Zuanel Diaz & Wilson Miller, *Principles of Free Radical Biomedicine*, Chapitre 46, sous presse). Ces dommages peuvent aussi affecter les cellules saines :

des marqueurs anormalement élevés de stress oxydatif chez les patients recevant de la chimiothérapie ont notamment été rapportés dans différents tissus [67-71]. Ce manque de spécificité envers les cellules néoplasiques et le recours à plusieurs agents anti-cancer à la fois sont à la source des effets secondaires indésirables chez les patients.

Au moins deux approches ont le potentiel d'améliorer le ratio efficacité anti-tumorale/toxicité secondaire. La première est le développement de thérapies ciblées (*targeted therapies*), visant des composantes moléculaires présentes ou anormalement abondantes uniquement dans les cellules tumorales. La seconde est la pharmacogénétique; cette stratégie est décrite plus en détail à la section 2.2.4.

TABLEAU 3. Catégories d'agents de chimiothérapie ⁹

Agents alkylants	Anti-métabolites	Antibiotiques	Agents hormonaux	Alcaloïdes	Autres
Moutardes azotées - Mechlorethamine - Melphalan - Chlorambucil - Cyclophosphamide - Ifosfamide Nitroso-urées - Carmustine - Lomustine Autres - Cisplatine - Carboplatine - Busulfan - Dacarbazine - Procarbazine	Methotrexate ▲ Mercaptopurine/6-MP ▲ Thioguanine/6-TG Fluorouracil/5-FU Gemcitabine Cytarabine/Ara-C ▲ Pentostatin	Daunorubicin Fluorouracil Bleomycin Dactinomycin Mitomycin Anthracyclines - Doxorubicin ▲ - Idarubicin - Epirubicin - Aclarubicin - Mitoxantrone	Prednisone ▲ Dexaméthasone ▲ Tamoxifène Flutamide Leuprolide Goserelin	Vincristine ▲ Vinblastine Etoposide/VP-16 Teniposide/VM-26 Taxol Topotecan	Asparaginase ▲ Hydroxyurée

Les agents de chimiothérapie marqués (▲) font partie intégrante d'un ou plusieurs protocoles du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) pour le traitement de la LLA pédiatrique.

⁹ Librement adapté de 65. Brody, S.L., J.M. Larner, and K.P. Minneman, *Human pharmacology - Molecular to clinical - 3th edition, Mosby Elsevier Science, Toronto, 1001 pages. 1998. (p. 602) et 66. Rang, H.P., et al., Pharmacology - 5th Edition. Churchill Livingstone. Toronto, 797 pages. 2003. (pp. 693-706)*

TABLEAU 4. Chimiothérapie : effets secondaires spécifiques ¹⁰

Agent de chimiothérapie	Principaux effets secondaires spécifiques associés
Anthracyclines	Cardiotoxicité aiguë et chronique, arythmies cardiaques, défaillance du myocarde
Asparaginase	Réactions allergiques, anaphylaxie, hépatite, pancréatite, thrombose veineuse, coagulopathies
Cytarabine	Conjonctivites, ataxie cérébelleuse
Méthotrexate	Hépatite, mucosite sévère, crises avec convulsions (surtout lors d'administration IT)
Stéroïdes	Modifications de l'humeur (courant), psychose (rare), hyperphagie, gain pondéral, diabète mellitus, nécrose avasculaire (ostéonécrose), ostéoporose, sensibilité accrue aux fractures, troubles de sommeil
Vincristine	Neurotoxicité périphérique : constipation, douleurs à la mâchoire, douleurs neuropathiques

2.2.1.3 Phases de traitement de la LLA pédiatrique¹¹

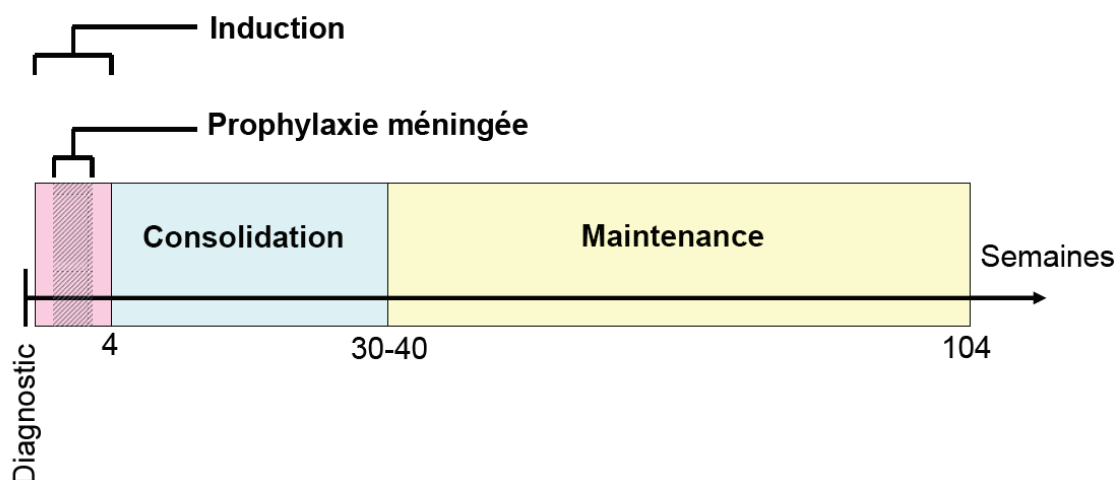
Les phases habituelles de traitement de la LLA pédiatrique sont illustrées à la FIGURE 4. Les phases présentées et leur durée associée seraient typiques d'un patient ne connaissant pas de rechute, ni d'infection ou de complication médicale suffisamment sévère pour nécessiter une suspension temporaire des traitements. En plus des médicaments administrés, les patients doivent subir, de façon répétée et surtout en début de traitement, des analyses sanguines, des biopsies et ponctions de moelle osseuse, ainsi que des ponctions lombaires, afin de vérifier l'évolution du nombre de cellules leucémiques dans ces sites. Ces procédures peuvent être douloureuses et devenir anxiogènes pour les patients; il importe donc de trouver et

¹⁰ Librement adapté de 72. Bomken, S.N. and J.H. Vormoor, *Childhood leukemia*. Paediatrics and Child Health, 2009. **19**(8): p. 345-350.

¹¹ Basé sur les informations disponibles à <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page4> et pages connexes. (Pages consultées le 13 octobre 2010)

d'appliquer les meilleurs moyens pour rendre ces examens le plus confortable possible, et diminuer les risques de traumatisme [73, 74] ([75] pp. 61-83).

FIGURE 4. Phases typiques de traitement de la LLA pédiatrique ¹²



La phase d'induction de rémission vise l'éradication de la majorité des cellules malignes. Pour les diagnostics standards, la vincristine (VCR), un glucocorticoïde (GC), la doxorubicine (Dox) et de l'Asp sont les agents de chimiothérapie de base. D'autres agents peuvent être ajoutés, pour les patients à risque élevé de rechute et selon le protocole prédéfini. La rémission est atteinte pour 95 % des patients en 4 semaines. La phase de prophylaxie méningée est concomitante à l'induction. Il s'agit de traitements ciblés vers les cellules tumorales présentes dans le SNC, qui sont protégées de la chimiothérapie administrée oralement et par voie veineuse. Tous les patients reçoivent à cet effet de la chimiothérapie intrathécale (IT), habituellement du MTX, mais avec des variantes selon les protocoles. Typiquement, les injections IT contiendront du MTX, de la cytarabine (Ara-C) et de l'hydrocortisone (HC). Les patients à haut risque de rechute peuvent en plus recevoir de la radiothérapie crânienne (RC).

La période de consolidation, ou d'intensification, sert à détruire toutes les cellules tumorales résiduelles dormantes. Cette phase est nécessaire pour diminuer

¹² Basé sur les informations disponibles à <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page4> et pages connexes. (Pages consultées le 13 octobre 2010)

les risques de réactivation de cellules leucémiques restantes, phénomène qui résulterait en une rechute. Son intensité en termes de doses varie selon le groupe de risque de rechute du patient. De façon générale, les médicaments y sont administrés par cycles hebdomadaires et non plus quotidiennement.

Finalement, la période de maintien (aussi appelée entretien, continuation) a le même but que la période précédente, en recourant toutefois à un arsenal d'agents de chimiothérapie un peu moins imposant. La majorité des protocoles incluent la prise quotidienne de mercaptopurine (6-MP) et hebdomadaire de MTX; l'ajout de VCR et de GC est une variante commune. La période de maintien se termine habituellement entre 2 à 3 ans après l'obtention de la rémission.

2.2.1.4 Protocoles de Boston

Le consortium du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) pour le traitement de la LLA est basé à l'Université Harvard. Des hôpitaux américains et canadiens y participent, dont deux centres hospitaliers universitaires québécois (le CHU Ste-Justine et le Centre hospitalier de l'Université Laval). Les premiers essais cliniques locaux au DFCI datent des années 1970; en 1981, le consortium a officiellement vu le jour [63]. À ce jour, 6 protocoles, communément appelés *Protocoles de Boston*, ont été développés et testés : 81-01, 85-01, 87-01, 91-01, 95-01 et 2000-01 (TABLEAU 5). Plus de 2 151 patients ont été soignés selon l'un de ces protocoles (81-01 : n = 202; 85-01 : n = 220; 87-01 : n = 369; 91-01; n = 377; 95-01 : n = 491 [63, 76] 2000-01 : n = 492 (*Caroline Laverdière, communication personnelle*)).

TABLEAU 5. Résumé des protocoles de Boston pour le traitement de la LLA ¹³**FENÊTRE D'INVESTIGATION**

MTX: (81-01)
Asp : (85-01, 87-01)
GC : (91-01, 2005-01)

INDUCTION

VCR : 1.5 mg/m²/s. x 4 s. (maximum 2 mg) (j. 0, 7, 14, 21)

Pred: 40 mg/m²/j. x 28 j.

Dox: 40 mg/m²/dose x 2 doses (j. 0 et 1). Exceptions/détails :
 (81-01) 45 mg/m²/dose x 1 dose
 (95-01, HR) Allocation aléatoire +/- dexrazoxane 300 mg/m²
 (2000-01 et 2005-01, HR) + dexrazoxane 300 mg/m²

MTX : 1 dose (j. 2). Exceptions/détails :
 (81-01) Aucun
 (85-01) 40 mg/m²
 (87-01) Allocation aléatoire 40 mg/m² ou 4 g/m² avec leucovorin
 (91-01, 95-01) 4 g/m² avec leucovorin
 (2000-01) 4 g/m² avec leucovorin
 (2005-01) 40 mg/m² (j. 6)

Asp : (81-01) Aucune
 (85-01) E. Coli, 1 dose
 (87-01) Allocation aléatoire E. Coli ou Erwinia ou PEG, 1 dose
 (91-01) Aucune
 (95-01) Allocation aléatoire E. Coli ou Erwinia, 1 dose
 (2000-01) E. Coli, 1 dose
 (2005-01) Allocation aléatoire PEG IV ou E. Coli IM

Ara-C 1 dose/j. IT, selon l'âge (j. 0, 14)

¹³ Librement adapté de 76. Silverman, L. B., et al., *Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)*. *Leukemia* 2010. **24**: p. 320-334. , 63. Silverman, L.B., et al., *Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995)*. *Leukemia* 2000. **14**: p. 2247-2256. , 62. Dalle, J.-H., et al., *Second induction in pediatric patients with recurrent acute lymphoid leukemia using DCFI-ALL protocols*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2005. **27**: p. 73-79. Complété avec des communications personnelles de Caroline Laverdière.

PROPHYLAXIE MÉNINGÉE

VCR : 2.0 mg/m² IV (maximum 2 mg) (j. 1)

6-MP: 50 mg/m²/j. x 15 j. (j. 1-15). Exceptions/détails :
 (tous les protocoles, HR) Dox 30 mg/m²/j. x 1 j. (j. 1)
 (95-01) Allocation aléatoire Dox +/- dexrazoxane 300 mg/m²

IT : (87-01, 91-01) MTX + Ara-C, chaque 18 s. pendant 2 ans
 (95-01) MTX + Ara-C +hydrocortisone, chaque 9 s. pendant 1 an, puis chaque 18 s.
 (2000-01, 2005-01) MTX + Ara-C +hydrocortisone, chaque 9 s. x 6 doses, puis chaque 18 s.

RC: (81-01) SR = 18 Gy; HR = 28 Gy
 (85-01) SR = 18 Gy; HR = 24 Gr
 (87-01) SR = aucune; HR = 18 Gy
 (91-01) SR filles = aucune; SR garçons + HR = 18 Gy
 (95-01) SR = allocation aléatoire à 18 Gy ou aucune; HR = 18 Gy
 (2001-01) SR = aucune; HR, SNC - = 12 Gy; HR, SNC + = 18 Gy.
 (2005-01) SR = aucune; HR, SNC - = aucune; HR, SNC + = 12-18 Gy

CONSOLIDATION

(si non spécifié, doses et jours décrits par cycle de 3 semaines), 20-30 semaines

VCR : 2.0 mg/m² IV (maximum 2 mg) (j. 1)

Pred: 40 mg/m²/j. x 5 j. (j. 1-5). Exceptions/détails :
 (tous les protocoles HR, sauf 91-01, HR) 120 mg/m²/j. x 5 j. (j. 1-5)
 (91-01, SR et 2005-01, SR) Pred remplacée par Dexa 6 mg/m²/j. x 5 j. (j. 1-5)
 (91-01, HR et 2005-01, HR) Pred remplacée par Dexa 18 mg/m²/j. x 5 j. (j. 1-5)
 (2001-01) Allocation aléatoire à Dexa ou Pred, dose ajustée selon SR ou HR

MTX : (tous les protocoles, SR) 30 mg/m²/j. x 3 j. IV ou IM (j. 1, 8, 15)
 (tous les protocoles, HR) pas de MTX
 (2005-01 – Consolidation I) 5 grammes/m² x 1 dose en 24 heures
 (2005-01 – Consolidation II) 30 mg/m²/s., par cycle de 3 semaines.

6-MP : 50 mg/m²/j. x 15 jours. Exceptions/détails :
 (91-01) Allocation aléatoire oral ou IV (j. 1 et 8 de chaque cycle x 12 mois)

Asp : (81-01, 85-01, 87-01) E. Coli 25 000 IU/m²/s. x 3 s. (30 s. au total)
 (91-01) Allocation aléatoire E. Coli 25 000 IU/m²/s. x 3 s. ou PEG 2 500 IU/m²/s. x 2 s. (20 s. au total)
 (95-01) Allocation aléatoire (E. Coli ou Erwinia) 25 000 IU/m²/s. x 3 s. (30 s. au total)
 (2000-01) E.Coli, allocation aléatoire (25 000 IU/m²/s. x 3 s. ou dose personnalisée)
 (2005-01) Allocation aléatoire PEG IV ou E. Coli IM (30 s. au total)

Dox : (tous les protocoles, HR) 30 mg/m²/j. x 1 j. (j. 1; maximum de 300-360 mg/m²)
(81-01, HR) maximum 345 mg/m²
(91-01, HR) maximum 360 mg/m²
(95-01, 2000-01, 2005-01, HR) maximum 300 mg/m² + allocation aléatoire +/-
dexrazoxane 300 mg/m²

MAINTIEN

(si non spécifié, doses et jours décrits par cycle de 3 semaines), pour un total de 104 semaines post-rémission)

Identique aux protocoles de consolidation, avec les exceptions suivantes :

Asp : (tous les protocoles) : Aucune

Dox : (tous les protocoles) : Aucune

GC : (2000-01, 2005-01) : SR et HR reçoivent la même dose (Dexa 6 mg/m²/j. x 5 j. (j. 1-5)).

MTX : (2005-01) : 30 mg/m²/s., chaque semaine

Les facteurs pronostiques employés dans les protocoles de Boston (TABLEAU 6) sont compris dans l'ensemble de ceux généralement reconnus dans la communauté médicale ([38] pp. 563-566). Ils sont toutefois définis de façon plus stricte, étant donné qu'ils sont aussi la base de classification des patients pour l'allocation aux protocoles dits «risque standard de rechute» (SR), «risque élevé de rechute» (HR) et «risque très élevé de rechute» (VHR). Le critère d'invasion du SNC est aussi plus spécifique à ce consortium : suite à un examen du liquide céphalo-rachidien, il sera conclu que l'invasion du SNC est «SNC-1» si aucun lymphoblaste n'est retrouvé, «SNC-2» si moins de 5 leukocytes par uL incluant des lymphoblastes sont retrouvés, ou «SNC-3» si 5 ou plus de 5 leukocytes par uL incluant des lymphoblastes sont retrouvés ([38] p. 561). Pour les protocoles de Boston 85-01, 87-01 et 91-01, seul le stade SNC-3 était considéré comme un critère de risque élevé, tandis que pour les protocoles subséquents, les stades SNC-2 et SNC-3 étaient tout deux associés à un risque élevé [76]. Pour appartenir au groupe RS, les patients doivent répondre à *tous* les critères correspondants; présenter un seul des facteurs pronostic des catégories HR et VHR est suffisant pour être catégorisé comme tel.

En rétrospective, les découvertes principales découlant des études des protocoles de Boston sont probablement : 1) en termes de survie sans événement (EFS) et de survie globale (OS), les protocoles 91-01 et subséquents sont plus efficaces que les protocoles 81-01, 85-01 et 87-01; 2) l'ajout de dexrazoxane pour prévenir la cardiotoxicité causée par les anthracyclines est utile sans compromettre l'EFS et l'OS; 3) chez les patients SR, la RC peut être substituée par des cycles de chimiothérapie IT, sans diminution significative de l'EFS et de l'OS [76]. Concernant les séquelles cognitives, les travaux menés par Deborah Waber et collègues supportent globalement une diminution des effets secondaires indésirables avec le raffinement des critères définissant les groupes de risques et les changements de protocoles associés. L'équipe a rapporté une sensibilité exacerbée à la neurotoxicité chez les filles et chez les patients ayant reçu de la RC [77], le rôle probable d'une synergie entre la RC et les traitements de chimiothérapie pour expliquer les déficits neuropsychologiques [78], des séquelles neurocognitives possiblement accrues chez les patients ayant reçu de la dexaméthasone plutôt que de la prednisone [79], et finalement, des séquelles neurocognitives de plus en plus atténuées avec la diminution

des doses de RC dans les protocoles plus récents de traitement de la LLA pédiatrique [80-82].

2.2.1.5 Méthotrexate

À l'instar des GC et de l'irradiation crânienne, le MTX est aussi un agent de traitement anti-cancer inclus dans les protocoles de Boston soupçonné de causer des effets secondaires néfastes au niveau neurologique [83, 84] et neuropsychologique chez les patients pédiatriques atteints de cancer [8, 67, 68, 77, 85-91]. Des études chez les animaux corroborent ces évidences [92].

Le MTX inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR), diminuant la quantité de folate disponible. Le folate est une coenzyme de la thymidilate synthase (TS), dont le rôle est essentiel pour la synthèse des pyrimidines. La pénétration du MTX dans les cellules tumorales entraîne leur destruction par l'inhibition de la synthèse d'ADN, l'accumulation cytotoxique de deoxyuridylate (dUMP), ainsi que par la dérégulation des activités cellulaires impliquant de la méthylation ([93] pp. 91-124). La FIGURE 9 illustre les principales voies d'action du MTX. Ces changements d'activités induiraient aussi une augmentation des niveaux d'homocystéine (Hcy), mécanisme qui pourrait être à l'origine des manifestations de neurotoxicité observées chez des patients pédiatriques soignés pour LLA [91].

À court terme, les principaux effets secondaires du MTX en administration systémique sont la myélosuppression et des mucosites affectant les organes du système digestif. Le MTX peut aussi être administré par voie IT dans le cadre des traitements de prophylaxie méningée. Il y a alors risque d'inflammation de l'arachnoïde à court terme, se manifestant sous la forme de maux de tête, de rigidité nucale, de vomissements et de fièvre. À plus long terme, soit des mois, voire des années post-administration, des encéphalopathies démyélinisantes peuvent survenir. Dans tous les cas, l'étiologie de la neurotoxicité induite par le MTX n'est pas encore complètement élucidée ([93] pp. 91-124).

TABLEAU 6. Classification des groupes pronostiques – Protocoles de Boston ¹⁴

Facteur	Risque standard	Risque élevé	Risque très élevé
Compte leucocytaire au diagnostic	(81-01, 85-01, 87-01, 91-01) < 20 000/uL (95-01, 2000-01) < 50 000/uL	(85-01, 87-01) 20 000 à < 100 000/uL (91-01) ≥ 20 000/uL (95-01, 2000-01) ≥ 50 000/uL	(85-01, 87-01) ≥ 100 000/uL
Âge au diagnostic	(81-01, 85-01, 87-01, 91-01) 2 à < 9 ans (95-01, 2000-01) 1 à < 10 ans	(85-01, 87-01, 91-01) ≥ 9 ans (95-01, 2000-01) ≥ 10 ans	(tous protocoles, sauf 81-01) < 12 mois
Chromosome de Philadelphie (t(9,22))	Absent		Présent
Sous-type immunologique	B		T
Invasion du SNC	Absente	- (81-01) SNC-2 ou SNC-3 - (85-01, 87-01) SNC-3 - (91-01, 95-01, 2000-01) SNC-2 ou SNC-3	Présente
Masse médiastinale	Absente		Présente

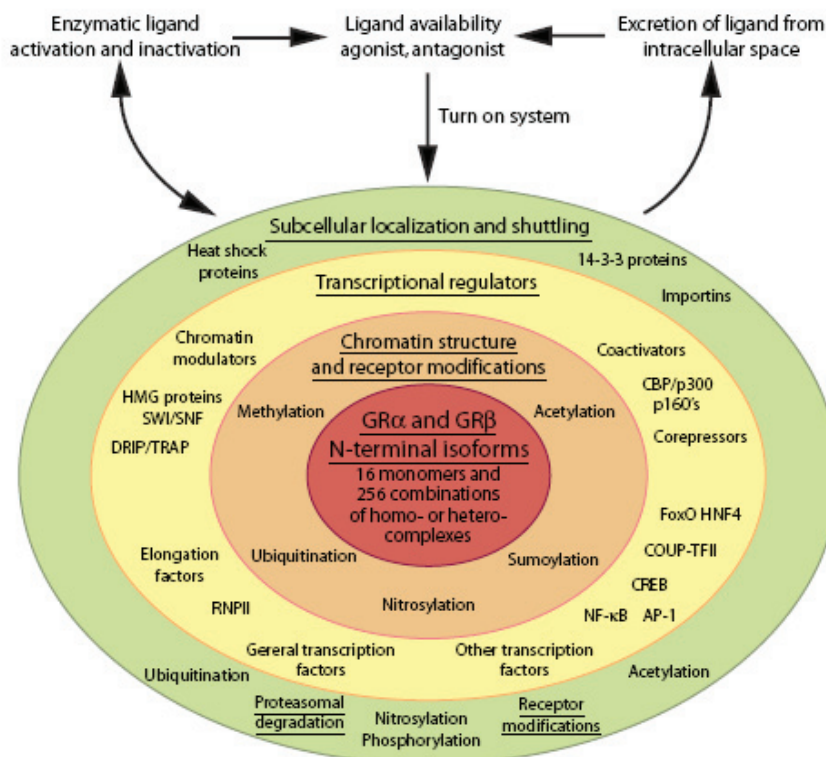
¹⁴ Librement adapté de 76. Silverman, L. B., et al., *Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)*. *Leukemia* 2010. **24**: p. 320-334., 63. Silverman, L. B., et al., *Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995)*. *Leukemia* 2000. **14**: p. 2247-2256., 62. Dalle, J.-H., et al., *Second induction in pediatric patients with recurrent acute lymphoblastic leukemia using DCFI-ALL protocols*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2005. **27**: p. 73-79. 94. Clavell, L.A., et al., *Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 1986. **315**(11): p. 657-663.

2.2.1.6 Corticothérapie

Les glucocorticoïdes (GC) ont un statut d'agent anti-cancer particulier, car ils sont aussi produits de façon endogène, et ils peuvent être administrés sous de nombreuses déclinaisons pharmacologiques. Les deux principaux GC exogènes utilisés dans les protocoles de traitement standards pour le traitement de la LLA pédiatrique, incluant les protocoles de Boston, sont la prednisone et la dexaméthasone. Le choix éclairé d'un seul de ces agents comme GC dans les différentes phases de traitement demeure un sujet controversé. Brièvement, la complexité des effets des GC sur les divers systèmes physiologiques, sur les voies moléculaires de signalisation, ainsi que le recours à différents GC dans le cadre de traitements oncologiques complexifie l'étude de ce sujet. Le type et les doses de GC administrés peuvent avoir un impact non seulement sur l'EFS et l'OS [76, 95], mais aussi sur la nature et la prévalence de nombreuses toxicités, dont des effets secondaires notables au niveau de la santé mentale [96] et des performances neuropsychologiques [79, 97].

Les mécanismes physiologiques régulant leur production endogène normale chez l'humain sont relativement bien définis. Ce n'est toutefois pas le cas des voies de signalisation moléculaires impliquant les GC exogènes, qui ne sont pas totalement élucidées. Les GC, endogènes ou exogènes, pourraient influencer l'expression de 20% du génome humain (FIGURE 5 [98]), chiffrant la vaste étendue de leur action.

FIGURE 5. Voies moléculaires de signalisation des glucocorticoïdes

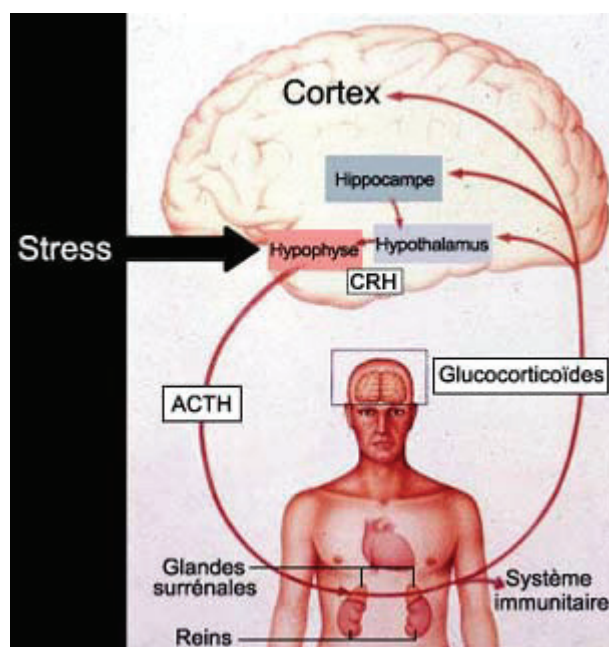


LÉGENDE : AP-1 = *activating protein-1*; CBP = *CREB-binding protein*; COUP-TFII = *Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II*; HNF4 = *hepatocyte nuclear factor 4*; CREB = *CRE-binding protein*; DRIP/TRAP = *vitamin D receptor-interacting protein/thyroid hormone receptor-associated protein*; GR = *glucocorticoid receptor*; HMG = *High mobility group*; NF- κ B = *nuclear factor kappa-B*; RNPII = *RNA polymerase II*; SWI/SNF = *Switch/Sucrose non fermentable*.

Les GC endogènes sont des hormones synthétisées par les glandes surrénales en réaction à une augmentation des niveaux d'ACTH (*adrenocorticotrop hormone*) dans le sang. Le cortisol est le principal GC endogène. La régulation des bouffées d'ACTH est mise en œuvre par l'hypophyse, soit directement, soit modulées par la sécrétion hypothalamique de CRH (*corticotropin releasing hormone*), elles-mêmes sous l'influence intégrée de signaux en provenance de l'hippocampe et de la boucle de rétroaction négative impliquant la diminution de la production de CRH causée par

l'afflux de G C dans le cerveau. Les composantes de ce système constituent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (AHHS) (FIGURE 6). Le stress produit aussi ses effets à travers ce système, en plus des variations cycliques journalières concordant avec le rythme circadien. L'hypothalamus est impliqué dans la régulation du S NA (système nerveux autonome), tandis que l'hippocampe est surtout reconnu pour son rôle dans la mémoire et l'apprentissage. Cette structure cérébrale est aussi un constituant du système limbique, impliqué dans les processus émotionnels et d'apprentissage. [65, 99]

FIGURE 6. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ¹⁵



Un seul gène de récepteur de GC (GR) a été identifié jusqu'à présent. Différents épissages de ce gène donnent naissance à des variantes séquentielles et fonctionnelles; au moins 16 isoformes ont été décrits. Les GC sécrétés traversent la membrane cellulaire et se lient aux GR présents dans le cytoplasme. Ce complexe GC/GR est ensuite transporté dans le noyau cellulaire, où: 1) des complexes GC/GR peuvent dimériser, puis se lier aux éléments de réponse au GC (GRE) disponibles pour jouer un rôle de facteur de transcription; 2) un complexe GC/GR peut s'associer

¹⁵ http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_08/a_08_m/a_08_m_dep/a_08_m_dep.html
(consulté le 31 août 2010)

avec d'autres régulateurs ou facteurs de transcription, tel que NF- κ B, et en moduler l'activité. [98]

Les effets physiologiques (TABLEAU 7) diffèrent substantiellement des effets pharmacologiques (TABLEAU 8) des GC.

TABLEAU 7. Effets physiologiques principaux des GC ¹⁶

<p><u>Effets métaboliques</u></p> <p><i>Glucides</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la glycémie Augmentation de la glyco-génolyse et de la néogluco-génèse hépatiques Diminution de la consommation périphérique de glucose par les tissus adipeux, lymphoïdes et conjonctifs <p><i>Protéines</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la dégradation protéique et diminution de la synthèse protéique dans le muscle et les tissus adipeux, lymphoïde et conjonctif : disponibilité accrue d'acides aminés pour la synthèse protéique hépatique et la néogluco-génèse <p><i>Lipides</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la mobilisation des acides gras libres à partir des triglycérides <p><u>Effets circulatoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation du débit cardiaque Augmentation de la sensibilité aux effets vasopresseurs des catécholamines Rétention sodique par les reins <p><u>Effets immunitaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoires Immunosuppresseurs <p><u>Effets musculo-squelettiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la capacité de travail
--

¹⁶ Reproduction et adaptation libre d'une traduction, par Aurélie Chapdelaine, d'un tableau tiré de 100. Chabner, B.A. and D.L. Longo, *Cancer chemotherapy & biotherapy - Principles and practice - 3th edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1140 pages. 2001.*

TABLEAU 8. Effets pharmacologiques principaux des GC ¹⁷Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs

- Diminution de la perméabilité vasculaire
- Diminution de la diapédèse, de la chimiotaxie et de la phagocytose des leucocytes polymorphonucléaires
- Diminution de la ré-accumulation et de la libération d'histamine par les mastocytes
- Diminution de la formation d'anticorps
- Diminution de la masse de lymphocytes et de l'altération de l'hypersensibilité retardée
- Diminution de la résistance aux infections
- Diminution de la concentration des récepteurs Fc
- Diminution de la réponse aux cellules T mitogènes
- Diminution de la synthèse de lymphokines

Effets sur les tissus conjonctifs

- Diminution de la formation de collagène
- Diminution de la formation de mucopolysaccharides
- Altération de la formation de tissu de granulation et de la guérison des plaies
- Ostéoporose

Effets musculo-squelettiques

- Faiblesse musculaire proximale (myopathie stéroïdienne)

Effets sur le système nerveux central

- Euphorie, instabilité de l'humeur, psychose
- Insomnie

Effets oculaires

- Cataractes sous-capsulaires postérieures

Effets développementaux

- Induction de surfactant, de myéline, de protéines rétiniennes, de protéines pancréatiques et mammaires
- Inhibition de la croissance squelettique

Effets divers

- Diminution de l'absorption intestinale de calcium

¹⁷ Reproduction d'une traduction, par Aurélie Chapdelaine, d'un tableau tiré de 100. Ibid.

En oncologie pédiatrique, les GC exogènes sont utilisés pour leurs effets cytotoxiques sur les cellules du système immunitaire. Ils sont aussi utilisés de façon moins formelle pour leurs propriétés antiémétiques. ([100] pp. 85-92)

En ce qui a trait aux effets secondaires connus des GC sur le système nerveux, leur caractérisation demeure sommaire. Les manifestations les plus communes sont :

- euphorie, instabilité émotionnelle, psychose, insomnie [100]
- dépression, anxiété, idéations suicidaires, comportements compulsifs, delirium, changements d'humeur, changements de l'affect [96]
- altération de l'humeur, troubles du sommeil, dépression, manie, psychose, état affectif trouble [101]
- changements de personnalité, instabilité émotionnelle, humeur instable, changements comportementaux, anxiété, dépression [102]

Les signes, observations anecdotiques, symptômes, syndromes et maladies se côtoient souvent sans distinction dans les études citées. Des évidences supportent des liens entre la modulation (pharmacologique ou induite par stress) des niveaux de GC et des atteintes structurelles [103] ou fonctionnelles [104] de l'AHHS. S'il est donc généralement admis que l'administration de GC peut avoir des répercussions au niveau psychologique et psychiatrique, une évaluation critique des évidences s'avère ardue en raison de la diversité des problèmes utilisés comme critère. Des exceptions se profilent toutefois pour la dépression et la réponse physiologique au stress (*hyper- ou hyposensibilité de l'AHHS*).

L'environnement peut affecter le développement des enfants et leur réactivité au stress [105]. Le stress peut avoir des effets positifs ou délétères sur l'homéostasie, dépendamment de son intensité et de sa durée [106]. Ces évidences sont d'intérêt particulier dans le milieu de l'oncologie pédiatrique, étant donné les doses importantes de GC que reçoivent les patients, et en raison du stress accompagnant le diagnostic reçu. Les quantités exprimées et les isoformes de récepteurs pour les GC peuvent varier d'un individu à l'autre [107, 108] et ces spécificités ont par ailleurs été liées à différentes issues dans le traitement de la LLA [109]. En somme, le stress perçu, l'altération de la réponse de stress due à la prise de GC et la capacité naturelle à

répondre aux GC en fonction de spécificités génétiques, ainsi que les doses et formes de GC administrés constituent autant de facteurs distincts pouvant moduler les réactions physiologiques et biochimiques précurseurs d'effets secondaires.

2.2.2 Radiothérapie

L'infiltration de cellules malignes dans le SNC est fréquente dans les cas de leucémies pédiatriques; toutefois, la majorité des médicaments anti-cancer administrés per os et par IV ne parviennent pas à pénétrer la barrière hémato-encéphalique. Le recours à l'irradiation du SNC, puis aux injections IT de chimiothérapie, est central à l'augmentation marquée des taux de survie dans cette population. Ces deux modes de prophylaxie méningée sont toujours d'utilisation courante. Toutefois, la XRT tend à être réservée uniquement aux cas les plus à risque de rechute étant donné le haut risque de neurotoxicité associé.

2.2.2.1 Mécanisme d'action général de la radiothérapie

Des rayons, habituellement X ou gamma, causent l'ionisation des atomes des cellules atteintes. L'ionisation génère ensuite des cassures doubles dans les brins d'ADN, et entraîne une production massive de radicaux libres. Le résultat final recherché est la modification dé létère de pratiquement toutes les composantes cellulaires (ADN, ARN, protéines, membranes, et c.) pour entraîner une cytotoxicité fatale dans les cellules tumorales. ([110] pp. 37-61)

2.2.2.2 Types de radiothérapie

La XRT peut être administrée de façon interne ou externe. Respectivement, cela implique une source radioactive placée à l'intérieur du corps près de la tumeur à éliminer, ou un faisceau de rayons positionné à l'extérieur du corps du patient et ciblant les cellules malignes. Dans le traitement de la LLA pédiatrique, la prophylaxie méningée sous forme de XRT se fait uniquement par administration externe¹⁸.

¹⁸ Basé sur les informations disponibles à <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page4> et pages connexes. (Pages consultées le 21 octobre 2010)

Le traitement de XRT varie principalement selon la quantité de rayonnement administrée, et l'horaire des sessions de traitement. L'unité internationale de mesure couramment utilisée est le Gray (Gy), qui donne une mesure de l'ampleur de la dose de radiation absorbée; 1 Gy équivaut à un joule/kg ([110] p. 37). Les dommages aux cellules tumorales, et donc l'efficacité thérapeutique de cette méthode, sont positivement corrélés avec les doses administrées. Le même principe s'applique toutefois pour les cellules saines qui se trouvent dans les zones irradiées. En oncologie pédiatrique, les doses totales varient d'un type de tumeur à un autre : elles peuvent dépasser les 50 Gy dans des cas de rhabdomyosarcomes ou de médulloblastomes. En comparaison, les doses usuelles totales pour la prophylaxie méningée dans les cas de LLA sont d'environ 12 à 18 Gy pour les protocoles actuels ([38] p. 425).

En raison de la fenêtre thérapeutique étroite de la XRT, des protocoles d'administration ont été développés dès les années 1920 en France, suite au constat que des séances moins intensives, mais répétées, d'exposition pouvaient mener à une cytotoxicité considérable des cellules malignes, tout en diminuant de façon notable les dommages aux tissus sains. Cette méthode se nomme XRT fractionnée ([110] p. 37). Elle se décline en quatre types généraux d'horaire ([38] p. 424) :

- *XRT avec fractions conventionnelles*. 1 fraction par jour, 5 jours par semaine, 1,5-2,0 Gy/fraction.
- *XRT hyperfractionnée*. 2 fractions par jour. La dose cumulative est augmentée, et la dose/fraction diminuée.
- *XRT accélérée*. La dose/fraction est inchangée, mais les jours «de repos» sont éliminés.
- *XRT accélérée et hyperfractionnée*.

Il n'existe toujours pas de méthode permettant une atteinte exclusive des cellules tumorales. Des avancées informatiques et technologiques récentes permettent toutefois une irradiation de plus en plus ciblée des tumeurs solides de forme irrégulière, au profit de la conservation des tissus sains avoisinants. Cette façon de réduire la toxicité et les effets secondaires demeure inutile pour les cas de prophylaxie

méningée, les cellules leucémiques pouvant se loger dans tous les endroits du SNC où circule le liquide céphalo-rachidien.

2.2.2.3 Effets secondaires de la radiothérapie

À court et moyen terme un des principaux effets secondaires de la XRT est un «syndrome de somnolence», caractérisé par une fatigue exacerbée et des signes de détérioration neurologique [111]. Parmi les autres effets, il faut noter l'alopecie, des mucosites, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales. Des effets liés à une augmentation de la pression intracrânienne peuvent aussi survenir [112]. Il importe toutefois de préciser que les effets secondaires ressentis par le patient dépendent du site irradié; à titre d'exemple, des douleurs abdominales et des diarrhées ne sont pas attendues chez un patient pour qui la radiothérapie ciblerait uniquement l'encéphale.

Les effets typiques à long terme sont résumés dans le TABLEAU 9. En ce qui a trait spécifiquement au traitement des cancers pédiatriques, les évidences supportant la XRT comme facteur de risque significatif associé à divers problèmes de santé [11, 88, 112-115], en particulier dans l'apparition de problèmes neurologiques et/ou neuropsychologiques [8, 82, 88, 90, 111, 116-124], sont nombreuses. La neurotoxicité associée à l'exposition aux radiations serait néanmoins limitée dans les protocoles plus récents utilisant des doses moindres (≤ 18 Gy) [80].

2.2.2.4 Radiothérapie dans les protocoles de Boston

L'assignation à recevoir de la prophylaxie méningée sous forme de XRT dans les protocoles de Boston est réservée aux patients les plus à risque de rechute depuis le protocole 87-01 [80] (consulter le TABLEAU 6). Les doses cumulatives de radiation ont été diminuées considérablement au fil des différents protocoles, passant d'un maximum possible de 28 Gy pour les patients HR dans le protocole 81-01, à 12 Gy pour les patients HR SNC – dans le protocole 2001-01 (consulter le TABLEAU 5). Les risques et bénéfices liés à l'administration de XRT hyperfractionnée à ceux de la XRT par fractions conventionnelles ont aussi été comparés; les résultats n'ont pas été

concluants et ont mené à la recommandation de ne pas utiliser l'hyperfractionnement dans les protocoles subséquents [81].

TABLEAU 9. Principaux effets secondaires à long terme de la radiothérapie¹⁹

SNC	Léthargie, déficits cognitifs, démence, convulsions fatales, dysfonction de la glande pituitaire, at teinte de la moelle épinière et des nerfs périphériques pouvant respectivement causer des myélopathies et des neuropathies.
Yeux	Cataractes, rétinopathies, sécheresse oculaire.
GI	Sténoses, obstructions, perforations, saignements, diarrhées, malabsorption.
Foie	Maladies véno-occlusives, hépatite, ascites, insuffisance hépatique.
GU	Cystite hémorragique, uropathie obstructive, spasmes de la vessie, diminution des capacités de la vessie. Chez les patients de genre féminin : ménopause prématurée, infertilité, sténose et sécheresse vaginale, fistules, lymphoedème, télangiectasies, saignements. Chez les patients de genre masculin : infertilité, impuissance, diminution du volume éjaculatoire, télangiectasies, saignements.
Reins	Hypertension, insuffisance et dysfonction rénales.
Cœur	Péricardite, cardiomyopathies, problèmes impliquant les valves cardiaques, arythmies, maladies coronariennes, infarctus du myocarde.
Tête/cou	Xérostomie, nécrose du larynx, hypothyroïdisme, ostéoradionécrose.
Autres	Alopécie (temporaire et/ou permanente), fibrose, problèmes de motilité, contractures, problèmes de croissance, ostéoporose, télangiectasies, lymphoedème, dysmorphies.

¹⁹ Traduit et librement adapté d'un tableau tiré de 110. Peedell, C., *Concise Clinical Oncology*. Elsevier Butterworth Heinemann, Toronto, 476 pages. 2005. (p. 60)

2.2.2.5 Utilisation actuelle de la radiothérapie en oncologie pédiatrique

Si la XRT fait toujours partie de l'arsenal de traitement pour plusieurs types de cancers pédiatriques, le recours à la RC spécifiquement comme agent de prophylaxie méningée dans le traitement de la LLA est fortement débattu. Des évidences récentes suggèrent que l'administration de chimiothérapie IT pourrait remplacer de façon efficace la RC, tous facteurs pronostiques confondus [125, 126]. Cette idée avait déjà été proposée au début des années 1990 [127]. Ces conclusions sont toutefois questionnées [126]. Des études prospectives seront nécessaires pour obtenir des évidences sans équivoque, notamment en regard de la comparaison des risques d'effets à long-terme au niveau neuropsychologique [82, 90], la chimiothérapie IT ayant elle aussi été associée à des risques de neurotoxicité.

2.2.3 Rechute et greffe

Devant l'impossibilité d'induire une première rémission (2-3% des cas), en face d'une rechute pendant les phases de consolidation/maintien (5% des cas), ou post-traitements (15% des cas) une stratégie courante est de recourir à une greffe (*communication personnelle de Caroline Laverdière*). Les traitements supplémentaires nécessités par une rechute s'avèrent un défi additionnel au niveau psycho-social chez les patients [128-131], mais aussi chez les membres de leur famille [132, 133]. Il importe par ailleurs de souligner qu'une rechute constitue un facteur de risque additionnel pour la survenue d'atteintes neurologiques chez les patients pédiatriques atteints de LLA [134].

La non-réponse thérapeutique, ou *résistance* aux traitements, demeure la principale cause de décès chez les patients atteints de LLA [135]. Des spécificités génétiques modulant les effets pharmacologiques et toxicologiques des agents anticancer utilisés constitueraient un important facteur explicatif [40, 136, 137]. Des différences dans l'observance des traitements [23], mais aussi dans les pathologies (traitées selon des protocoles indistincts, à la lumière des connaissances actuelles) [138, 139], constituent d'autres causes potentielles. Des différences dans les protocoles de traitement (médicaments, doses, définitions, séquences) utilisés par les consortiums de recherche clinique pourraient aussi expliquer des divergences

observées dans les taux de rechute [140, 141]. Nonobstant leur cause, les rechutes peuvent être lourdes de conséquences en terme de toxicité, puisqu'elles commandent des doses additionnelles de chimiothérapie pour induire à nouveau une rémission. En cas de greffe, le patient doit de plus recevoir de la chimiothérapie additionnelle et/ou des doses de XRT pancorporelle, dans le cadre du conditionnement pré-greffe. Il existe par ailleurs des études supportant une neurotoxicité exacerbée par les traitements de conditionnement associés à une greffe [142]. Il serait imprudent d'attribuer la présence de séquelles à la neurotoxicité causée par une portion spécifique des traitements anti-cancer chez les patients avec complications. Les effets toxiques à long terme d'une greffe chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie autre que le cancer sont toutefois bien documentés et supposent effectivement des risques additionnels [143].

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la plus courante dans cette population; les greffes allogéniques (apparentées ou non) sont les plus fréquentes, les greffes autologues n'étant plus pratiquées dans les cas de LLA pédiatrique. Pour les enfants de petite taille, le recours à une greffe de cellules souches de sang de cordon (GSC) est une autre possibilité. Le type de greffe pourrait avoir un impact sur les difficultés psychosociales subséquentes. Des études ont notamment rapporté une tendance supportant de sé différences dans les scores de qualité de vie post-greffe selon la provenance (apparentée ou non) du greffon reçu [131, 132]. À l'inverse, l'environnement familial ne jouerait pas de rôle significatif sur les chances de survie post-greffe de moelle osseuse [144].

2.2.4 Pharmacogénétique

Actuellement, les doses de médicaments anti-cancer sont administrées principalement en fonction du poids et/ou de la surface corporelle du patient. Les effets thérapeutiques et les toxicités observés varient de façon significative, notamment en raison de spécificités individuelles génétiques. La pharmacogénétique est la discipline qui étudie l'administration de médicaments en fonction de variantes génétiques identifiées chez un patient, dans le but d'optimiser le ratio effets thérapeutiques/toxicité associé.

2.2.4.1 Concept et définitions

D'un individu à l'autre, la séquence de nucléotides définissant un gène (les régions *codantes*) et ses régions régulatrices sont très similaires, mais peuvent diverger légèrement en des positions précises (loci) : ces séquences sont dites polymorphiques et chaque possibilité correspond à un allèle. L'allèle le plus fréquent dans une population est l'allèle majeur (parfois appelé *sauvage* ou *commun*), et les autres sont les allèles mineurs. Chaque individu possède deux copies de chaque gène, incluant les loci polymorphiques. Pour un variant génétique donné, il est donc possible de trouver deux copies d'un même allèle (homozygotie) ou de s allèles différents (hétérozygotie). Un polymorphisme peut prendre la forme d'une insertion, d'une délétion, d'une duplication ou de multiples copies répétées de nucléotides. Un nucléotide peut aussi en remplacer un autre – il s'agit alors d'un polymorphisme à un nucléotide (SNP). Certains allèles de polymorphismes distincts, situés dans la même région chromosomique, peuvent se retrouver plus fréquemment chez les mêmes individus que ne le laisserait supposer une allocation au hasard : il y a alors déséquilibre de liaison. Un haplotype est une combinaison spécifique d'allèles donnés, aussi dans la même région chromosomique. [145]

L'ADN contient le code génétique qui est transcrit en ARN, puis traduit en protéines. Ces dernières assurent le maintien et la régulation de l'activité cellulaire. Étant donné la nature redondante des codons d'ADN, des variantes dans l'ADN n'entraînent pas des modifications inexorables au niveau des protéines produites. Un polymorphisme dans un gène donné sera habituellement d'intérêt s'il cause un changement dans la suite d'acides aminés composant la protéine associée (un polymorphisme *non-synonyme*), et qu'il altère la régulation de l'expression ou la fonction du gène en question. Il importe aussi de préciser que les polymorphismes sont distincts des mutations (consulter TABLEAU 10). [145]

TABLEAU 10. Distinction entre polymorphismes et mutations ²⁰

Caractéristique	Polymorphismes	Mutations
Effet fonctionnel	Pas nécessairement	Habituellement
Associé à une pathologie ou une dysfonction	Pas nécessairement	Habituellement
Sauf exceptions, présence dans toutes les cellules du corps	Oui; les variants sont transmis de façon héréditaire	Non; peuvent être seulement dans les cellules tumorales, et d'origine spontanée
Fréquence populationnelle	> 1 %	Rare; habituellement < 1% de la population

2.2.4.2 Utilisations actuelles

Les premières expériences de pharmacogénétique remontent aux années 1950; les évidences disponibles à ce moment faisaient état de l'apparition d'effets secondaires marqués, à très court terme, uniquement chez des sous-groupes de patients ([146] p. 67). De façon plus contemporaine, même si la réduction de la toxicité demeure un enjeu majeur, l'identification des patients qui vont répondre à une médication donnée est devenue un enjeu principal. Des estimations récentes suggèrent que des effets thérapeutiques seraient notés chez seulement 60% des patients ([146] p. 1). Cela étant, et en considérant que tous ceux qui reçoivent le médicament sont théoriquement à risque de développer des effets secondaires, la nécessité de mieux cibler les patients s'impose.

²⁰ Librement adapté de 146. Hall, I.P. and M. Pirmohamed, *Pharmacogenetics*, Taylor & Francis, New York, 324 pages. 2006. (p. 129), 145. Attia, J., et al., *How to use an article about genetic association - A - Background concepts*. Journal of the American Medical Association, 2009. **301**(1): p. 74-81.

L'utilisation des données génétiques à titre d'éléments décisionnels déterminants pour l'administration ou non d'un médicament demeure anecdotique pour le moment [147]. La mise en place de stratégies préventives basées sur les évidences que certains polymorphismes constituent un facteur de risque pour l'apparition ou l'évolution d'une maladie donnée est d'usage plus courant [148].

2.2.4.3 Polymorphismes d'intérêt

La LLA pédiatrique est un paradigme de recherche en pharmacogénétique [149]. La plupart des études sont le résultat d'approches par gènes candidats et s'intéressent principalement aux indicateurs associés à la survie (survie, EFS, risque de rechute, etc.), ainsi qu'aux effets pharmacologiques et toxicologiques à court et moyen termes. Plus rarement, les études s'intéressant aux polymorphismes sont utilisées pour tenter d'identifier des sous-groupes à risque de développer des maladies ou déficits à long-terme, tel que l'obésité [150], ou les insuffisances cardiaques [151].

Quelques études de dépistage génomique ont été conduites; elles ont permis d'identifier des polymorphismes associés à la sensibilité de médicaments anti-cancer spécifiques, tel que l'Asp [152]. Une large quantité de SNP investigués (292 200 tag-SNPs - [153]) n'est toutefois pas toujours garant de la découverte de nouvelles cibles.

Les cibles potentielles pour induire la cytotoxicité dans les cellules malignes sont multiples : les gènes impliqués dans la biodisponibilité, l'accès intracellulaire, l'activation et le métabolisme des médicaments, la rétention intracellulaire, l'interaction avec les cibles cellulaires, le signal et le seuil d'activation de l'apoptose ou la nécrose, constituent autant de candidats pour la recherche de cibles polymorphiques [135]. Par ricochet, ces polymorphismes influençant les effets pharmacologiques peuvent aussi être impliqués dans la variabilité des effets toxicologiques observés, par les mêmes mécanismes, mais en affectant les cellules saines plutôt que les cellules malignes. Les principaux polymorphismes étudiés en lien avec la LLA pédiatrique, avec un intérêt particulier pour ceux pouvant affecter le métabolisme des agents neurotoxiques (i.e. MTX et GC), sont présentés au TABLEAU 11. Il est à noter que dans ce tableau, l'indication «polymorphisme fonctionnel» ne réfère pas à un changement de nucléotide se traduisant par un changement d'acide aminé lors de la transcription tel que décrit

précédemment, mais plutôt au fait qu'une différence quantifiée a été observée pour le polymorphisme en question, le plus souvent une altération de l'expression du gène *in vitro*.

Étant donné leur implication dans la régulation des niveaux d'Hcy, les variants de gènes régulant le métabolisme du folate sont d'intérêt pour étudier les effets secondaires neurotoxiques chez les patients recevant du MTX. Les polymorphismes des gènes *cystathionine bet a-synthase* (CBS), *dihydrofolate reductase* (DHFR), *methylenetetrahydrofolate reductase dehydrogenase 1* (MTHFD1), *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR), *methionine synthase* (MTR), *methionine synthase reductase* (MTRR), *nitric oxide synthase 3* (NOS3), *reduced folate carrier* (RFC) et *thymidylate synthase* (TS) sont de ce nombre. Les GC sont quant à eux nécessaires pour l'élimination des cellules malignes dans la LLA pédiatrique, mais leurs effets sur la santé mentale sont aussi reconnus. Les gènes *Bcl-2 associated X protein* (Bax), *Bcl-2 interacting protein* (Bim), récepteur de glucocorticoïdes (GR) et *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) étant directement impliqués dans la cascade de signalisation induite par les GC, les polymorphismes y étant associés sont doublement pertinents pour l'étude des effets secondaires dans la population d'intérêt, en particulier les séquelles affectant la santé mentale. Les membres de la famille des GST et des CYP sont des candidats intéressants à ce titre, puisqu'ils régularisent le métabolisme des GC. Contrôlant l'entrée de plusieurs agents de chimiothérapie dans le SNC, les polymorphismes des gènes ABC sont aussi d'intérêt. Plusieurs autres polymorphismes ont été identifiés comme modulateurs des effets thérapeutiques et/ou toxiques des traitements de la LLA pédiatrique autres que le MTX ou les GC; ces polymorphismes constituent un groupe de candidats supplémentaires à considérer dans les études sur les séquelles à long-terme, puisqu'ils pourraient aussi possiblement réguler les effets des traitements sur les tissus sains.

TABLEAU 11. Polymorphismes d'intérêt dans la LLA pédiatrique

Gène	Principale raison thérapeutique d'intérêt	Polymorphisme	Association avec l'allèle mineur – Effets principaux seulement	
			Chez patients pédiatriques avec LLA	Chez autres patients
Bax	GC	T-1962G	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154] ↓ Risque d'obésité [154]	
		A-1836T	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	---
		A1076G	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	
Bim	GC	T-1928G	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	
		T-1894C	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	
		C298T	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154] ↑ Risque de décès [154]	---
		A2251T	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	
		G2252T	Pas d'association avec ↑ ou ↓ EFS [154]	
			---	Polymorphisme fonctionnel [155] Sous-représenté chez les enfants ayant un QI élevé [156]
CBS	MTX	844 Ins 68		
CCND1	MTX	A870G	↑ Toxicité hématologique [157] ↑ Toxicité hépatique [157] ↑ EFS [158]	---
CCR5	---	A246G	↓ Risque de MRD défavorable [159]	---
DHFR	MTX	G308A	↓ EFS (surtout : effet haplotypique) [160]	---
GRIA1	Asp	(G→A)	↑ Risque d'hypersensibilité à l'Asp [152]	---

		<p>A-627G</p>	<p>↑ EFS [161] ↑ Diabète cortico-induit [162] ↑ Mucites [162]</p>	<p>---</p>	<p>↓ Cortisol post-test de stress psychosocial [163] ↑ Cortisol post-test de suppression à la dexta [164] Polymorphisme fonctionnel [165] ↑ Expression de l'isoforme GR-A, moins sensible aux GC [165] ↑ Risque de dépression [166] ↓ Risque de démence et de lésions à la matière cérébrale blanche [167]</p>
	<p>GR</p>	<p>A1220G (N363S)</p>	<p>---</p>	<p>↑ Sensibilité aux GC [168] ↑ Cortisol post-test de stress psychosocial [104]</p>	<p>↓ ou ↑ Sensibilité aux GC, selon les tissus [169, 170] ↑ Sensibilité aux GC [171] ↑ Risque de dépression [166] ↑ ACTH post-test de suppression à la dexta/CRH [172] ↓ Cortisol post-test de stress psychosocial [104] ↑ Risque de faible réponse à un traitement antidépresseur [172] ↑ ACTH et cortisol post-test de stress psychosocial chez les femmes et le contraire chez les hommes [173]</p>
	<p>GC</p>	<p>C646G (<i>Bcl-1</i> RFLP)</p>	<p>↓ EFS [161] ↑ Risque de décès [109]</p>	<p>---</p>	<p>↓ Risque de souffrir de bipolarité [174] ↑ ACTH et cortisol post-test de stress psychosocial chez les hommes [173]</p>
	<p>GR</p>	<p>A3669G (9β)</p>	<p>↓ EFS [161]</p>	<p>---</p>	<p>↓ Risque de souffrir de bipolarité [174] ↑ ACTH et cortisol post-test de stress psychosocial chez les hommes [173]</p>

GST-M1	MTX	+/null	↓ Hépatotoxicité [175] ↓ Risque de rechute [176]	↑ Risque de 2 ^e cancer chez les survivants de HD pédiatrique ²¹ [177]
GST-P1	MTX	Val105	↓ Risque de rechute [176]	
GST-T1	MTX	+/null	↑ Réponse thérapeutique à la prednisonne [178] ↓ Risque de rechute [178] [176]	---
MRP4	MTX, 6-MP	T-1393C	↑ EFS [136] ↓ Niveau de MTX plasmatique [136]	Polymorphisme fonctionnel [136] ↓ EFS LLA adulte [179]
		A934C	↓ EFS [136] ↑ Risque de thrombocytopenie [136]	↑ EFS LLA adulte [179]
MTHFD1	MTX	G:1958A	↓ EFS [180]	---
MTHFR	MTX	C677T	↑ Risque de rechute [181, 182] ↑ Risque de décès [183] ↑ Toxicité associée au MTX [181, 184-186] Pas de différence trouvée par rapport à la toxicité associée au MTX [83] ↑ Toxicité associée au 6-MP [184] ↓ Toxicité hématologique [157] ↓ Toxicité hépatique [157] ↓ Taux de MTHFR sérique [187] ↑ Niveau de MTX sérique [175, 188] ↑ Risque de symptômes d'inattention associés au TDAH [189] Neurotoxicité (étude de cas) [190, 191] Pas de différence trouvée par rapport aux niveaux d'Hcy [83]	Polymorphisme fonctionnel [192] ↓ Activité enzymatique [192] ↑ Hcy plasmatique [192]
			A1298C	↑ Niveau de MTX sérique [188] ↑ Toxicité associée au MTX [188] ↑ Risque de symptômes d'inattention associés au TDAH [189]

²¹ Risque accru de façon importante dans les organes exposés à la XRT

MTRR	MTX	A66G	---	Polymorphisme fonctionnel [194] ↑ Risque de défaut du tube neural [194] ↓ Hcy plasmatique [195]
NOS3	MTX	T-786C	↓ Risque de problèmes externalisés (<i>Marcoux et al, soumis</i>)	Polymorphisme fonctionnel [196, 197] ↓ Expression d'ARNm NOS3 [197] ↓ Risque de suicide [198]
NOS3	MTX	G894T	Risque de déficit neurocognitif (QI) [91]	Polymorphisme fonctionnel [199, 200] ↓ Production de NO [199, 201] ↓ Risque de suicide [198] ↑ Hcy plasmatique [202]
NQO1	---	C609T	↓ EFS [203] ↓ Réponse à la thérapie d'induction [203]	---
RFC	MTX	G80A	↑ EFS [204] ↑ Toxicité associée au 6-MP [184] Pas de différence trouvée par rapport à la toxicité associée au MTX [83, 205] Pas de différence trouvée par rapport aux niveaux de MTX [205] ↑ Hépatotoxicité [175] ↓ Hépatotoxicité [206] ↑ Toxicité hématologique [206] ↓ Vomissements post-MTX [207] ↓ Risque de rechute [206] Pas de différence trouvée par rapport au risque de rechute [205] Pas de différence trouvée par rapport aux niveaux d'Hcy [83]	---
TS	MTX	2R3R	↓ EFS [203]	---

La pathologie à l'origine de l'administration des GC et ses effets sur le patient ne sont peut-être pas suffisamment pris en compte dans leur rôle de médiateur potentiel de l'association observée entre les médicaments et l'apparition de troubles de l'humeur et du comportement [96]. Là encore, il apparaît nécessaire de considérer le patient de façon holistique, pour optimiser la réelle compréhension du processus observé en un moment précis.

2.3 Prise en charge psychosociale

2.3.1 Définition du concept d'adaptation

L'adaptation est «l'aptitude d'un individu à modifier sa structure ou son comportement pour répondre harmonieusement à des situations nouvelles» ([208] p. 28). Malgré l'augmentation marquée des taux de survie, les cancers pédiatriques demeurent une maladie mortelle dans une proportion significative des cas. Le diagnostic, ainsi que la période d'hospitalisation et les traitements qui suivent, sont éprouvants. Cette expérience constitue une période de stress intense et durable pour le patient, mais aussi pour les membres de sa famille. Le stress est à la fois un état mental par rapport à une perception, réelle ou non, de menace, ainsi que la réaction physiologique subséquente à cette perception. Ses effets peuvent se répercuter sur le comportement et la cognition; ils sont modulés par des éléments environnementaux, mais aussi par des déterminants génétiques [209]. Un diagnostic de leucémie pédiatrique et l'expérience de stress qui l'accompagne constituent donc, pour le patient et son entourage, un cadre contraignant, brutal et inattendu au quel les individus réussiront bien ou moins bien à s'adapter, selon de multiples facteurs.

Les travaux de Thomas M. Achenbach ont permis d'identifier de façon empirique les principaux signes émotionnels et comportementaux associés à des problèmes de comportement dans les populations pédiatrique [210]. Cette approche se distingue de celle de la nosologie du DSM-IV principalement par le refus de dichotomiser de façon nette les patients selon qu'ils présentent ou ne présentent pas des problèmes de comportement, ou des symptômes supposant des problèmes de comportement. La littérature sur les problèmes d'adaptation, chez les patients et les

membres de leur famille, en oncologie pédiatrique ne repose pas uniquement sur cette méthode d'évaluation, bien qu'elle ait été abondamment utilisée.

Le reste de la présente section s'intéresse donc globalement à ce qu'il conviendrait d'appeler des *indices cliniques de problèmes d'adaptation* dans la population ciblée, tels que les problèmes comportementaux, mais aussi la dépression, la réponse au stress, l'anxiété, etc., ainsi qu'aux déterminants individuels associés. Ces indices cliniques chez la famille proche du patient sont aussi revus, car les membres de l'unité familiale s'influenceraient de part et d'autre dans leurs comportements et leurs expériences en situation de stress [211].

2.3.2 Problèmes d'adaptation chez le patient

Des variations individuelles du stress perçue chez les patients pédiatriques atteints de cancer ont été démontrées en regard de différents actes médicaux spécifiques à ce type de maladie [212], de l'altération de l'image corporelle [213], et aussi des stratégies d'adaptation [214]. Le sens de l'humour des patients a aussi été proposé comme étant positivement corrélé avec la capacité d'adaptation [215]. Les études qualitatives disponibles indiquent généralement que, selon les perceptions maternelles, les difficultés d'adaptation seraient courantes chez les patients [216], et augmenteraient avec l'âge au diagnostic [217].

Utilisant les symptômes de dépression comme indice de problèmes d'adaptation, certains auteurs concluent à l'absence de différences significatives avec les normes disponibles [218, 219], et même parfois à une prévalence moindre chez les patients [220]. En ce qui concerne les données sur les facteurs de risque, les patients dont la mère souffrirait de psychopathologie seraient plus à risque de souffrir de troubles internalisés, en particulier de symptômes dépressifs [221]. L'étude des problèmes de comportement est une autre façon d'évaluer les problèmes d'adaptation; de façon générale, la prévalence des problèmes internalisés est anormalement élevée dans la période post-diagnostic, mais se normalise par la suite²².

²² Par souci de concision, le lecteur est référé à la section 5.2.3 pour une revue détaillée de la littérature sur ce sujet.

2.3.3 Problèmes d'adaptation chez les membres de la famille

La période entourant le diagnostic et le début des traitements est bouleversante et prenante sur plusieurs plans. Sans compter le stress perçu, il s'ensuit généralement une réorganisation forcée du quotidien, une perte de «normalité» [222] qui, bien que temporaire, peut affecter tous les membres de la cellule familiale.

Les études sur l'adaptation dans ces conditions se font soit à travers les perceptions d'un groupe dissocié (les patients, ou les mères, ou les pères, ou les membres de la fratrie), soit en essayant de mesurer l'impact sur la famille en tant que système social. Des évidences suggèrent que l'adaptation, un an ou plus après le diagnostic, serait satisfaisante pour la majorité des familles [223] [224]. La dynamique familiale [225], notamment des difficultés chez les frères/sœurs du patient [223], mais aussi un statut socioéconomique faible [226], peu de support [226], et des antécédents de problèmes psychologiques [226], auraient une influence importante sur le niveau global d'adaptation familiale. Pour plusieurs, cette expérience solidifierait les liens préexistants [227, 228] et l'adaptation des membres de la famille en tant que groupe serait satisfaisante à long terme dans la majorité des cas [225, 229-232].

2.3.3.1 Parents

Les parents de l'enfant affecté doivent affronter plusieurs sources de stress dès le diagnostic. Selon Forinder [133], cette série de sources de stress peut être considérée comme étant une série de *tâches adaptatives*. L'annonce du diagnostic, les décisions concernant les traitements, les problèmes financiers, les effets secondaires des traitements, les besoins psychosociaux de l'enfant malade ainsi que ceux de la fratrie, la dépendance envers l'équipe soignante, et la quantité d'information nouvelle à gérer constitueraient les principales tâches adaptatives. Leur gestion serait influencée par des facteurs «internes» (exemple : le tempérament des parents), des facteurs «externes» (exemple : différences dans les traitements fournis à l'enfant malade) et serait susceptible d'avoir un impact sur la dynamique familiale. À l'instar de la littérature sur l'adaptation chez les patients, il n'existe pas encore de modèle consensuel [233-235] et des différences dans les stratégies d'adaptation ont aussi été

proposées pour expliquer les variations interindividuelles [233, 234, 236, 237] chez les parents.

Les indices de problèmes d'adaptation à court et moyen terme (i.e. principalement pendant la période de traitement) les mieux documentés sont la dépression [218, 234, 237, 238], la qualité de vie [228], des mesures de stress [234, 235, 239, 240], d'anxiété [237, 238, 241-243] et de détresse psychologique [232, 234, 244, 245]. Ne pas partager la même langue que l'équipe soignante [246], de même que recevoir de l'information insuffisante en regard des aspects psychosociaux de la maladie de leur enfant [247] seraient des facteurs additionnels d'anxiété chez les parents. À plus long terme, une proportion significative de parents souffrirait de symptômes et/ou de syndrome de stress post-traumatique [248], et d'autres difficultés d'ordre psychiatrique [221]. Certains auteurs suggèrent une apparition rapide de ce type de problèmes suivant le diagnostic [242, 249-251]. D'importance, des facteurs médicaux (risque de rechute associé au diagnostic initial, nécessité de séances de radiothérapie, etc.) seraient associés à un risque plus élevé de problèmes d'adaptation chez les parents [250]. Des études soutiennent toutefois que les problèmes d'adaptation chez ces derniers seraient transitoires et que leur prévalence se rait comparable à celle trouvée chez des parents d'enfants bien-portants [252].

2.3.3.2 Fratrie

Un des principaux problèmes concernant les membres de la fratrie proviendrait d'une diminution marquée de l'attention reçue pendant la période de traitements ([75] p. 122-142, [253]). La plupart des parents en sont conscients, bien que possiblement dépourvus des ressources pour y palier [227]. La détention des problèmes d'adaptation chez les frères et sœurs serait plus sensible à des indicateurs sociaux et de changements dans les performances académiques, plutôt qu'à des indicateurs de problèmes comportementaux [254]. Des évidences suggèrent que ces problèmes seraient transitoires chez la fratrie [255, 256], les niveaux de problèmes de comportement révélant notamment des niveaux comparables aux normes deux ans post-diagnostic [224]. Des interventions distinctes chez la fratrie seraient probablement nécessaires, les interventions efficaces chez les patients pédiatriques ne semblant pas mener à des améliorations chez les frères et sœurs [257]. Ensemble, ces données

suggèrent des manifestations et des processus d'adaptation différents chez les patients et leur fratrie. Il importe de considérer la possibilité que la nature des sentiments éprouvés par les frères et sœurs dans une situation où un proche lutte pour sa vie pourrait exprimer leur expression [258], rendant les mesures de problèmes d'adaptation invalides à l'aide des outils psychométriques usuels.

2.4 Problèmes de santé chez les survivants

2.4.1 Grandes études de cohortes

Des études avaient déjà fourni des indices probants que des problèmes de santé chronique affligeaient la grande majorité (75%) des survivants [259]. Au tournant des années 2000, de grandes études de cohorte interrogeant l'état de santé global de milliers de patients ont renforcé les conclusions préliminaires. Ces études, américaines [9, 10] et néerlandaise [11], ont confirmé que les guéris ont, une fois adultes, de 2,5 à 3,3 fois plus de risque de souffrir de problèmes de santé que leur fratrie [9, 10], et que près de 75% d'entre eux doivent composer avec au moins un problème de santé résiduel [10, 11]. Cette situation prévaut chez les survivants à un cancer pédiatrique en général, mais aussi de façon spécifique chez les guéris de LLA pédiatrique [260].

Les données tirées de l'étude américaine *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), citées précédemment en [9], ont non seulement servi à dresser un portrait global de la situation, mais ont aussi contribué à documenter de façon approfondie la nature des problèmes de santé chez les survivants. Les résultats de cette étude s'appuient sur un questionnaire de santé exhaustif auto-administré, auquel ont répondu plus de 14 000 patients ayant reçu un diagnostic entre 1970 et 1986; l'ampleur du nombre de répondants est suffisante pour obtenir le pouvoir statistique nécessaire pour détecter des séquelles plus rares et pour contrôler l'influence de variables confondantes [261]. Des variables indépendantes pour ces patients, telles que mesurées ou estimées par des professionnels de la santé (par exemple : les doses de radiation reçues par des organes spécifiques [262]), sont aussi disponibles et contribuent à élucider le rôle des facteurs de risques investigués. Une initiative canadienne, la *Late Effects Study of the Canadian Childhood Cancer Surveillance and*

Control Program sera quant à elle valide pour tirer des conclusions qui seront résultantes du contexte canadien par rapport à des issues similaires sur la survie à long-terme.

2.4.2 Séquelles moléculaires et cellulaires

Les études d'associations entre des traitements anti-cancer chez les patients pédiatriques et des séquelles physiques subséquentes sont nombreuses. Les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de ces observations demeurent toutefois obscurs. Un parallèle entre les effets du vieillissement et les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie sur la condition cellulaire est à propos. Des données probantes suggèrent que les dommages à l'ADN sont des marqueurs valides du vieillissement normal, dans les cellules différenciées [263-265] comme dans les cellules souches [266, 267]. Les traitements de chimiothérapie et de XRT génèrent le même type de dommages dans des modèles murins [268, 269]. Une augmentation marquée des dommages à l'ADN des cellules saines chez les patients, récapitulant les observations chez les modèles murins, pourrait ainsi constituer un médiateur entre les traitements et les maladies précoces chez les survivants. Nonobstant la source des lésions à l'ADN (i.e. vieillissement, traitements anti-cancer, etc.), quatre issues guettent les cellules affectées :

- l'instabilité génomique et l'augmentation des risques d'apparition de mutations oncogéniques [270]
- la mise en marche de la machinerie cellulaire de réparation des dommages à l'ADN [271]
- l'induction de la mort cellulaire (apoptose) [272]
- l'enclenchement d'un état de sénescence cellulaire [273]

À l'exception des mécanismes de réparation, les autres possibilités pourraient être les médiateurs des dysfonctions tissulaires à l'origine de maladies, si les dommages surviennent de façon massive. L'exploration du rôle réel de ces mécanismes dans la survenue de problèmes de santé à long-terme chez les guéris est pour le moment restreinte au stade des hypothèses ([38] p. 1490-1514).

2.4.3 Séquelles physiques

La panoplie de problèmes «physiques» ou «physiologiques» documentée chez les survivants est vaste : des ouvrages entiers y sont consacrés et des algorithmes d'effets à long-terme en fonction du diagnostic initial, et donc des traitements reçus, sont maintenant disponibles pour guider les cliniciens assurant le suivi post-traitements ([274] pp. 5-16). Le TABLEAU 12 donne un bref aperçu des principaux problèmes en question. Les guéris doivent de plus composer avec un risque accru de développer un second cancer [10, 112, 275-277].

TABLEAU 12. Aperçu des problèmes de santé physique chez les survivants²³

Systèmes	Problèmes
Auditif	Perte d'audition [10, 278]
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque [10] Maladies coronariennes [10] Capacité à l'effort réduite [279] Risques accrus d'ACV [10] Cardiotoxicités diverses [275-277]
Endocrinien	Développement pubertaire altéré [131, 143, 276] Croissance altérée [114, 131, 143, 277] Surpoids/obésité [276, 277, 279, 280] Problèmes thyroïdiens [276, 277] Fertilité diminuée, infertilité [10, 113, 275, 277]
Nerveux	Volume cérébral altéré [86] Volume de la tête altéré [118] Altérations morphologiques cérébrales [278, 281] Niveau de fatigue accru [282]
Osseux	Anormalités du métabolisme osseux [283] Altération de la densité osseuse [114] Ostéoporose [131] Ostéonécrose [276] Problèmes articulaires [10]
Rénal	Insuffisance rénale [10]
Respiratoire	Toxicité pulmonaire [143]
Visuel	Cataractes [143] Perte de la vision [10] Problèmes visuo-moteurs [87, 284]

²³ Afin d'éviter le doublement, certains problèmes touchant plusieurs systèmes ont été volontairement associés à un seul. (E.g. : les problèmes visuo-moteurs auraient pu se trouver dans les catégories *Système visuel* et *Système nerveux*)

2.4.4 Séquelles psychologiques

Les études portant sur les problèmes psychologiques chez les survivants comprennent des évidences sur des altérations des performances neuropsychologiques, et sur l'incidence de maladies et de troubles précis.

Les tests neuropsychologiques sont utiles pour détecter des retards ou des troubles dans les manifestations des fonctions cérébrales. Le langage, la mémoire, l'impulsivité, l'agressivité, l'attention et la dextérité manuelle sont des exemples des comportements pouvant être analysés [285]. Les scores obtenus au test de quotient intellectuel global (QI) sont une mesure opérationnalisée du fonctionnement intellectuel global, fréquemment utilisée dans cette population, pour obtenir un indice de la sévérité des dommages causés par les traitements. Les études sur le sujet sont nombreuses et variées en termes de critères d'inclusion. Certaines études ne rapportent pas de différences avec des groupes contrôles ou les normes établies [80, 97, 286]; il est néanmoins admis que des sous-populations sont à risque de subir une diminution significative du QI [75, 116, 278, 287]. Plus spécifiquement, les habiletés arithmétiques/mathématiques/spatiales [287, 288], motrices/visuo-motrices [87, 284, 287, 288], d'attention/concentration [288], de mémorisation [287, 289] et la vitesse procédurale [288] semblent être les plus affectées. Des déficits dans les habiletés langagières [80, 288], et des performances scolaires moindres que la moyenne [290] ont aussi été rapportés. Les guéris souffriraient finalement aussi d'une plus grande incidence de troubles de l'humeur et/ou de comportement [8, 116, 224, 255, 290-292], au sens populaire du terme, bien que d'autres études rejettent ces conclusions [289, 293].

En ce qui concerne la prévalence de maladies et troubles affectant la santé mentale, il y a une augmentation des risques de dépression, ou du moins de symptômes dépressifs, chez les survivants [291]; toutefois, ces résultats sont mis en doute par d'autres études [293-295]. Une controverse similaire existe concernant les risques de souffrir du syndrome ou de symptômes de stress post-traumatique (SSPT), des chercheurs ayant conclu à des risques de SSPT plus élevés [287, 293], alors que d'autres n'ont pas observé de différences en comparaison avec la norme ou des groupes contrôles [294]. La validité et la pertinence d'utiliser les critères de

correspondance au SSPT pour ces patients et leur famille est par ailleurs questionnée [249, 293], puisque pour le SSPT et la dépression, certains des symptômes post-traitements communs (e.g. : la fatigue) se retrouvent aussi dans les listes de critères utilisés dans les questionnaires génériques de détection de maladies psychologiques/psychiatriques. Cela gonflerait artificiellement les scores chez les survivants, contribuant à une estimation erronée de la prévalence de ces maladies dans cette population. Les tendances/idéations suicidaires ont aussi été évaluées chez les guéris : les auteurs ont conclu à une hausse significative du risque [287, 293, 296]. Finalement, l'incidence accrue de stress/anxiété chronique, ou d'autres formes de détresse émotionnelle [118], a aussi été l'objet d'études, surtout dans un contexte de caractérisation des modérateurs du phénomène d'adaptation chez ces patients [287]. Sans surprise, d'autres études ne corroborent pas la présence de difficultés émotionnelles particulières chez ces patients [117].

2.4.5 Séquelles sociales

Les réseaux sociaux des guéris seraient en général moins étendus que ceux de la moyenne [297, 298], conclusions allant de pair avec des études supportant des habiletés sociales déficientes chez bon nombre de survivants [224, 290]. Les critères définissant le statut socio-économique ont aussi servi à documenter les conditions de vie globales à long terme: les survivants auraient généralement des revenus [299], une scolarité [118, 255, 297, 300, 301] et un niveau d'employabilité [299, 300] moindres que la norme, ou que les membres de leur fratrie. Finalement, des évidences supportent une tendance à avoir moins de succès dans leurs relations amoureuses (mesuré par le mariage dans les études anglo-saxonnes) [298-300], ainsi qu'à avoir moins d'enfants [300] en moyenne chez les survivants comparativement à leurs compatriotes. La prudence s'impose quant à l'interprétation brute des chiffres sur les séquelles «sociales», une association entre les difficultés sociales et les séquelles psychologiques et physiques étant probable. Par exemple, l'infertilité, dont souffrent de nombreux survivants, pourrait être un des médiateurs des indices concernant les relations amoureuses. Un raisonnement similaire pourrait aussi s'appliquer pour toutes les problématiques sociales énumérées en lien avec la fatigue chronique, une autre séquelle fréquemment rapportée chez les guéris.

2.4.6 Facteurs de risque

Dans la perspective d'un dépistage efficace, l'identification des facteurs de risque associés à une incidence plus importante des problèmes de santé constatés chez plusieurs survivants est essentielle. Pour la majorité des séquelles étudiées, les résultats mêmes de la prévalence portent toujours à discussion : il n'est donc pas surprenant que peu de facteurs de risques associés soient admis de façon consensuelle. Le jeune âge au diagnostic, le fait d'être une fille et l'exposition à la XRT sont les facteurs de risque les plus reconnus pour leur association avec un risque accru de séquelles neuropsychologiques. La fenêtre d'étude temporelle est aussi un déterminant important, mais peut difficilement être considéré comme un facteur de risque.

Âge au diagnostic [75, 80, 88, 111, 286, 302, 303]. Les changements survenant dans la physiologie neuronale au cours de l'enfance sont nombreux, rapides et ont des répercussions sur l'organisation cérébrale adulte. Il a été estimé que la densité neuronale «adulte» est atteinte vers 6 ans [285]. Les deux types de cancers pédiatriques les plus fréquents (i.e. leucémies et tumeurs cérébrales) ont en commun de nécessiter des traitements ciblant directement le SNC. Pour les tumeurs cérébrales, la nécessité de traiter le SNC est évidente. En ce qui concerne les leucémies, la nécessité de la prophylaxie méningée résulte de l'infiltration fréquente des cellules leucémiques au-delà de la barrière hémato-encéphalique, lieu physiologique peu pénétré par les traitements administrés en circulation systémique. En supposant que les neurones encore au stade développemental soient plus sensibles que des neurones matures, des traitements anti-cancer reçus pendant une période critique pourrait expliquer le jeune âge au diagnostic comme facteur de risque. Par ailleurs, il s'agit d'un facteur de risque non seulement pour les séquelles affectant le système nerveux, mais aussi pour des séquelles touchant d'autres systèmes et organes, comme l'obésité [280], par exemple. Au moins une méta-analyse met en doute le rôle réel de ce facteur de risque [301].

Genre [75, 77, 84, 88, 111, 276, 286]. À traitements équivalents, les garçons semblent souffrir de séquelles moins sévères que les filles. Les évidences à cet effet sont nombreuses au sujet des effets neuropsychologiques à long terme. Tout comme

pour l'âge au diagnostic, il existe plus d'hypothèses que de réponses pour expliquer cette différence. Armstrong et collaborateurs ont fait une revue de la littérature sur ce sujet et proposent l'hypothèse d'un *dimorphisme sexuel* au niveau du développement cérébral pour expliquer les disparités observées [276]. Ainsi, le cerveau des garçons se développerait différemment de celui des filles, rendant ces dernières plus sensibles à la neurotoxicité des traitements anti-cancer. L'explication pourrait tenir de spécificités hormonales; toutefois, les différences de sensibilité aux traitements en regard des effets à long terme se retrouvent aussi chez les patients pédiatriques pré-pubères, chez qui le métabolisme endocrinien est relativement similaire nonobstant le genre. Il importe cependant de rappeler le rôle joué par les hormones sexuelles dans le développement du cerveau, et ce, bien avant la puberté. Les gonades féminines ne produisent pas d'œstradiol au cours des premiers stades développementaux et, ironiquement, c'est la production précoce de testostérone, transformée subséquemment en œstradiol qui est responsable de la masculinisation du cerveau humain chez les garçons [99]. Des évidences suggèrent un rôle protecteur des hormones stéroïdiennes sexuelles «féminines» dans des expériences de neurotoxicité induite [304, 305], argument favorisant effectivement le rôle des changements hormonaux, mais pas de la façon attendue. En somme, les filles sont en général plus à risque que les garçons pour la majorité des effets à long terme, que ces séquelles affectent système nerveux ou non [276, 280].

Facteurs de risque associés aux modalités de traitement. L'exposition aux radiations complète le trio des facteurs de risque généralement reconnus [75, 77, 116, 118, 275, 303, 306]. La dose totale de radiation reçue par les patients serait le modérateur de cette association, les doses utilisées dans les protocoles récents menant à des effets secondaires d'intensité comparable aux traitements de prophylaxie méningée par chimiothérapie IT [82]. Malgré la robustesse apparente des évidences, certains auteurs continuent de mettre en doute son rôle réel dans l'apparition des problèmes à long terme [301]. Comme pour le genre du patient, la XRT serait un facteur de risque associé à une prévalence accrue de déficits neuropsychologiques, mais aussi à des problèmes de santé touchant d'autres organes et systèmes, tel que l'obésité [280], par exemple.

Autres facteurs de risque. Le moment de mesure (temps post-traitement) serait un «facteur de risque» considérable dans l'apparition des séquelles chez les survivants. Bien que disputé par certains [301], il existe de fortes évidences soutenant que la sévérité des séquelles tend à augmenter avec le temps [75, 111], pour des raisons encore méconnues.

2.4.7 Phénomène de *chemobrain*

Le concept de *chemobrain* est récent; il réfère aux effets délétères de la chimiothérapie systémique entraînant chez les patients des altérations dans les fonctions cognitives via la neurotoxicité [67, 307]. Ce phénomène a surtout fait l'objet d'études chez des femmes traitées pour un cancer du sein [308], et demeure peu exploré dans les populations pédiatriques ([309] p. 98). Plus précisément, certains médicaments anti-cancers, notamment le MTX, sont effectivement reconnus comme étant neurotoxiques [67], ainsi que pour les effets qu'ils entraînent sur les fonctions neuropsychologiques [85, 88]. Ces résultats ont été corroborés par des études chez des rongeurs [92].

CHAPITRE 3 : OBJECTIFS

3.1 Objectif général et hypothèse générale de l'étude

Il est de plus en plus reconnu dans la communauté médicale que la qualité globale des soins aux patients, et ultimement leur résultat final, est sous influence multifactorielle. Le décloisonnement nécessaire à la concrétisation de cette théorie demeure cependant rarement traduit concrètement dans les études médicales, et encore moins dans les modèles de soin et d'intervention, au détriment des patients.

L'hypothèse générale de cette étude était inspirée du modèle transactionnel dynamique, sensible au facteur *temps*, de Dickens et Flynn [310]. Une illustration du modèle transposé à l'hypothèse d'intérêt est disponible à la FIGURE 7. Dans ce modèle, les contributions de différents facteurs (i.e. les variables indépendantes (VI) dans le modèle statistique) n'ayant a priori pas de contribution substantielle sur la variable dépendante (VD) finale peuvent, a posteriori, expliquer une proportion importante de la variance observée de cette VD finale. Bien que la vérification du modèle entier demeure hypothétique, des connaissances acquises sur des fragments du modèle peuvent être instructives. Dans le cadre spécifique des soins apportés à des patients pédiatriques atteints de cancer, l'hypothèse générale était que des facteurs psychosociaux, génétiques et reliés aux modalités de traitements médicaux pourraient *ensemble* contribuer à expliquer les variations des problèmes d'adaptation à travers le temps.

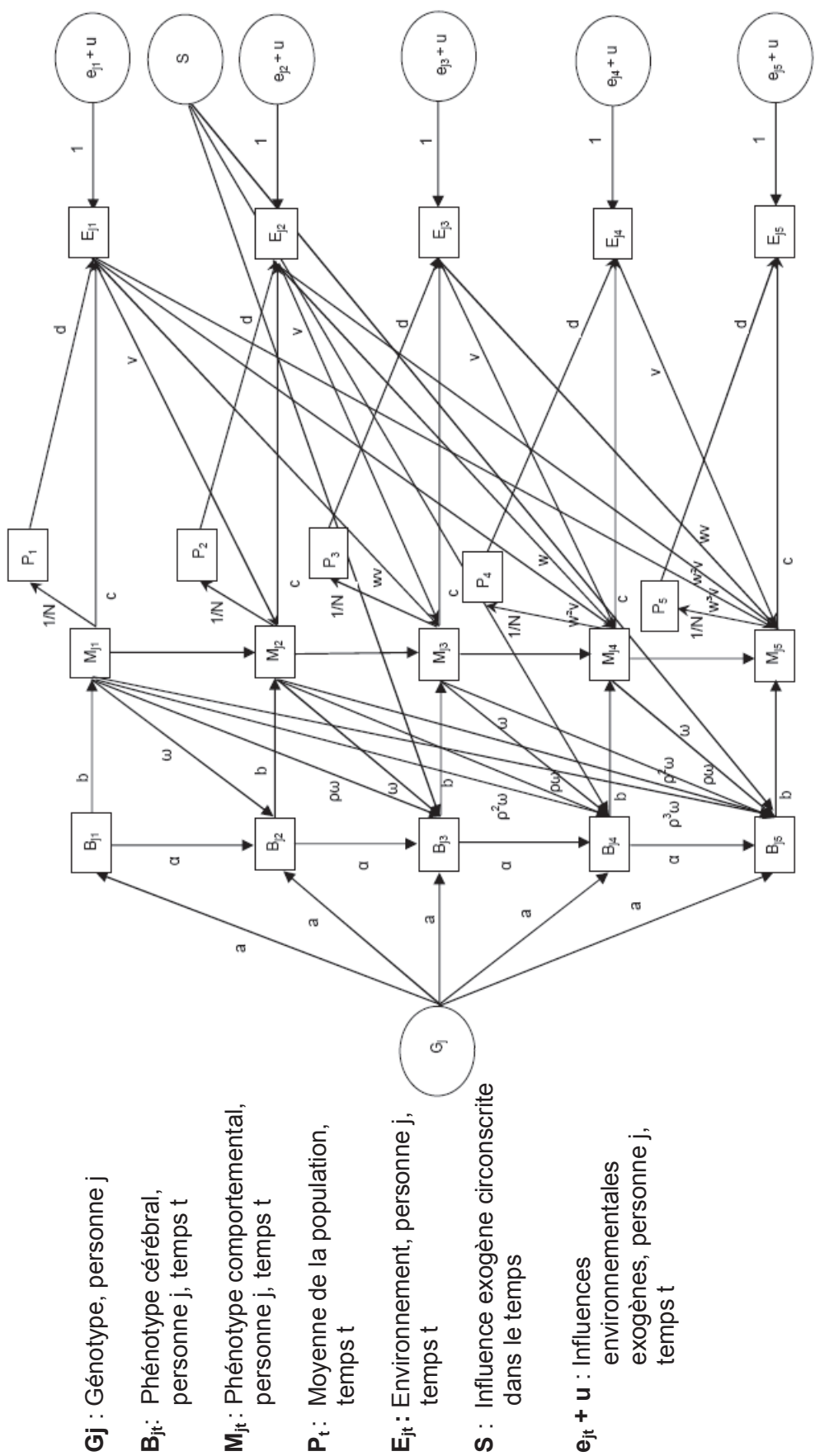
L'objectif général de la thèse était de démontrer qu'une telle approche multidisciplinaire est non seulement possible, mais qu'elle permet une compréhension approfondie de la dynamique sous-jacente aux variations observées dans le temps de la VD d'intérêt, et entre les individus. Une telle compréhension est nécessaire pour aspirer à développer à des stratégies d'intervention ciblées et efficaces.

3.2 Objectifs spécifiques de la thèse

Spécifiquement, les travaux présentés visaient à vérifier si un tel modèle intégratif permettrait de générer des connaissances utiles pour développer des stratégies d'intervention personnalisées chez des patients pédiatriques atteints de LLA. Les analyses effectuées ont été fonction des hypothèses de départ énoncées dans le plan d'études doctorales de la candidate, à savoir :

- 1) Il existe une association entre des facteurs de risque psychosociaux en lien avec le fonctionnement familial et l'apparition de problèmes de comportement chez les patients pédiatriques ayant survécu à une LLA. (Article 2)
- 2) Il existe une association entre les polymorphismes de gènes impliqués dans les effets thérapeutiques du MTX et des GC, et l'apparition de problèmes de comportement dans cette même population (Article 3).
- 3) Il existe une association entre les modalités de traitement (type/quantité de médicaments administrés, exposition à la RC, etc.) et l'apparition de problèmes de comportement dans cette même population (Article 2).
- 4) Les facteurs psychosociaux, génétiques et médicaux (i.e. différences dans les modalités de traitement) forment une trame intégrative et transactionnelle, influencée par le temps, qui pourrait permettre d'expliquer les fluctuations de problèmes de comportement dans cette population.

FIGURE 7. Modèle transactionnel dynamique proposé pour expliquer l'origine des trajectoires individuelles de problèmes de comportement chez des patients pédiatriques atteints de cancer



G_j : Génotype, personne j

B_{jt} : Phénotype cérébral, personne j, temps t

M_{jt} : Phénotype comportemental, personne j, temps t

P_t : Moyenne de la population, temps t

E_{jt} : Environnement, personne j, temps t

S : Influence exogène circonscrite dans le temps

$e_{jt} + u$: Influences environnementales exogènes, personne j, temps t

CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE

Dans ce chapitre, les devis expérimentaux, les instruments et protocoles, ainsi que la principale stratégie de modélisation statistique ayant été utilisés dans la réalisation des travaux de cette thèse sont revus. Un schéma illustrant le devis de recherche est disponible à la FIGURE 8.

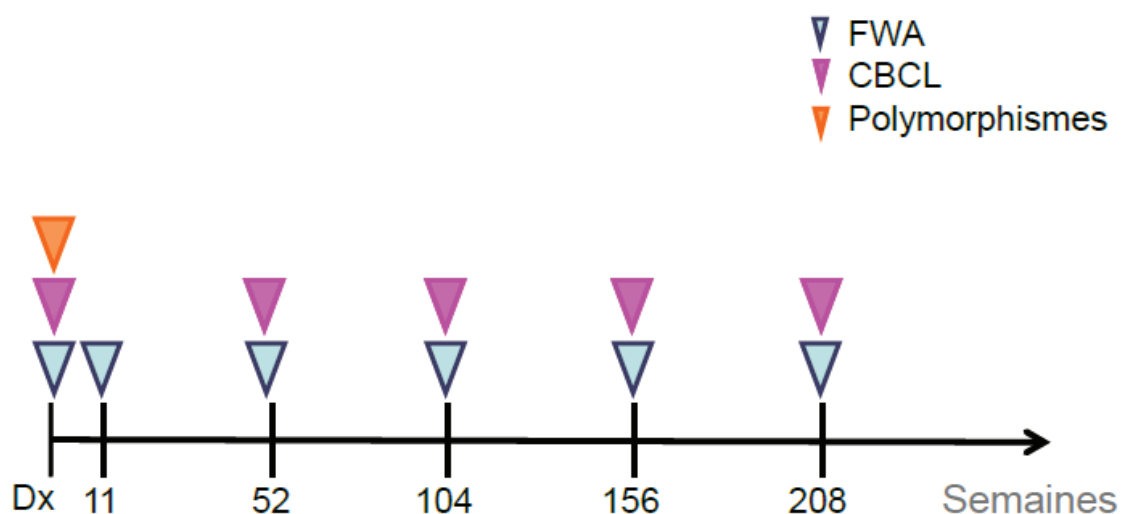
Pour les questions de recherche s'intéressant au neurodéveloppement, et à tout phénomène soupçonné de varier dans le temps, les avantages d'analyser les participants à plusieurs reprises pendant une période donnée sont reconnus, mais rarement mis en œuvre dans la méthodologie. Dans les études sur les patients pédiatriques atteints d'une maladie, l'utilisation d'un temps unique de mesure ne tient pas compte des performances du sujet avant l'événement charnière. L'utilisation de deux temps de mesure (pre- et post-maladie ou traitement) est meilleure; cependant, des erreurs de mesure inhérentes à l'instrument peuvent être confondues avec des variations individuelles, menant à des associations fortuites. L'utilisation de mesures répétées, comme dans le cas des études longitudinales, permet de surmonter ces limites.

Une étude longitudinale a été conduite entre 1993 et 2003 au Centre hospitalier universitaire Ste-Justine. Le but de ce projet de recherche multidisciplinaire était de suivre, sur une période de 4 ans à partir du diagnostic, des patients atteints de LLA, afin de caractériser leur devenir sous plusieurs angles. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU Ste-Justine (consulter ANNEXE IV) et tous les participants ont donné leur accord en signant un formulaire de consentement éclairé.

138 patients, ayant reçu un diagnostic de LLA entre 1993 et 1999, ainsi que les membres de leur famille ont accepté de participer à l'étude. Les patients devaient être âgés entre 0 et 18 ans au moment du diagnostic, ne pas avoir souffert d'un autre cancer auparavant, et avoir une vision et une ouïe normales, ou corrigées. Les patients en rechute ont été exclus de l'étude à partir du moment de l'événement. 51 patients (37 %) ont été éliminés selon le protocole de Boston 91-01 et 87 (63 %) selon le protocole de Boston 95-01.

Les résultats des questionnaires servant à mesurer les problèmes de comportement chez les patients (Child Behavior Checklist - CBCL) et le bien-être familial chez les parents (Familial Well-Being Assessment) ont été analysés dans le cadre de la présente thèse. Il en est de même pour les données de génotypage. Finalement, une sous-section est consacrée à la stratégie de modélisation statistique utilisée.

FIGURE 8. Illustration du devis expérimental



LÉGENDE : CBCL = *Child Behavior Checklist*; Dx = Moment du diagnostic initial;
FWA = *Familial Well-Being Assessment*

L'étude longitudinale a été financée par les organismes suivants :

1993-1995	"Effets psycho-sociaux, cognitifs et neurobiologiques des thérapies anti-cancéreuses dans le traitement des cancers chez les enfants". \$152,968/2 ans Fonds de Recherche en Santé du Québec - Conseil Québécois de la Recherche Sociale
-----------	--

P Robaey, M Lassonde, F Cyr, Y Théorêt, JM Leclerc, RL Kenigsberg, F Lussier, JEA Stauder.

- 1993-1995 "Effets de la thérapie antileucémique sur le système nerveux central: une approche intégrée".
Société de Recherche sur le Cancer, Inc., \$70,000.
P Robaey, RL Kenigsberg, JM Leclerc, JEA Stauder, M Lassonde, Y Théorêt.
- 1995-1997: "Déficit à court et à long terme de l'attention chez les enfants traités pour leucémie lymphoblastique aiguë".
Robaey P, et collaborateurs.
Fonds de la recherche en santé du Québec (\$107,826).
- 1995-1997: "Modélisation clinique et expérimentale de la neurotoxicité des traitements antileucémiques chez l'enfant".
Robaey P, Kenigsberg RL, Lassonde M, Leclerc JM, Stauder JEA, Théorêt Y.
Cancer Research Society, Inc. (\$90,000).
- 1997-1999: "ERP probes of short-term brain functional toxicity after cranial radiation therapy in childhood leukemia"
Robaey P, Décarie J-C, Moghrabi A, Mulhern R, Théorêt Y.
Fonds de la recherche en santé du Québec (\$107,914).
- 1997-1999: "Clinical and experimental modelization of neurotoxicity of ALL treatment in children"
Robaey P, Moghrabi A, Mulhern R, Théorêt Y.
Cancer Research Society, Inc. (\$90,000).
- 1999-2000 "Sondes ERP de la toxicité fonctionnelle cérébrale à court terme après irradiation crânienne chez les enfants leucémiques".
Robaey P.
LEUCAN (\$12,500).

- 1999-2001 "Sondes ERP de la toxicité fonctionnelle cérébrale à court terme après irradiation crânienne chez les enfants leucémiques".
Robaey P, Décarie JC, Moghrabi A, Mulhern R, Théorêt Y.
Fonds de la recherche en santé du Québec (\$119,904).
- 2000-2001 "Predicting mental health outcomes in pediatric leukemia patients: a 4-year longitudinal study".
Robaey P, Fortier I, Moghrabi A
Leukemia Research Fund of Canada (\$22,479)
- 2000-2003 "Functional, anatomical and neuropsychological brain toxicity after cranial radiation therapy in childhood leukemia"
Robaey P, Décarie JC, Moghrabi A, Théorêt Y, Mulhern R, Reddick WE
Institut National du Cancer du Canada (\$225,401).

4.1 Child Behavior Checklist (CBCL)

Le *Child Behavior Checklist* (CBCL) est un des outils d'une batterie développée sous la direction de Thomas M. Achenbach. Lorsqu'utilisés ensemble, ces tests permettent une évaluation multiaxiale de l'enfant. L'évaluation complète prévoit des questionnaires pour les parents (*Axe I*), les professeurs (*Axe II*) et le patient lui-même (*Axe V*), en plus d'évaluations cognitives (*Axe III*) et physiques (*Axe IV*). Les résultats peuvent ensuite être analysés en complémentarité. Le CBCL est le principal instrument de l'axe I; il permet d'obtenir un indice global de problèmes de comportement en fonction des informations fournies par le parent répondant. Il permet aussi d'obtenir des scores bruts et standardisés pour l'âge et le genre du patient pour des indices de problèmes internalisés et externalisés. ([311] pp. 429-466) Les problèmes internalisés sont les manifestations de problèmes affectifs personnels qui ont un impact sur le sujet. Cela inclut notamment des symptômes d'anxiété et de dépression. Les problèmes externalisés regroupent les problèmes qui sont directement observables et affectent autrui. Des manifestations d'agression ou de violence entrent dans cette catégorie. La liste des syndromes pouvant être détectés chez les patients à l'aide de cet outil est décrite au (TABLEAU 13).

TABLEAU 13. 8 syndromes évalués par le CBCL ²⁴

INTERNALISÉS	NI INTERNALISÉS, NI EXTERNALISÉS	EXTERNALISÉS
Retrait (<i>Withdrawn</i>)	Problèmes sociaux (<i>Social problems</i>)	Comportements délinquants (<i>Delinquent behavior</i>)
Somatisation (<i>Somatic complaints</i>)	Problèmes de pensées (<i>Thought problems</i>)	Comportements agressifs (<i>Aggressive behavior</i>)
Anxiété/dépression (<i>Anxious/depressed</i>)	Troubles de l'attention (<i>Attention problems</i>)	

La liste initiale des manifestations de problèmes de comportement a d'abord été élaborée à partir d'une revue exhaustive de la littérature, des travaux et de l'expérience des chercheurs de l'équipe d'Achenbach, des suggestions faites par les experts en santé mentale pédiatrique consultés et par des groupes de répondants-cibles. La validation d'un premier instrument créé à partir de ces sources d'information a été faite chez des échantillons de patients référés pour une consultation professionnelle en raison de problèmes comportementaux et /ou émotionnels. La dérivation des *syndromes* regroupant des items précis dans les questionnaires de la batterie est le résultat d'analyses des composantes principales, qui ont été utilisées pour identifier les problèmes tendant à être présents de façon simultanée chez les patients en consultation. Les regroupements de syndromes sous les indices de problèmes internalisés et externalisés ont été opérationnalisés dans la version 1991 du test CBCL. ([311] pp. 429-466)

Après la vérification que les questionnaires développés arrivaient effectivement à séparer les patients pédiatriques consultant pour des problèmes émotionnels et/ou comportementaux des patients bien-portants, des normes nationales ont été établies en sondant des groupes de mineurs représentatifs de la population générale. Les sujets ayant reçu des soins relatifs à des problèmes de santé mentale dans les 12

²⁴ Reproduction et adaptation libre d'un tableau tiré de 312. Achenbach, T.M., *Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile* Burlington, Vermont, University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.

mois précédents l'étude étaient exclus. ([311] pp. 429-466) Les résultats standardisés d'un patient donné sont donc comparés à ceux de normes pour laquelle la moyenne est de 50 et l'écart-type est de 10. Il existe deux versions du questionnaire CBCL : un pour les enfants de 2-3 ans [313] (voir ANNEXE I), et un autre pour les 4-18 ans [312] (voir ANNEXE II). Les items évalués dans les questionnaires sont fonction de l'âge et du genre du patient. Il existe des différences dans les questions posées au répondant entre la version pour les 2-3 ans et celle pour les 4-18 ans, mais il existe aussi des différences selon l'âge du patient à l'intérieur de la version 4-18 ans. Des questions spécifiques au genre du patient évalué sont aussi posées.

Plusieurs raisons ont justifié l'utilisation du CBCL comme indice de mesure de problèmes de comportement dans ce devis expérimental :

- 1) Les propriétés psychométriques de ce questionnaire sont satisfaisantes. (Corrélation test-retest (1 semaine d'intervalle): 0.85 (pour le CBCL/2-3) et 0.89 (pour le CBCL/4-18)), et sa validation transculturelle (convergence des construits mesurés et prévalence) a été vérifiée à plusieurs reprises, dans différentes populations [314-316].
- 2) Les normes des questionnaires CBCL ont été bâties à partir d'échantillons de sujets pédiatriques bien-portants, et non pas de sujets référés en clinique pour des raisons psychiatriques. Comme la maladie affecte au hasard les enfants, on peut considérer que les patients pédiatriques recevant un diagnostic de LLA sont a priori un échantillon non biaisé de la population générale.
- 3) Le devis longitudinal nécessitait un questionnaire conservant une validité adéquate au fil de temps (validité test-retest), ce qui est le cas.
- 4) La grande variabilité de l'âge des participants (0-18 ans) et les difficultés de recrutement dans la population cible nécessitaient un instrument pouvant fournir des résultats standardisés, et donc comparables, nonobstant l'âge au diagnostic ou le genre des patients.
- 5) L'utilisation courante de cet instrument de mesure dans des études ayant pour sujets des patients pédiatriques atteints de cancer permettait de comparer les résultats obtenus avec la littérature existante (consulter le TABLEAU 18).

Le questionnaire CBCL a été complété par les mères au diagnostic (Dx), puis 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans post-Dx (FIGURE 8). Le questionnaire n'était pas administré post-induction (temps 2 de mesure du devis longitudinal, correspondant à la semaine 11), des intervalles de moins de 6 mois entre 2 complétions du test n'étant pas recommandés. Le détail des temps de mesure pour lesquels le CBCL a été complété pour chacun des patients est disponible au TABLEAU 14.

TABLEAU 14. CBCL disponibles pour chacun des patients de la cohorte

Pt	1	3	4	5	6	Pt	1	3	4	5	6	Pt	1	3	4	5	6	Pt	1	3	4	5	6
1						41						81					121						
2						42						82					122						
3			@			43						83					123						
4						44						84					124		@				
5						45				@		85					125						
6						46						86					126						
7						47						87					127						
8						48						88					128						
9						49				#		89					129						
10			@			50						90					130						
11						51						91			&		131						
12						52						92					132		&				
13						53						93			@		133						
14			&			54						94					134						
15						55						95					135						
16						56						96					136			@			
17			@			57						97					137						
18						58						98					138						
19						59						99											
20			#			60						100											
21						61						101											
22						62					#	102											
23						63						103											
24						64					#	104											
25						65						105											
26						66						106											
27						67						107											
28						68						108											
29						69						109											
30						70						110			#								
31						71						111											
32						72						112				@							
33						73						113											
34						74		@				114											
35						75						115											
36						76						116											
37						77						117											
38						78		&				118											
39						79						119											
40						80						120											

LÉGENDE : # = R echute; & = D écès; @ = R echute et décès; T = années post-diagnostic (0, 1, 2, 3, 4); **Pt** = code attribué au patient dans la cohorte. Les cases en gris indiquent les temps de mesure où le CBCL a été complété par la mère.

4.2 Family Well-Being Assessment (FWA)

Le questionnaire *Family Well-Being Assessment* (FWA – voir ANNEXE III) a été conçu pour obtenir une mesure du stress perçu en lien avec l'environnement familial. Contrairement au CBCL, dans lequel un patient pourra se trouver dans la catégorie «normale», «limite», ou «clinique» en fonction de ses scores au différents indices, le score FWA ne catégorise pas les participants, mais les situe sur un continuum allant du bien-être au stress élevé.

Cet instrument de mesure, développé par Shirley Metz Caldwell, a initialement été inspiré du modèle théorique de R.C. Thomas selon lequel le niveau de stress familial se fait fonction de trois composantes : 1) la structure familiale, 2) les interrelations au niveau des fonctions et des rôles joués par chaque membre de la famille, 3) la vulnérabilité. Selon Caldwell, il est inapproprié d'étudier le stress familial uniquement dans une perspective dyadique : la famille se fait plutôt un ensemble dynamique dans lequel les interactions entre deux membres se répercutent aussi sur les interactions entre tous les autres membres de la famille. Dans le cas du stress, cela implique que le stress vécu par un des membres de la famille se répercutera sur tous les autres. Toujours selon Caldwell, il était aussi impératif de développer un instrument qui pourrait être administré à tous les membres de la famille, la plupart des outils étant alors validés exclusivement pour les parents. [211]

La liste d'items composant les versions pour adultes et pour enfants du FWA a été développée sur la base des facteurs décrits dans la littérature comme étant déterminants du bien-être familial. Des modifications des items ont été apportées suite à des études de validation et des analyses de fidélité dans des populations distinctes de familles avec ou sans enfant malade. Dans les études impliquant des familles d'enfant malade, les patients étaient surtout atteints de diabète ou de cancer. [211]

Les raisons qui ont justifié l'utilisation du FWA pour obtenir une mesure de stress familial dans l'étude longitudinale sont :

- 1) Les propriétés psychométriques de cet instrument sont acceptables.

- 2) Toujours dans la perspective d'un devis longitudinal, un questionnaire conservant une validité adéquate au fil de temps était aussi nécessaire.
- 3) Le questionnaire a été bâti pour être administré non pas uniquement aux parents, mais à tous les membres de la famille, permettant ainsi l'évaluation du bien-être familial tel que perçu par les membres de la fratrie du patient.
- 4) Des normes existent pour les membres de familles dans lesquelles aucun enfant n'est atteint de maladie chronique, mais aussi pour les membres de familles dont au moins un des enfants est atteint d'une maladie chronique (eg. : asthme, diabète). Dans le cas du cancer pédiatrique, les séquelles chez une proportion significative des survivants font en sorte que les patients, même une fois la période de rémission complétée, sont de plus en plus considérés comme des «malades chroniques». La disponibilité des deux normes est intéressante puisqu'elle permet de comparer les résultats obtenus avec ceux de personnes appartenant à des milieux familiaux différents spécifiquement pour le facteur «maladie».

Le questionnaire FWA a été complété par les mères, les pères et des membres de la fratrie au Dx, 11 semaines post-diagnostic, puis 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans post-Dx (FIGURE 8).

4.3 Polymorphismes (Pandora)

La recherche sur le devenir des patients pédiatriques atteints de LLA est le sujet d'intérêt d'une vaste équipe multidisciplinaire au CHU Ste-Justine. Des études psychosociales, neuropsychologiques, mais aussi génétiques et pharmacologiques, impliquant les patients de la cohorte décrite précédemment ont eu/ont toujours cours. Ce faisant, plusieurs des informations médicales (e.g. : diagnostic initial, détails de bilans sanguins, etc.), ayant un lien avec les traitements (e.g. doses de médicaments administrés, changements métaboliques, etc.), et des données de génotypage pour des polymorphismes d'intérêt sont regroupés dans une base de donnée informatique d'accès strictement local. Cette base de données s'appelle *Pandora*.

En ce qui concerne spécifiquement les données de génotypage analysées dans le cadre de cette thèse, les polymorphismes ont été choisis soit sur la base de la littérature (i.e. déjà connus pour être des polymorphismes fonctionnels), soit à partir de

la base de données sur les SNP du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) et en raison de leur localisation dans des gènes ciblés pour leur rôle dans les effets des médicaments anti-cancer d'usage courant dans la LLA pédiatrique.

4.4 Modélisation multi-niveaux

Les analyses multi-niveaux sont d'usage courant en sociologie et en économie, mais plus rarement dans le domaine médical [317]. En ce qui concerne l'oncologie pédiatrique, leur utilisation est anecdotique [318]. Lorsque la VD d'intérêt est continue, deux types d'analyses statistiques sont classiquement utilisés : les modèles de régression multiple et les analyses de variances pour mesures répétées. Dans le cas des régressions multiples, les postulats d'indépendance ne sont pas respectés et peuvent mener à trouver des associations fortuites si les résultats obtenus à différents temps de mesure chez une même personne sont utilisés à la fois comme VI et VD. Pour les analyses de variance pour mesures répétées, l'inclusion exclusive des patients pour lesquels des résultats sont disponibles pour tous les temps de mesure diminue substantiellement la taille de l'échantillon disponible lorsque les taux d'attrition sont élevés, ou que le nombre de mesures est important. La modélisation multi-niveaux n'a pas ces deux contraintes.

Dans un modèle multi-niveaux, il y a autant de niveaux qu'il y a de sources distinctes de variabilité, autant pour les études transversales que longitudinales. Dans le cas de séries longitudinales, la première source de variabilité (niveau 1) est la variation de la VD dans le temps pour un même individu : il s'agit de la variabilité intra-individuelle. La seconde source de variabilité (niveau 2) est associée à des facteurs propres aux individus : il s'agit de la variabilité inter-individuelle. Les principales forces des analyses multi-niveaux résident dans les possibilités qu'elles offrent de départager les sources de variance et d'identifier l'impact des interactions entre les différents niveaux sur la VD étudiée ([319], p.12).

Les analyses sur les variables de niveau 1 (i.e. la VD avec mesures répétées chez un même individu au fil du temps dans le cas d'une étude longitudinale) servent à décrire la forme que prend la variation individuelle dans le temps. Les analyses

subséquentes incluant les variables de niveau 2 servent ensuite à identifier les sources d'hétérogénéité entre les individus, ainsi qu'à déterminer leur influence sur la forme des trajectoires individuelles. ([320] p. 8)

Les éléments suivants devraient être pris en compte dans la sélection d'un modèle final à partir d'une pré-sélection de modèles intermédiaires (i.e. incluant une seule variable de niveau 2 à la fois). Les variables retenues seront celles qui, dans un modèle intermédiaire :

1. Atteindront un seuil pré-déterminé de signification statistique (exemple: $p < 0.05$).
2. Contribueront à expliquer une partie de la variance observée.
3. Feront en sorte qu'un ou des critère(s) d'ajustement (déviance, AIC, BIC) auront un score plus près de zéro comparativement au score obtenu avec le modèle de base. Les règles d'interprétation de la diminution du BIC, selon Raftery [321], pourront aussi être utilisées pour avoir une idée de l'importance de l'ajout de la variable pour l'explication de la variance observée.

BIC 0 -2 = faible évidence

BIC 2 – 6 = évidence positive

BIC 6 – 10 = forte évidence

BIC > 10 = très forte évidence

4. Feront en sorte que les variations dans les estimations des paramètres stochastiques vont varier selon une direction logique (en comparaison avec les estimations obtenues pour le modèle de base).

CHAPITRE 5 : RÉSULTATS

Les principaux résultats de ce projet d'études doctorales sont rapportés sous forme d'articles scientifiques. Les articles inclus sont :

Article 1

Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy, Robaey P, Krajinovic M, Marcoux S, Moghrabi A. Cet article de revue est paru dans la revue *Developmental Disabilities Research Reviews* (2008, 14, 211-220). Ce journal scientifique est doté d'un comité de lecture.

Article 2

Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia, Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C. Cet article de contribution originale a été soumis à la revue *Pediatric Blood & Cancer*. Au moment du dépôt final de la thèse, cet article était attendu d'une réponse finale de l'éditeur, après que l'équipe (Marcoux et al.) ait répondu aux questions et commentaires du comité de lecture. *Pediatric Blood & Cancer* est doté d'un comité de lecture.

Article 3

Role of NOS3 variants in externalized behavioral problems in childhood leukemia survivors, Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnott D, Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M. Au moment du dépôt final de la thèse, cet article de contribution originale était soumis à la revue *Journal of Pediatrics*. Ce journal scientifique est doté d'un comité de lecture.

Les preuves de parution/soumission sont disponibles dans la section des documents spéciaux.

5.1 Article 1 – Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy

Philippe Robaey^{1,2}, M.D., Ph.D., Maja Krajcinovic¹, M.D., Ph.D., Sophie Marcoux¹, M.Sc., and Albert Moghrabi³, M.D.

Authors' affiliations:

¹ Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

² Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Ontario

³ Service d' Hématologie-Oncologie, Hôpital de Verdun, Université de Montréal, Montréal, Québec

5.1.1 Avant-propos

La candidate fût un des auteurs principaux pour cet article de revue. Elle a participé à la recension de la littérature, à l'élaboration des hypothèses proposées, ainsi qu'aux révisions de l'article.

5.1.2 Abstract

Pharmacogenetics hold the promise of minimizing adverse neurodevelopmental outcomes of cancer patients by identifying patients at risk, enabling the individualization of treatment and the planning of close follow-up and early remediation. This review focuses first on methotrexate, a drug often implicated in neurotoxicity especially when used in combination with brain irradiation. The second focus is on glucocorticoids that have been found to be linked to adverse developmental effects in relation with the psychosocial environment. For both examples, we review how polymorphisms of genes encoding enzymes involved in specific mechanisms of action could moderate adverse neurodevelopmental consequences, eventually through common final pathways such as oxidative stress. We discuss a multiple hit model and possible strategies required to rise to the challenge of this integrative research.

Key words: methotrexate, glucocorticoids, polymorphisms, outcome, irradiation

5.1.3 Introduction

Neurotoxic complications of cancer chemotherapy are common. Chemotherapy may cause both peripheral neurotoxicity, consisting mainly of peripheral neuropathy, and central neurotoxicity, ranging from encephalopathy to neurodevelopmental cognitive deficits. Chemotherapy-induced deficits may occur long after treatment and profoundly affect quality of life. Neurodevelopmental effects of cancer treatment have long been recognized in children ([75] pp. 99-122), but they are also increasingly recognized in adults who describe their state as “chemobrain” or “chemofog” [322]. In adults as in children, larger effects are seen for executive functions and verbal memory [323]. Neuropsychological sequelae of cancer therapy are quite variable ([75] pp. 99-122). In many cases, this variability can be explained by differences in treatment (e.g., type of chemotherapy), differences in assessment procedures (e.g., different or incomplete test data, questionable reliability or validity of some instruments) and subject variations (e.g., differences in diagnosis, in the duration of the follow-up or in the time elapsed between treatment and evaluation, failure to control for age, gender, demographic and other confounding variables such as school attendance). Recent research has shown that genetic differences are likely to contribute to this variability as well.

Some examples of the contribution of genetic variation to neurotoxicity can be found for acute adverse effects on the brain. Adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporters prevent the brain entry of toxic compounds under physiological conditions but complicate pharmacotherapies in cancer [324]. Encephalopathy episodes were more frequent among children with acute lymphoblastic leukemia with the ABCB1 3435TT genotype than the 3435C C/CT group [325], creating a basis for altering therapy based on genotype. Following this approach for long term neurodevelopmental toxicity, a pharmacogenetic model could lead to a more personalized treatment through identification of significant genes, integration of multiple genes into a genetic profile, and use of the profile to improve outcome in practice. Presently, the field is nascent as there is only one publication that shows increased susceptibility for adverse neurodevelopmental outcome following treatment of acute

lymphoblastic leukemia of children with specific gene variants [91]. We will thus focus on methotrexate, the drug most often implicated in neurotoxicity, which is a mainstay in the treatment of cancer and especially in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. We will then focus on glucocorticoids, another common cancer treatment (and primarily leukemia) in children with more specific adverse developmental effects. For both examples, we will review how polymorphisms in genes encoding enzymes involved in their mechanisms of action could moderate their adverse neurodevelopmental consequences. On this basis, we will discuss the challenges and the possible strategies to understand the pharmacogenetic of neurodevelopmental impact of chemotherapy.

5.1.4 Methotrexate

5.1.4.1 Metabolism of folate, methionine and transulfuration pathway

Methylation is a key biochemical process involved in the regulation of gene expression, protein function and RNA metabolism. The major donor for most methyltransferase reactions is S-adenosylmethionine (SAM), which is synthesized by the methionine adenosyltransferase from methionine and ATP. Dietary supply of methionine does not provide enough methyl groups for the metabolism, and methionine has to be recycled. The product of the demethylation of SAM is S-adenosylhomocysteine (SAH) that is subsequently hydrolyzed by the SAH hydrolase in adenosine and homocysteine (Hcy). Hcy is remethylated in the liver by the methionine synthetase (MTR), which accounts for about half of the homocysteine remethylation capacity [326]. MTR catalyses the transfer of a methyl group from 5-methyltetrahydrofolate (5-methyl THF) to Hcy to produce methionine and THF. This reaction requires cob(I)alamin as cofactor. Over time, the cob(I)alamin cofactor of methionine synthase becomes oxidized to cob(II)alamin, rendering the enzyme inactive. Regeneration of functional enzyme necessitates reductive methylation using SAM as a methyl donor, which is supported in humans by the methionine synthase reductase (MTRR) in presence of NADPH as electron donor [327]. Alternatively, the betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) catalyzes the transfer of a methyl group from betaine to homocysteine, resulting in the formation of dimethylglycine and methionine.

The THF produced by the MTR, is reloaded with a carbon to form 5, 10-methylene-THF by the serine hydroxymethyltransferase (SHMT) that catalyses the conversion of serine to glycine. The methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) catalyzes the conversion of the 5,10 methylene THF to 5-methyl THF, which re-enters the cycle of remethylation of Hcy by the MTR. The production of 5-methyl THF by the MTHFR is non reversible under physiological conditions, and all the dietary folates of the one-carbon pool [328] can end up as 5,10-methylene-THF. Alternatively, the 5,10 methylene THF is used by the thymidylate synthase to catalyze the reductive methylation of deoxyuridylate (dUMP) to produce thymidylate (dTMP) and dihydrofolate (DHF). Using NADPH, the dihydrofolate reductase (DHFR) reduces DHF to THF that can be converted back to 5, 10-methylene-THF by the SHMT. Thymidylate, the other product of thymidylate synthase, is subsequently phosphorylated to thymidine triphosphate for use in DNA synthesis and repair. MTHFR is thus pivotal, balancing the homeostasis between DNA methylation and synthesis.

About half of the Hcy formed is conserved by remethylation to methionine in the methionine cycle. The other half is irreversibly converted by cystathionine beta-synthase (CBS). Cystathionine-beta-synthetase (CBS) is a lyase that catalyzes the condensation of serine with Hcy, generating cystathionine in a rate-limiting reaction of the transulfuration pathway. Then, the hydrolysis of cystathionine yields α -ketobutyrate and cysteine, a precursor of glutathione. Thus, CBS is directly involved in the removal of Hcy from the cycle and in the biosynthesis of cysteine, a precursor of glutathione, the major metabolite regulating the redox status of the cell. In vitro studies have indicated that SAM functions as a switch between the methionine cycle and the transulfuration pathway [326]. At high concentration, SAM activates CBS while limiting Hcy remethylation by inhibiting MTHFR and inactivating BHMT. At low concentration, the Hcy remethylation is unimpaired.

5.1.4.2 Methotrexate: mechanisms of therapeutic actions and adverse effects

MTX inhibits dihydrofolate reductase (DHFR). The affinity of MTX for DHFR is about one thousand-fold that of the normal substrate DHF for DHFR. Moreover, MTX is metabolized in target cells into MTX polyglutamates (MTX-[Glu]_n) that inhibits some

enzymes involved in *de novo* purine and pyrimidine synthesis, especially thymidylate synthase. As THF can no longer be regenerated, 5,10 methylene THF, 5-methyl THF, methionine and SAM are depleted. As a consequence, thymidylate synthesis and the methylation of cytosine in DNA decreases, which in turn enhances gene transcription, DNA strand breakage and impairs DNA repair, resulting in genetic mutations and apoptosis. SAM also provides methyl group in the methylation of proteins, neurotransmitters and phospholipids, which extends the effects of folate deficiency beyond DNA alone. These mechanisms account for the therapeutic effects of MTX [329].

Folate deficiency also produces accumulation of Hcy, the product of the demethylation of methionine that can no longer be remethylated. When Hcy accumulates, it has different adverse effects on the brain processes. Acute and subacute toxic neurological effects have been observed after intrathecal or parenteral, low or high doses of MTX [330-334]. Because of the reversibility of the action of SAH hydrolase, increased level of Hcy leads to accumulation of SAH, the precursor of Hcy. SAH has much greater affinity for methyltransferases than SAM and is therefore a potent inhibitor of nearly all methyltransferases [335]. Methyltransferases are crucial for brain functions (e.g., catechol-O-methyltransferase (COMT) catabolizes catecholamine neurotransmitters, phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNT) synthesizes epinephrine, et c.). Elevated SAH in Alzheimer brain inhibited different methyltransferases and was related to markers of disease progression [336]. Similarly, reduced availability of methionine as a methyl donor affects, among other processes, neurotransmitter formation. In addition, Hcy and its metabolic product (excitatory amino acids, such as homocysteic acid and cysteine sulfinic acid) can be especially toxic to neurons as they stimulate NMDA receptors directly or indirectly via an effect on Na^+/K^+ -pumps, leading to massive increases in calcium influx, which eventually leads to oxidative damage and cell death.

However, the main toxic effect of Hcy accumulation is cerebrovascular ischemia through oxidative stress [337, 338]. As free amino acid, Hcy exists in either a reduced (a thiol RSH) or oxidized (a disulfide RSSR) form. In healthy individuals, the free reduced form is about 2% of total plasma Hcy, while the mixed disulfide forms (Hcy-SS-cysteine, and Hcy-SS-gluthathione mixed disulfide, R-SS-R') accounts for about

30% and the protein cross-linked form (Hcy-SS-protein) for about 70%. The concentration of free Hcy increases as the plasma total Hcy rises [339]. In the presence of oxygen and metal ions, Hcy can auto-oxidize, generating disulfide forms and highly reactive oxygen species (ROS) [340, 341]. ROS generated during autoxidation of Hcy initiate lipid peroxidation at the endothelial cell surface. The endothelium plays a dynamic role in counteracting the adverse effect of Hcy by secreting nitric oxide (NO), a reaction catalyzed by the endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) that converts L-arginine and O₂ to L-citrulline and NO. NO is an important regulator of vascular tone. Once produced by the normal endothelial cell, it diffuses to the smooth-muscle cells where it induces relaxation [342]. NO confers an important antithrombotic property on the endothelial surface by inhibiting the adhesion, activation, and aggregation of platelets [343, 344]. It also limits the proliferation of smooth-muscle cells, but stimulates the migration and proliferation of endothelial cells, facilitating a remodeling of the vasculature after an injury [345].

NO reacts readily with Hcy and forms S-nitroso-homocysteine. S-nitroso-homocysteine is one of the S-nitrosothiols that serve as a pool of molecules active for vasodilatation and platelet inhibition. However, the counter regulatory mechanisms are eventually overcome by chronic exposure of the endothelial cell to high level of Hcy. As the production of NO is increasingly compromised, ROS produced by the auto-oxidation of Hcy increase the oxidative injury of the endothelium, which further decreases the production of endothelial NO [337]. The relation between total Hcy level and vascular disease has been demonstrated in Caucasian population through long-term prospective studies [346-350] and meta-analysis [348], as well as in Asian population [351].

Adverse effects may accumulate over time. An increased plasma Hcy concentration was related to worse cognitive performance over a 6-year period in the normal aging population [352] and was a strong, independent risk factor for the development of dementia and Alzheimer's disease [353]. During the course of cancer treatment, high-dose MTX transiently increased Hcy concentration in the plasma [83], as well as excitatory amino acid derived from Hcy in the cerebrospinal fluid [354, 355]. Hcy whole-body accumulation also increased over the courses (3 to 4 days every two weeks) of systemic high-dose MTX and this increase was immediately reversed by

administration of folinic acid. Plasma folate concentration at the start of each cycle (originating from the folinic acid rescue administered during previous therapeutic cycles) was the principal determinant of the extent of whole-body Hcy accumulation in response to MTX administration [356]. Hcy accumulation has been associated in some case studies with severe neurotoxic effects [83, 357, 358].

5.1.4.3 Functional polymorphisms and cognition

All enzymes involved in Hcy metabolism are essential for maintaining adequate intracellular folate pools and ensuring that Hcy concentrations do not reach toxic levels. Homozygous mutations in genes encoding nonfunctional forms of these enzymes are well known and lead to severe inborn errors of metabolism characterized by hyperhomocystinemia and homocystinuria [359]. However, variations in enzyme activity exist in healthy population. These inter-individual variations are due to the existence of common functional polymorphisms in genes encoding these enzymes. We will focus more specifically on the polymorphisms of the enzymes that directly control the pathways utilizing Hcy (MTR and MTRR for Hcy methylation and CBS for the transulfuration pathway) and its 'buffering' (eNOS). Given the importance of the balance between DNA methylation and synthesis, MTHFR variants have also been considered. Such polymorphisms are more plausible candidate for moderating MTX long term neurotoxicity if they also constitute a risk for brain dysfunctions or diseases independently of exposure to methotrexate. The gene polymorphism would also be more plausible as accounting for long term neurological adverse effects if the genetic variant had been showed responsible for modifying the risk for acute brain side effects of MTX. We will thus review the polymorphisms associated with brain adverse effects.

Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). Two common polymorphisms have been identified in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, C677T [360] and A1298C [193, 361] base changes, leading to amino-acid substitutions at codons 222 (Ala-to-Val) and 429 (Glu-to-Ala), respectively. Both variants result in reduced enzyme activity. Accordingly, in homozygotes for the C677T mutation, Hcy level significantly increased when folate status was low, and reached intermediate values in heterozygotes [362, 363]. A sequence homology with DHFR suggests that the region in MTHFR that contains the Ala residue is involved in folate stabilization of

MTHFR [364, 365]. Due to its pivotal role in DNA methylation and synthesis, and the role of methylation changes in carcinogenesis [366], the hypothesis that polymorphic variation of MTHFR influences the risk of primary tumors, especially in the brain, has been tested. Increased risk for meningioma and glioma has been found for both MTHFR variants [367].

It has also been suspected that polymorphisms in genes resulting in a deficit of DNA methylation could alter the meiotic recombination and segregation, particularly of chromosome 21. However, the association between the same polymorphisms and Down's syndrome (DS) could also exist through an effect on fetal survival up to birth [368]. The allele C of MTHFR A1298C polymorphism was associated with increased risk of having an offspring with DS, especially for mothers above 34 years of age at the time of conception [369], although MTHFR C677T allele alone was not associated with the risk of DS [370]. In humans, hydrolyzed folates are absorbed in the proximal small intestine by specialized carriers (reduced folate carrier, RFC1). A common polymorphism at position 80 in exon 2 of RFC-1 changes a guanine (G) to an adenine (A). Double homozygous subjects for MTHFR 677TT and RFC-1 80GG had the highest level of Hcy [371]. The same gene-gene interaction between the MTHFR C677TT and RFC-1 80GG was also suspected in young Italian women to increase the risk of having a child with DS [372]. In children with DS, IQ correlated with Hcy level, especially in carriers of MTHFR C677T allele [373], but no association was found between MTHFR variants and idiopathic mental retardation [367].

In Turkish patients, an association was found between migraine and the MTHFR 677TT genotype [374]. This association appeared specific to migraine with aura in Caucasian [375-377] and Japanese populations [378]. Migraine sufferers are at increased risk of vascular brain lesions and the MTHFR C677T polymorphism has been associated with the occurrence of ischemic stroke [379]. However, the relation between the C677T mutation and cardiovascular disease remains controversial [371, 380, 381].

Cystationine beta-synthase (CBS). Several polymorphisms have been described for the CBS gene [155]. An insertion of 68 bp in exon 8 (844ins68) was shown occur in about 5% of Caucasian alleles, but was not associated with

hyperhomocysteinemia [382, 383]. However, the presence of the 68 bp insertion abolished the high plasma Hcy level observed in homozygotes for the MTHFR C677T [384]. In healthy middle-age men, MTHFR C677T and the MTR A2756G alleles increased in an additive manner the Hcy plasma level. On the contrary, carrying a CBS 844ins68 allele lowered Hcy level. This lowering effect was seen most strongly in homozygotes for the MTHFR and MTR variants [385]. The carriers of the 844ins68 allele seem to have a higher CBS activity, and a better control of the balance between the methionine cycle and the transsulfuration pathway. In agreement with this view is the finding that the CBS 844ins68 may be a protective factor against vascular thromboembolic disease in the Chinese population [386]. The fact that the CBS 844ins68 allele could play a role in cognitive development was suggested by the fact that this allele was significantly underrepresented in children with very high IQ (above percentile 99) as compared to normal IQ (percentile 58) [156].

Methionine synthase (MTR). The A2756G polymorphism in the MTR gene results in substitution of aspartic acid by glycine at codon 919. It has been suggested that the glycine residue, a strong helix breaker compared to aspartic acid, could affect the functional structure of the protein [387, 388]. After adjustment for age, Hcy level and the presence of the MTR A2756G allele were significant risks for having a child with DS, especially if the mother was also carrying a MTRR 66G allele [389]. Combined alleles also constitute a significant risk for high plasma Hcy level [390, 391]. Finally, the observation of an acute MTX-induced encephalopathy in a patient homozygous for the variant MTR A2756G gives some support to this variant as influencing long term adverse neurological effects [392].

Methionine synthase reductase (MTRR). Replacement of the Ile by Met at position 22 of MTRR caused by an A66G substitution in the MTRR gene was associated with increased risk of neural tube defects when cobalamin level is low or when an MTHFR 677T allele is present [194, 393]. A meta-analysis confirmed that mothers with the MTRR 66G genotype were 55% more at risk of having a child affected by spina bifida. The risk increased in presence of the MTHFR 677TT genotype, and when the vitamin B12 status was low [394]. A significant association between risk of meningioma and homozygosity for MTRR 66G was also reported [395].

Endothelial nitric oxide synthetase (eNOS). Nitric oxide is synthesized by the nitric oxide synthase family of oxidoreductases. To date, three isoforms of nitric oxide synthase have been cloned and characterized: neuronal NOS (nNOS), inducible NOS (iNOS) and endothelial NOS (eNOS). A variant of eNOS has been identified in exon 7 of the gene (G to T substitution at nucleotide position 894) resulting in a Glu to Asp change at codon 298 [396]. The eNOS G894T polymorphism was found to be associated with asymptomatic white matter lesions in patient with essential hypertension, but not with ischemic stroke [397]. Estradiol significantly increased platelet aggregation in individuals homozygous for the eNOS G894T variant [398]. The eNOS 894 TT genotype interacted with low serum folate to increase the risk for elevated Hcy levels [399]. In turn, high Hcy level interacted with the same genotype to lead to an increased risk of recurrent thrombotic events [400] and of coronary artery disease [401]. Compromised buffering of homocysteinemia by decreased production of NO and decreased formation of S-nitroso-homocysteine might lead to more severe homocysteine-mediated oxidative injury of endothelium in individuals carrying the eNOS gene variant. Another T-786C mutation resulted in a significant reduction in eNOS gene promoter activity and was associated with coronary spasms [196] and with severe coronary disease, adding its own contribution of other common risk factors for coronary disease, such as overweight, low LDL cholesterol, smoking [402].

Testing the effects on polymorphisms of genes controlling Hcy levels on IQ. In children treated for acute lymphoblastic leukemia, the effects of different polymorphisms (MTHR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, NOS3 G894T, NOS T-786C and CBS 844ins68) were tested on changes in IQ scores over a period of four years post-diagnosis [91]. Two variants, the CBS 844ins68 and the homozygotes NOS3 G894T were associated with changes in IQ scores two years after diagnosis. Consistent with the suggestion that carriers of the 844ins68 allele have a higher CBS activity, IQ score was slightly increased in carriers of this variant, which could reflect some practice effects and the overall health improvement over time. Carriers of two NOS3 894T alleles showed a loss in IQ scores at the end of the first year post-diagnosis that did not recovered three or four years after the diagnosis. When both variants and clinical variables (gender, age, total number of hospitalization days, treatment protocol and use of cranial radiation therapy) were entered in a multivariate model, only the effect of the NOS3 894TT genotype remained significant,

in addition to age at diagnosis and cranial radiation therapy. The IQ decrease was significant only in the carriers of the NOS3 894TT who also received cranial radiation therapy. It is thus possible that the same gene variant would be implicated at the crossing of different brain toxicity pathways, which would enhance their combined harmful effects. This interaction was already demonstrated in girls treated for acute lymphoblastic leukemia, as high-dose MTX followed by 18 Gy cranial radiation therapy was associated with IQ decline [78]. Children treated with intrathecal MTX and 18 Gy CRT were also found to exhibit more behavioral rigidity and slower, less fluent processing 6 years post-diagnosis in later cohorts [82]. In order to explore this issue, we will briefly review the brain radiation-induced toxicity.

5.1.4.4 Radiation effects

In presence of O_2 , ionizing radiations form free radicals that include hydroxyl radicals (OH^\cdot), superoxide (O_2^-) and organic radicals (R^\cdot). Immediately upon formation, these free radicals give rise to other reactive oxygen species (ROS) including hydrogen peroxide (H_2O_2) and organic hydroperoxides (ROOH). In presence of redox active metal ions (such as Fe or Cu), these ROS produce more of them, through Fenton type reaction and contribute to oxidative damage within a few milliseconds after irradiation. In response to irradiation, cells and tissues increase the expression of cellular antioxidant defenses [403, 404], mitigating the radiation-induced damages. Radiation-induced processes include redox sensitive signaling pathways, transcription factor activation, gene expression, and metabolic activities that govern the cellular redox state. They may remain perturbed for minutes, hours or days [405].

The main target of oxidative damage is the cerebral vascular endothelium. Disruption of the blood-brain barrier has long been recognized as the primary adverse effects of CNS irradiation [406]. Irradiation selectively impairs the NO pathway as a consequence of oxidative stress [407]. The deficit in eNOS activity contributes to impair the endothelium-dependent relaxation of the irradiated vessels and to increase their thrombotic property [408, 409], which can be reversed by a free radical scavenger [410]. The endothelial NO synthesis could thus be impaired by irradiation and more easily overcome by the subsequent oxidative stress associated with Hcy autoxidation during MTX treatment. Moreover, other chemotherapeutic agents have the potential to

generate ROS. Doxorubicin is a quinone-containing anthracycline promoting oxidative stress in the brain [411] that could be prevented by γ -glutamyl cysteine ethyl ester [412]. Some combinations of chemotherapeutic agents could thus interact in a non-additive manner to contribute to brain oxidative stress. Similarly, individuals with multiple risk alleles would be more susceptible to radiation effects than those with fewer risk alleles [413] and the allelic architecture may underlie inter-individual differences in radiosensitivity [414].

As the additional reduction of CNS relapses provided by irradiation as compared to long-term intrathecal chemotherapy is inexistent or small (about 3% absolute benefit), irradiation could be replaced without detriment on event-free or overall survival [127]. With 18 Gy of cranial irradiation, a large scale study estimated the Full scale IQ loss to 0,25 standard deviation per year over a period of 6 years post-diagnosis, while without cranial irradiation, the decrease was insignificant [415]. Replacing cranial radiation therapy by high-dose or very high-dose intravenous MTX was found to be associated with a favorable long-term neurodevelopmental outcome [416]. However, given the lack of definitive proof of efficacy and its toxicity, it has been suggested that high-dose intravenous MTX should not be considered the “standard of care” for children with acute lymphoblastic leukemia [417].

5.1.5 Glucocorticoids

Glucocorticoids (GCs) are used for a prolonged period of time and at relatively high doses in the treatment of ALL in order to reduce cell proliferation, promote cell cycle arrest, and induce cell death by apoptosis.

The theoretical possibility that GC leukemia therapy could also contribute to adverse neurodevelopmental outcomes was first raised in 1995 [78] and was later confirmed, especially when using dexamethasone [79]. High dose of GC impaired the capacity of neurons to survive various neurological insults, but exclusively or predominantly in the hippocampus [103]. Evidence from a primate model indicated that high-dose GC enhanced the behavioral toxicity of MTX and irradiation [418]. Other drugs commonly used in cancer chemotherapy have also been shown to trigger neurotoxicity. The 5-fluorouracil reduced BDNF and DCX levels in the hippocampus,

indicating alterations in neurotrophin levels and neurogenesis [419], and could also potentially interact with GCs.

The hippocampus plays a supportive role in associating complex multimodal information (especially associating external cues with an internal representation of context) and laying down new memory traces [420]. A meta-analysis of studies investigating the effects of acute GC administration showed that memory performance was impaired when GCs were administered before retrieval, but not when they were administered before learning [421], providing partial support for the model suggesting that cortisol enhances memory consolidation of the current event and its context whilst compromising its retrieval in memory [422].

GCs exert their action by binding to the GC receptor, which then acts as a transcriptional regulator of responsive genes. GC receptors are widely expressed in glial cells and neurons in limbic-cortical brain structures, especially in the hippocampus which play a crucial role in controlling the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis responsiveness [423]. There is considerable variation among patients with regard to sensitivity to GC treatment and at relapse, a loss of sensitivity to GC is common [424]. GC receptor signaling can vary at several levels. First, the corticosteroid-binding globulin in blood regulates the availability of cortisol. Second, the multidrug resistance (MDR) P-glycoprotein regulates the GC penetration through the blood-brain barrier. Third, the binding of GC to the multimeric GC receptor-protein complex changes its conformation in an active form after dissociation from heat shock proteins. Fourth, steroids can be inactivated or regenerate in an active form. Fifth, the GC receptor is transferred into the nucleus and can interact with transcription factors. Sixth, the recruitment of co-repressors and co-activators induces the repression and transactivation of gene expression, respectively [425].

At the level of the GC receptor-protein, several germ line polymorphisms have been described in the GC receptor gene (NR3C1). One of them, the BclI RFLP polymorphism, corresponds to a G→G substitution in intron 2 and is located 646 bp from the exon/intron boundary (NR3C1 IVS2+646C/G) [426]. A reduction in survival probability in children with ALL was associated with being homozygous for the G allele of the NR3C1 BclI RFLP polymorphism, particularly in certain patients classified at high

risk based on common clinical criteria or for a certain type of the treatment protocol [109]. However, in another study, no association was found between *in vitro* and/or *in vivo* resistance to prednisone and the presence of the BclI polymorphism [427].

To summarize, among the various sources of change in GC action, polymorphisms of the gene encoding the GC receptor may account for differences in treatment responses. On the other hand, although it is not clear how this intronic polymorphism would affect the function (*in vitro* data are not available), it was associated with HPA reactivity and mental health outcomes. Homozygous carriers of the BclI polymorphism had an 30% increased risk of developing a major depressive episode [166]. Beyond the increased risk for depression, BclI was associated with a form of depression more resistant to treatment. Patients with a diagnosis of major depressive disorder [428] and treated with a specific serotonin reuptake inhibitor showed a trend towards lower decrease in depression ratings [429] and lower response rates if they carried the BclI polymorphism [172]. Treatment response rates were especially lower in a subgroup of BclI carriers with high corticotrophin (ACTH) response to a challenge using corticotrophin releasing hormone (CRH) just after suppression by dexamethasone [430]. In this study, ACTH levels in response to CRH challenge were higher in BclI carriers, and even more so in homozygous patients than in heterozygous patients [172]. The BclI carriers with a clinical depression were thus characterized by a hyperresponsive HPA axis. Moreover, the BclI has also been associated with a specific metabolic profile characterized by an increased response to the ACTH- and cortisol-suppressive effects of low-dose dexamethasone, and a body composition with increased abdominal fat suggestive of GC receptor hypersensitivity, but only early in life [431]. In line with the risk for depression, the BclI polymorphism is associated with changes in the HPA response to a social stressor. Compared with subjects carrying two wild-type alleles, the mean salivary cortisol response to a standardized psychosocial stress (The 'Trier Social Stress Test', or TSST) [432] was attenuated in BclI G homozygotes. When the responses were averaged across three successive stress exposures, no significant elevation of cortisol levels was detectable in BclI G homozygotes [104]. In a follow-up study, male BclI G G carriers showed relatively diminished ACTH, serum and salivary cortisol levels. However, women (all using ethinyl-estradiol containing or all contraceptives) showed highest serum cortisol levels in response to the TSST, which points towards sex by genotype interaction

[173]. The cortisol response could thus vary with the BclII polymorphisms in depressed and in non depressed individuals, and among non depressed individuals with gender, or with the nature of the stressor.

Children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy received higher rating by their parent on hyperactivity/inattention, emotional lability, sleep disturbances, listlessness and difficulty in peer relationship during the week when they received GC as compared to the week they did not receive GC [433, 434]. One can hypothesize that children treated with GC have different response according to GC receptor gene variants, but also that these effects can vary according to the child and the family mechanisms of coping with the stress of the disease and of its treatment. The same genetic variant of the GC receptor gene could thus enhance or decrease the HPA responses and hence the behavioral/affective problems as a function of the psychosocial environment, with potentially adverse long term neurobehavioral and psychosocial consequences.

In addition to the BclII RFLP polymorphism, other germ line polymorphisms may moderate the risk of developing late neurodevelopmental effects following GC treatment. For example, different single nucleotide polymorphisms (SNPs) changed *in vitro* the transactivational capacity (ER22/23EK (allele frequency: 3%), N363S (4%), A3669G (15%)) or the stability of the mRNA of the GC receptors (GR exon 9 β A3669G). These GC receptor SNPs (ER22/23EK, N363S, 9 β A3669G) can change the dexamethasone induced negative feedback on the HPA axis and several of these variants have been found associated with depression [435]. Furthermore, a common SNP (rs10482605 TC) is located in the promoter region reduced transcriptional activity and was in high linkage disequilibrium with the 9 β A3669G SNP, creating an haplotype that could increase the risk for stress-related disorders [170]. The same is true for some mineralocorticoid receptor variants that are found in limbic neurons (hippocampus, amygdala, septum) and show a high affinity for cortisol in these regions. Both mineralocorticoid and GC receptors operate in balance and genetic variants may explain individual differences in toxic effects of treatment as well as in stress-responsiveness. These potential effects may also vary with other genetic effects unrelated to GC receptors. For example, cytosolic glutathione S-transferases (GST) play an important role in the protection against products of oxidative stress. They have

been suggested to play a role in steroid metabolism/resistance. The GSTT1 deletion polymorphism was associated with initial response to GCs in childhood acute lymphoblastic leukemia [436] and may thus also contribute to adverse effects. Cytochrome P450 family of enzymes represent can also account for inter-individual difference in response to various drugs. CYP3A4 is highly inducible by GCs and, besides its role in the metabolism of a variety of drugs and carcinogens, it catalyzes the 6- β -hydroxylation of steroids [109]. Interindividual variability in CYP3A4 activity can partly be explained by a -290A/G polymorphism in the CYP3A4 promoter, altering RNA and protein expression [437].

5.1.6 Conclusions

Demonstrating a relationship between a polymorphism at a single locus and a global neurodevelopmental outcome for a treatment that includes multiple drugs exerting cytotoxicity through a number of different pathways may appear as an insurmountable challenge. The fact that over the last 25 years, only two examples of pharmacogenetic approaches have gone from identification of gene variants to acceptance in practice (TPMT for 6-MP and UGT1 for irinotecan) in the prediction of acute systemic toxicity is by itself a measure of this challenge [147, 437]. Pharmacogenetic studies will also have to report data from studies performed as long as a decade previously, as clinical endpoints such as IQ loss must be reached before the effect of a genotype can be tested. In addition, many factors can influence global neurodevelopmental outcome. Alternatively, surrogate endpoints of outcome obtained by brain imaging or brain event-related potential could be used as long as they provide earlier and reliable markers of the pathological process that lead to long term negative neurodevelopmental effects. More specific and supposedly sensitive endpoints (e.g., short-term memory measure) could be used, at the cost of limiting their clinical significance in daily life. However, whichever the endpoints selected to measure neurodevelopmental outcome are, they should always be seen as complex developmental traits. In order to explain the inter-individual differences for such complex traits, most likely there will be a substantial number of genes generating small or very small neurodevelopmental adverse effects (much smaller than age or socioeconomic status for example), and few (if any) with moderate or large effects, at least during normal development. Adopting a genome-wide approach rather than a

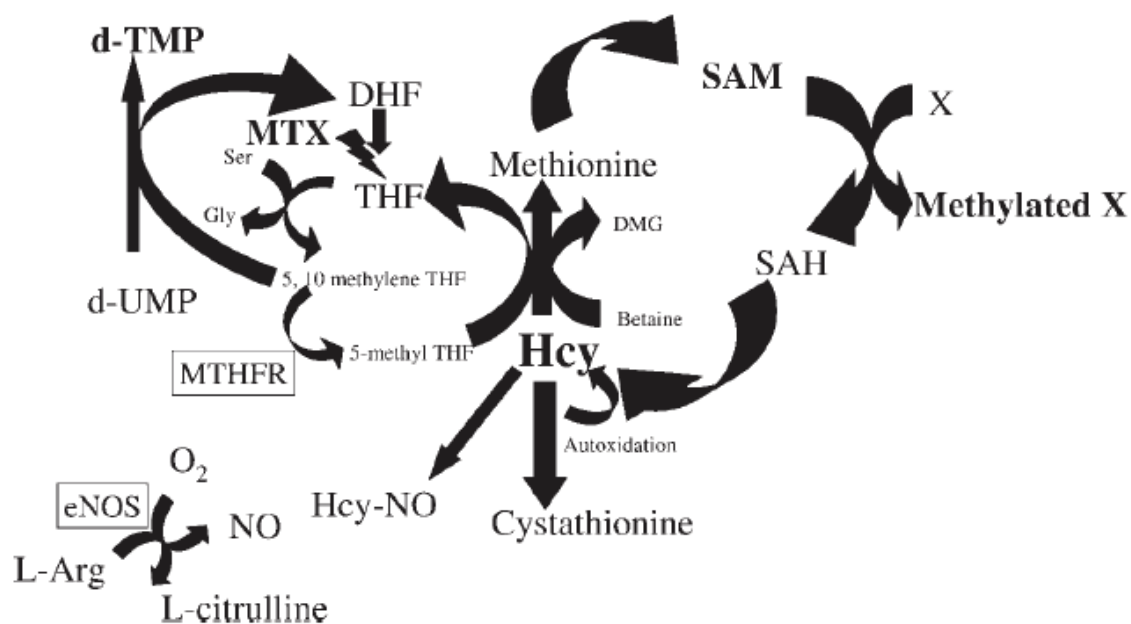
candidate gene approach could allow identification of previously unknown genes, but at the cost of larger sample size and of a significant risk of false positives that will have to be further tested using 'candidate gene' strategies. Difficulties also include applicability limited to specific treatment protocols and the challenge of unraveling complex gene-gene or gene-environment interactions.

A promising approach to this daunting task could be to build models that integrate different fields of knowledge, such as neurodevelopmental physiology, biochemistry, pharmacology, et c. [438], and search for large effects. In order to account for the outcome of a development that has become atypical since the diagnosis, the best model could be a multiple hit model. In a multiple hit model, genetic influences and early life events determine vulnerable phenotypes that precede the diagnosis of cancer. This review suggests that the same type of pathological mechanisms could be at play in determining the pre-cancer vulnerability and the adverse effects of cancer treatment, despite the very specific and unusual nature of cancer treatment. For example, oxidative stress affecting the cerebral endothelium, neurons and glial cells appears as a major mechanism shared by agents as different as MTX and irradiation. Oxidative stress is also a major mechanism implicated in the developmental consequences of anoxia/ischemia after a premature birth for example. Free radicals play a central role in the relationship between ischemia/reperfusion and oligodendroglial cell death [439, 440]. HPA axis, especially some of its key factors as the GC receptors, maternal care may program epigenetically the expression of the GC receptor gene. Epigenetic differences could have the same consequences as genetic polymorphisms and be influenced by polymorphisms [441]. Small effects influenced by the same gene variants and involving the same or intricate pathways could thus accumulate over time before and during treatment, and ultimately account for a detectable effect. Gene-gene interactions and gene-environment interactions could be more easily modeled and tested in such a multiple hit model, as they could also be recurrent. A longitudinal approach that allows analyzing changes over time in the same children is also mandated by a multiple hit model. Now that progresses have been made in decreasing the central neurotoxicity of cancer treatment (although much remains to be done), innovative strategies could allow us to rise to the challenge of addressing the more specific needs of the children who carry a greater genetic risk for adverse neurodevelopmental outcome.

5.1.7 Figure

FIGURE 9. MTX-mediated homocysteine toxicity.

Simplified schema depicting the main steps involved in homocysteine toxicity following MTX treatment. SAM functions as a switch between the methionine cycle and the transsulfuration pathway. MTHFR is balancing the homeostasis between methylation and DNA synthesis and repair while eNOS activity is buffering the endothelial Hcy toxicity.



5.2 Article 2 – Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.

Sophie Marcoux¹, M. Sc, Philippe Robaey¹, M.D., Ph.D., Maja Krajinovic¹, M.D., Ph.D., Albert Moghrabi², M.D, and Caroline Laverdière¹, M.D.

Authors' affiliations:

¹ Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

² Service d' Hématologie-Oncologie, Hôpital de Verdun, Université de Montréal, Montréal, Québec

5.2.1 Avant-propos

Il s'agit d'un article scientifique de contribution originale. Les données étaient collectées dans le cadre d'une étude longitudinale multidisciplinaire. La candidate a constitué et validé la base de données à analyser après une revue extensive de la littérature, qui l'a conduite à formuler ses propres questions de recherche. Guidée par la rétroaction immédiate de son directeur de recherche, elle a suivi plusieurs formations avancées en statistiques, puis a effectué seule toutes les analyses et la rédaction de l'article. Cet article a été évalué par un comité de pairs de la revue *Pediatric Blood and Cancer*. Il apparaît dans la version finale de la thèse tel qu'il a été resoumis à la revue, après corrections, à une seule exception près : le tableau résumant la littérature sur les problèmes de comportement dans la population d'intérêt (TABLEAU 18), est présenté ici, mais a dû être retiré de l'article, le nombre de tableaux inclus dans un article publié étant limité.

5.2.2 Abstract

Background. Pediatric cancer survivors are at increased risk of various neurological and psychological problems. The prevalence of behavioral problems was assessed in a longitudinal study in pediatric patients with an acute lymphoblastic leukemia (ALL). Multilevel modeling was used to identify associated predictive factors.

Procedure. ALL patients and their parents (n = 138) took part to this study. Patients were treated under the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) consortium protocols 91-01 or 95-01. Mothers filled out questionnaires providing a measure of behavioral problems for their child (at diagnosis and during the subsequent 4 years), and of their perceived familial stress (at diagnosis and post-induction).

Results. Prevalence of internalized behavioral problems at diagnosis was increased (42% above 1 standard deviation (s.d.); $p < 0.001$), but it normalized over time. Internalized problems resolved more slowly in the presence of medical variables associated with increased stress related to the disease (hospitalization duration, $p < 0.001$; relapse risk at diagnosis, $p < 0.001$). Externalized behavioral problems were within the expected normal range, but more sustained over time with the 95-01 than with the 91-01 treatment protocols ($p < 0.05$), likely due to the type of corticosteroid (CS) used (dexamethasone versus prednisone).

Conclusions. Assessment of distinct internalized and externalized problems assessment is required in this population. The impact of pharmacological variables on externalized behavioral problems is likely related to CS use.

5.2.3 Introduction

Long-term survivors of pediatric cancer are at increased risk for lower global intellectual quotient (IQ) and specific neurocognitive deficits [116, 287] (e.g. problems in spatial, arithmetic and visuo-motor capacities, attention, memory, and processing speed [87, 284, 287-289]). Female gender [88, 111, 276], young age at diagnosis [88, 111], cranial radiotherapy (CRT) exposure [82, 118, 275, 306], and longer time elapsed post-diagnosis [111] are confirmed risk factors.

In pediatric cancer studies, neuropsychological outcomes have been mostly assessed by using one [69, 116-118, 122, 289, 291, 442, 443] or two time-points [123]. Their conclusions are however weakened by variability in pre-morbid status, limited sample size, and measurement errors leading to spurious findings. Because individual trajectories may be very different, repeated longitudinal measurements are preferred to assess individual changes and associated predictive factors [320], especially in chronic

conditions [444], like pediatric cancers. Drawbacks include larger attrition rate, longer duration and higher measurements costs, adding to the limited sample size for relatively rare pediatric cancer and lack of a measurement instrument with acceptable validity over a wide age range [311].

Some longitudinal pediatric oncology studies have investigated long-term global IQ [124, 445] and specific neurocognitive decline [318]. Fewer studies have assessed behavioral outcomes and available findings appear conflicting at first sight [69, 116-118, 122, 130, 252, 255, 289, 291, 442, 443]. Some studies reported that group averages of patients' behavioral scores did not differ from norms [69, 116, 117, 130], nor from healthy controls [289, 443]. However, other reports found increased behavioral problems in survivors [252, 255, 291, 442]. High (compared to standard) relapse risk (HR vs. SR) treatment doses [255] and use of CRT [291] were identified in some studies as risk factors for behavioral outcomes. Importantly, Sawyer and co-workers reported that young patients (age 2-5) experienced mainly internalized behavioral problems immediately after diagnosis. However, their ratings decreased to levels similar to those of a community control sample two and four years later [252, 446].

Based on the previous findings, this prospective longitudinal study aimed at assessing whether 1) internalized but not externalized problems were transiently elevated post-diagnosis and whether 2) time-related factors (e.g. initial risk prognosis) accounted for this transient increase.

5.2.4 Methods

Study Population. Patients diagnosed with ALL and their families (n = 138) were recruited between 1993 and 1999 at the Ste-Justine Hospital. Inclusion criteria were: being ≤ 18 years old at the diagnosis, ALL being the first cancer occurrence, and having normal or corrected to normal hearing and vision. Sociodemographic, treatment, diagnosis and psychosocial descriptive statistics are presented in TABLEAU 15. Medical-related information was gathered from chart reviews. Informed consent was obtained from parents after approval by the Institutional Review Ethic Board.

DFCI Treatment Protocols. Patients were either treated on DFCI ALL Protocols 91-01 or 95-01 [82, 447]. Main protocol differences included the CS type administered (dexamethasone in 91-01 – SR: (5 mg/m²/day x 5 days/3 weeks cycle) and HR: (18 mg/m²/day x 5 days/3 weeks cycle); prednisone in 95-01 - (40 mg/m²/day x 5 days/3 weeks cycle) and HR: (120 mg/m²/day x 5 days/3 weeks cycle)), the type of asparaginase used (E. Coli, PEG or Erwinia), doxorubicin (maximum dose: 360 mg/m² in 91-01, and 300 mg/m² in 95-01) and 6-mercaptopurine administration (per os or intravenous in 91-01).

Psychosocial testing. Patient behavioral problems and mothers' perceived familial stress were measured at several time points. The Child Behavior Checklist (CBCL) [311] provides global, internalized and externalized behavioral problems scores. Distinct versions of the CBCL, one for children aged 2-3 years [313], and one for 4-18 years [312] were used. Both versions provide a global behavioral problems score, as well as internalized and externalized problems scores. They both assess anxious/depressed, withdrawn, somatic problems and aggressive behavior syndroms. In addition, the version for the 2-3 years old patients includes sleep problems and destructive behavior syndroms, while the version for the 4-18 years old includes social problems, thoughts problems, attention problems and delinquent behavior syndroms. A French-translated and validated version of the CBCL was used; translation was done by Francine Lussier, neuropsychologist, CHU Ste-Justine. It was completed by the mother at diagnosis (T1), week 52 (T3), week 104 (T4), week 156 (T5), and week 208 (T6). Baseline assessment (T1) was completed on average 17.7 days after the diagnosis announcement (s.d. = 17.5 days). Patients were between 2 and 18 years old at all assessments, with few exceptions: 5 patients were > 18 years old when their mother completed their last CBCLs. At the other end of the age range, 5 patients were <2 years old (3 were 23 months old, 1 was 22 months and 1 was 20 months) at their first CBCL. As these few patients were close enough in age to the first and the last reference age groups of the 2-3 and 4-18 versions of the CBCL, only these two versions were used and the same corresponding age norms were applied for the whole sample. Available norms provide age and gender-standardized T scores (mean = 50; S.D. = 10). Test-retest correlations (1 week interval) are excellent: 0.85 (CBCL/2-3) and 0.89 (CBCL/4-18). Elevated scores are associated with more behavioral problems. A French version [144] of the Familial Well-Being Assessment (FWA [211]), a self-

reported questionnaire measuring perceived familial stress in parents of an ill child, was completed twice by mothers: at diagnosis (T1) and at week 11 (T2). This second time point corresponds to the post-CRT period, for patients assigned to experimental arms prescribing such treatment. CBCL was not administered at T2. This instrument uses a 6-points Likert scale; higher scores indicate elevated stress. The test-retest correlation (3 weeks interval) is 0.88 and the Cronbach- α value is 0.90. CBCL and FWA average scores are presented in TABLEAU 15.

There was thus a total of five CBCL assessment time points, and 60.1% of the mothers completed at least the second to last and/or last assessments (T5 and T6). Families for which T5 and/or T6 measurements were not fulfilled did not differ ($p > 0.05$) from those who reached this completion criterion with regard to relapse risk at diagnosis (HR vs. SR), age at diagnosis, exposure to CRT and treatment protocol (91-01 versus 95-01). Expectedly, there was a difference between the two groups with respect to relapse and death during the study period. Overall survival was not different according to the treatment protocol (91-01: 90.2%; 95-01: 90.8%; p value X^2 ($n = 138$) = 0.91).

Statistical analyses. Multilevel statistical modeling accounts for two types of variables: level 1 and level 2. The level 1 variable is always related to change in time: each patient has his own 'trajectory' taking into account all the measurement times of the dependent variable. Assuming a linear equation fit and omitting random effects' terms, each participant's 'trajectory' has its own $y = m(\text{time}) + b$ equation, where y is the dependent variable, m is the slope and b the y value when x equals 0. For a sample including n participants, there are thus n different values of m and b . Level 2 variables characterize the effects of inter-individual differences, e.g. gender or age, and can explain, partly or totally, m and b variance. The composite equation resulting from the multilevel model reflects the expression of inter-individual differences influencing the final outcome of interest, while taking into account intra-individual contributions to the change process.

Advantages of multilevel parametric modeling over traditional analyses include ability to model individual changes despite missing time points, non-violation of the assumption of independence for repeated measures (required for multiple regression),

and decreased risk of confounding actual individual change with instrument measurement errors [318]. The ability to include in the modeling patients with missing time points is a major advantage, as missing measurement times are always present in longitudinal studies and families having completed all time points might constitute a biased sample. Final models were selected using SAS MIXED procedure. The level 1 (intra-individual) variable was time (**TIME**). Level 2 (inter-individual) predictive factors considered were: age at diagnosis (**AGE**), gender (**GENDER**), brain irradiation or not (**CRT**), relapse or not during study (**RELAPSE**), mother's score at diagnosis (**FWAT1**) and 3 months post-diagnosis (**FWAT2**), SR or HR diagnosis (**RISK**), number of days of hospitalization during induction (**HOSPIT**) and protocol 91-01 or 95-01 (**PROTOCOL**). The maximum likelihood estimation method was used to estimate the parameters. Criteria used for final model construction were: 1) the statistical significance of level 2 variable ($p < 0.05$); 2) the percentage of variance explained; 3) the deviance, AIC and BIC adjustment criteria. The number of patients for which 0, 1, 2, 3, 4 or 5 CBCL score time points were available were, 20, 20, 10, 18, 28 and 42, respectively. No case for which at least one CBCL time point was available was excluded from the analyses.

Normal distribution of continuous data was assessed using skewness and kurtosis scores. HOSPIT had a non-normal distribution and was log-transformed to achieve normality, allowing parametric testing. χ^2 tests and t-tests were respectively used to verify dichotomous and continuous data in bivariate preliminary analyses. Unless otherwise specified, p values ≤ 0.05 were considered statistically significant. All statistical tests were carried out using SPSS version 16.0, except for multilevel models (SAS 9.2) and prototype plots (Excel 2003).

5.2.5 Results

Prevalence of internalized and externalized behavioral problems at diagnosis and 4 years later. While 42% of patients had internalized problems scores ≥ 60 at diagnosis, this proportion had decreased to only 20% 4 years later. These proportions were respectively 20% and 17% for externalized problems, close to expected proportion in a normal distribution (16%) (FIGURE 10). Average scores decreased with time for internalized problems (paired t test, comparing T1 and T6, $n = 59$; $p < 0.001$), but not externalized problems. However, they all remained below 60 at all the time

points (FIGURE 11). Among the patients with scores ≥ 60 at diagnosis, about a quarter still had score ≥ 60 at the end of study ($n = 11$ or 26.8% for internalized problems; $n = 5$ or 26.3% for externalized problems).

Linear multilevel modeling of internalized behavioral problems. Models including time, while excluding any Level 2 variable, are referred to as *base models*. Base model for internalized problems is presented in TABLEAU 16 A. Parameters estimates suggest an initial CBCL score of 57.42 and a subsequent decreasing rate of -1.73 points per year post-diagnosis: $CBCL(\text{internalized})_{ij} = 57.42 - (1.73 \text{ TIME}_{ij})$.

Effects of each Level 2 variable on adjustment criteria and on parameters estimates were tested one by one, and the variable was not considered further if its introduction into the base model: 1) did decrease adjustment criteria values, 2) did not show a statistically significant parameter estimate, or 3) did not contribute to explain more than 1% of the variance. This was the case for relapse occurrence and treatment protocol. Contrary to our predictions, age at diagnosis, gender, and CRT were also rejected from the model. However, mother's FWA score at T1 and T2, initial risk of relapse (SR or HR) and duration of hospitalization were retained in the model.

Combinations of retained level 2 variables were tested as potential final models, using the same selection criterion. In order to avoid correlations between independent variables, FWAT1 or FWAT2, but never both at the same time, were included in combinations tested. The selected final model equation is detailed in TABLEAU 16 A. Risk factors for internalized problems at diagnosis included: 1) having a mother with a high perception of stress related to familial environment three months post-diagnosis (FWAT2; $p < 0.001$), and 2) being assigned to HR group (RISK; $p < 0.01$). These 2 factors explained 25.4% of the observed variance related to initial status. Also, a longer hospitalization stay (HOSPIT; $p < 0.001$) predicted a slower normalization. The final model's parameters estimates indicated that for the *average* patient (i.e. a patient with a mother with a average FWAT2, average HOSPIT, and SR diagnosis), the expected initial score was 54.31, with a following decrease of 0.71 points/year. Having a stressed mother (FWAT2) and HR RISK were associated with 4.76 and 6.40 points increase in initial status, respectively. RISK and HOSPIT impacted on rate of change (both: $p < 0.001$). Longer HOSPIT and SR versus HR were both associated with slower

normalization. Adjusting for HOSPIT, the decrease rate is -0.71 points/year for SR, and - 2.69 (= -0.71 - 1.98) for HR, which may appear counter-intuitive. However, this difference may arise from initial scores for SR patients already being closer to the normalized average, and thus leading to a flatter rate of change, as illustrated in prototype plots (FIGURE 12 A, B). To summarize, patients with high FWAT2, longer HOSPIT and HR RISK had the highest internalized CBCL scores. A causal relationship between mothers' stress and patients' internalized problems was explored following Baron's analytic approach [448] (TABLEAU 17), and tested formally using Sobel's test (<http://people.ku.edu/~preacher/sobel/sobel.htm>). Sobel's test statistical significance was $p = 0.05$. However, the small changes in explained variance and the small decrease in the direct effect of the initial CBCL level (TABLEAU 17) suggest that the mediation effect of the mother's stress, although just reaching the statistical significance level, is only partial and very small.

Linear multilevel modeling of externalized behavioral problems. Variables likely associated with a higher risk of externalized problems were also identified using a linear model and a similar selection process. The equation for the base model was $CBCL(\text{externalized})_{ij} = 51.71 - (0.45 \text{ TIME}_j)$ (TABLEAU 16, B). The rate parameter estimate was not statistically different from zero ($p > 0.05$), in accordance with the trend observed for actual scores (FIGURE 11), suggesting stability over time when excluding level 2 variables.

The final selected model's equation is presented in TABLEAU 16, B. A higher CBCL score at initial assessment was associated with having a mother highly stressed *at diagnosis* (FWAT1) ($p < 0.001$), and to a lesser extent ($p = 0.057$) with treatment protocol (91-01 versus 95-01; PROTOCOL); PROTOCOL however, impacted on rate of change ($p < 0.05$). Patients treated on protocol 91-01, assuming equal scores for FWAT1, lost on average 1.43 points per year post-diagnosis, for a total of 5.7 points over the study period. For those on protocol 95-01, the increase was estimated at 0.03 points (= -1.43 + 1.46) per year post-diagnosis. Although statistically significant, the clinical significance of a 0.12 increase over 4 years is negligible, and actually pointed to a lack of decrease over time. FIGURE 12 C illustrates prototype curves. Comparison with FIGURE 12 A, B underscores the relative stability in time, despite FWAT1 effects on initial status, the decrease over time being specific to protocol 91-01. Again, none of

the variables initially hypothesized to be associated with increased behavioral problems (age at diagnosis, gender and CRT) was retained in the final model.

5.2.6 Discussion

At diagnosis, the proportion of patients with a high level of internalized behavioral problems was twice higher than expected from norms (36% vs 16%, X^2 , $p < 0.001$). Higher initial levels of internalized problems in the child were associated with an HR diagnosis and with higher mother's stress level after the induction treatment. These problems were transient and settled over the four years after diagnosis. However, longer than average hospitalizations during induction resulted in unabating levels of internalized problems, most evident in SR patients. By contrast, externalized problems were normative throughout the four-year study period. The mother's stress level at diagnosis was associated with the child's initial level of externalized problems. In addition, the 95-01 (versus 91-01) treatment protocol was associated with a more sustained level of externalized problems over the study period.

Overall, these results support our hypothesis that behavioral problems are transient and return to normative levels when assessed 4 years post-diagnosis, in agreement with previous findings [69, 116, 117, 252, 289, 443, 446]. Importantly, our findings also point out roles for specific factors leading to diverging individual trajectories.

Higher stress level in the mother three months post-diagnosis, longer hospitalization during induction and a HR diagnosis predicted overall higher levels of internalized problems. While FWAT2 is not related meaningful mediator for the child's level of internalized problems at T1, it is a marker of mother vulnerability to the stress of the initial steps of the disease and treatment. These three predictors share a sense of heightened stress experience, especially in the initial phase of the treatment. The subsequent decrease in the internalized problems scores (TABLEAU 16 A, model A) supports this interpretation of an initial stressor. As longer hospitalization duration is due to more medical complications, it is expected that the patients going through more complications during the induction phase experienced higher levels of internalized problems. Moreover, several illness- and treatment-related symptoms such as fatigue

or anhedonia could have been perceived by the mother as internalized problems, such as depressed mood.

Treatment specificities (i.e. protocol 91-01 or 95-01) moderate the rate of change of externalized problems. Our model supports that the trajectories for externalized problems remained more even with the 95-01 protocol than with the 91-01 protocol. CS differences (dexamethasone in 91-01; prednisone in 95-01) are plausible candidates to account for sustained level of externalized problems given their well-known effects on behavior [96, 101, 102]. Evidences indicate that dexamethasone, as compared to prednisone, has superior cerebrospinal fluid penetrance ability, potency, toxicity, withdrawal syndrome-inducing capacity and side-effects [79, 95, 96, 447, 449-452]. Indeed, in a large clinical trial (CCG-1922), children randomized to dexamethasone (6 mg/m²/day) had a lower central nervous system relapse rate and a superior six-year event-free survival than children treated on prednisone (40 mg/m²/day, over 28 days, with a 7- to 10-days taper) [452]. This advantage on event-free survival rate was not found in another large clinical trial (TCCSG-L95-14) in which similar dose of dexamethasone, but higher dose of prednisone (60 mg/m²/day, over 31 days, with a 7-days taper) were used. The incidence of severe acute toxicity, including neuropsychiatric adverse effects, was however higher in the dexamethasone arm, but these differences were not statistically significant [453]. However, 10 years after randomization, no difference in neurocognitive problems following dexamethasone or prednisone was reported in ALL survivors [454]. Of note, behavioral assessments were not included and may be more sensitive, especially in the short-term.

Maternal reports of high internalized problems scores at diagnosis were associated with high level of maternal stress after induction. As mother's stress management difficulties may influence her child's internalized problems' perception [130, 234, 236], we tested whether mother's stress post-induction was a mediator of patient's CBCL between the diagnosis and 1 year later [448]. This post-hoc hypothesis was not supported. Mother's stress post-induction should thus be regarded as a distinct, while correlated, phenomenon. Targeted intervention strategies should thus be developed not only for the mother, but also for the children themselves. Level of externalized problems at diagnosis was also associated with maternal stress level, but

at diagnosis. Mother's stress in this case was likely related to the pre-morbid status, but not to disease- and treatment-related experiences.

A transient increase in behavioral problems seems to occur at two years post-diagnosis (FIGURE 11). Typically, this time period corresponds to the end of the chemotherapy maintenance cycles. At this time, the weekly appointments with the treating oncologist are then replaced by monthly follow-ups. Fears of relapse are common at this point, especially for mothers, and as such, emotional strain associated to this transition period might account for this observation.

Being a girl, younger age at diagnosis and having received CRT did not predict behavioral problems. This lack of effect of CRT [116, 117, 442], gender [69] and age at diagnosis [69, 442] on behavioral problems have been previously reported. Only Schultz and colleagues found an association between CRT [291] and more behavioral problems. However, differences in time elapsed post-diagnosis, types of cancers included and assessment tools limit comparisons.

This study has limitations. The relatively small sample size and the low rate of behavioral problems limit the ability to identify long-term predictive factors. Single information source is another limitation. It would have been interesting to assess associations between fathers-perceived familial stress and CBCL in children, and to contrast them with those obtained when using the mother-reported familial stress level. Also, we did not use self-reported questionnaires in children. As ALL affect predominantly young children, self-assessment could only be done in a small subsample and not longitudinally. Moreover, as internalized behavioral problems might be under reported by parents using CBCL [455], our findings may be all the more reliable.

Beyond the normalization over time, our results showed that the causes of behavioral problems also differ according to their type (internalized versus externalized). Parent- and patient-oriented interventions during treatment should target and assess each type of behavior separately. Furthermore, the effects of CS should be carefully controlled, especially with regard to externalized problems. This matters given that a recent randomized study supports increased event-free survival rates with

dexamethasone over prednisone [452], and that following treatment protocols will likely be modified accordingly.

5.2.7 Acknowledgements

Conflict of Interest: None to disclose. We thank M é l i s s a L é v e s q u e, w h o carefully reviewed this manuscript. Financial support: Fondation des Étoiles/Fondation CHU Ste-Justine (SM) and CIHR (SM). Institut National du Cancer du Canada, Fonds de la Recherche en Santé du Québec, Leukemia Research Fund of Canada.

5.2.8 Tables and figures

TABLEAU 15. Descriptive statistics

Variable	n	X or %	s.d.	range
Days of hospitalization	138	31	12	20 - 125
Patient gender	138	Boys: 57.2 % Girls: 42.8 %	---	---
Initial ALL risk of relapse at diagnosis	138	Standard: 44.9 % Elevated: 55.1 %	---	---
Age at diagnosis	138	6.0	4.3	0 - 17
Cranial radiation therapy exposure	138	No: 26.1 % Yes: 73.9 %	---	---
Relapse (during study period)	138	No: 89.1 % Yes: 10.9 %	---	---
Treatment protocol	138	91-01: 37.0 % 95-01: 63.0 %	---	---
Survival (during study period)	138	No: 9.4 % Yes: 90.6 %	---	---
Mothers FWA scores at T1	116	2.39	0.62	1.32 – 4.11
Mothers FWA scores at T2	95	2.55	0.76	1.20 – 4.61
Patients total CBCL scores at T1	96	55.5	10.2	26 – 73
Patients total CBCL scores at T3	93	51.4	10.3	24 – 76
Patients total CBCL scores at T4	85	52.4	11.2	29 – 90
Patients total CBCL scores at T5	70	49.0	11.0	26 – 76
Patients total CBCL scores at T6	72	48.9	11.6	26 - 74

FIGURE 10. CBCL scores, by diagnostic categories.

Internalized behavioral problem scores at diagnosis (n = 96) (A) and 4 years later (n = 72) (B). Idem, for externalized behavioral problems (C, D). White represents scores lower than 60; grey represents 60-63 scores (inclusively); black represents scores higher than 63, with related patients percentages indicated.

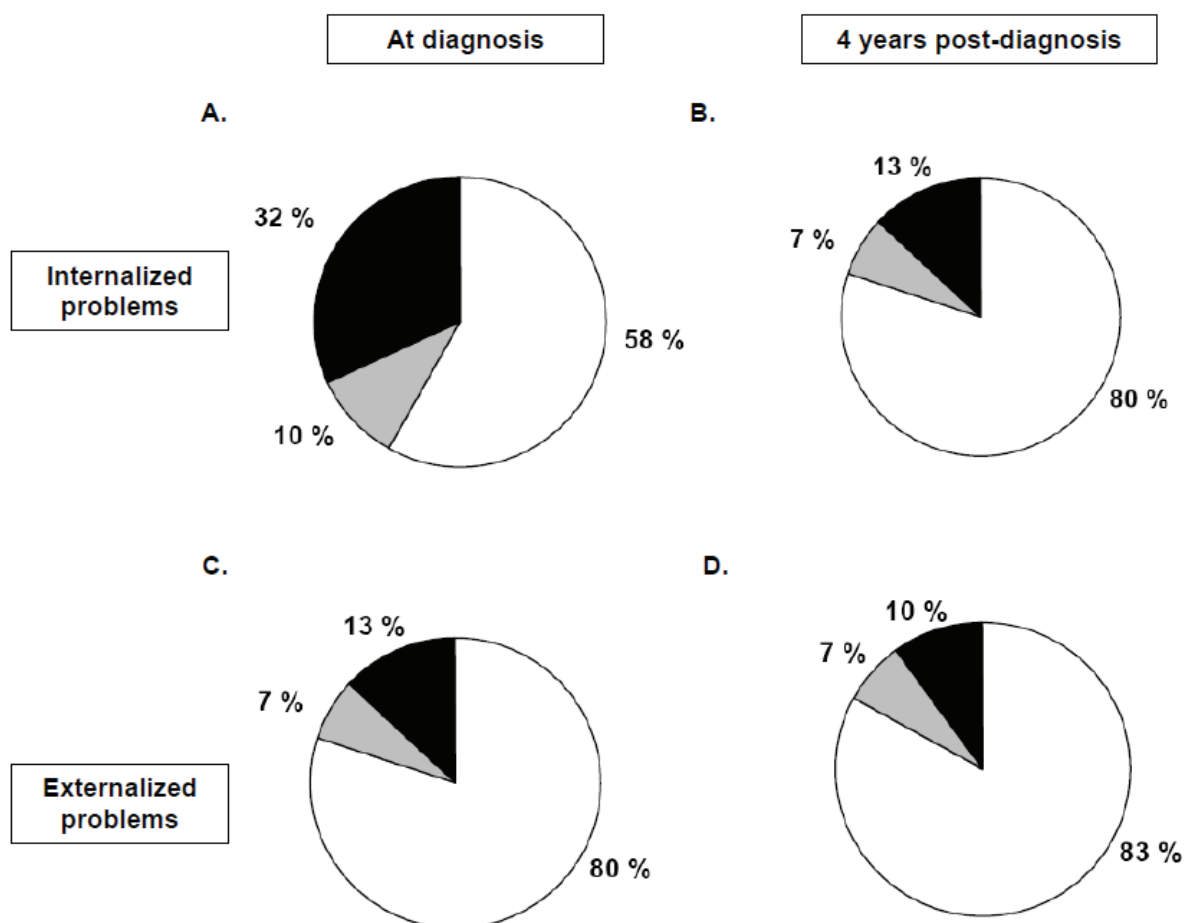


FIGURE 11. Average CBCL scores over time.

Internalized versus externalized problem scores. *** $p < 0.001$; paired t-test between T1 and T6 (n = 59 pairs). Respective number of patients available at 0, 1, 2, 3 and 4 years post-diagnosis: 96, 93, 85, 70, 72.

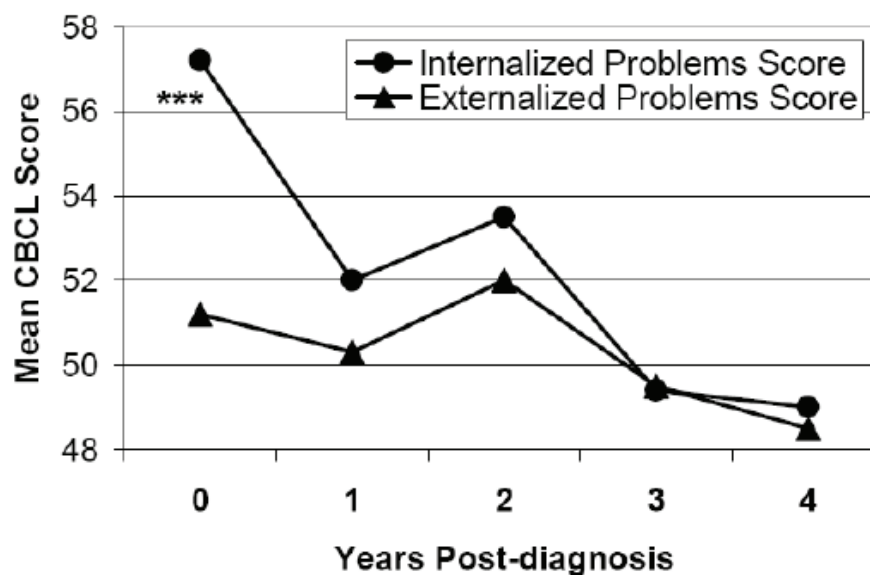


TABLEAU 16. Selected multilevel model with internalized problems (A) and externalized (B) CBCL score as dependent variable.

A

Fixed Effects		Parameters	Models	
			Base	Final
Model for β_{0j}	Intercept	γ_{00}	57.42 ^{***}	54.31 ^{***}
	FWAT2	γ_{01}	---	4.76 ^{***}
	RISK	γ_{02}	---	6.40 ^{**}
Model for β_{1j}	Slope	γ_{10}	-1.73 ^{***}	-0.71
	HOSPIT	γ_{11}	---	7.46 ^{***}
	RISK	γ_{12}	---	-1.98 ^{***}
Mathematical equation: $CBCL(\text{internalized})_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \text{FWAT2} + \gamma_{02} \text{RISK} + (\gamma_{10} \text{TIME}_j) + (\gamma_{11} \text{HOSPIT} * \text{TIME}_j) + (\gamma_{12} \text{DIAG} * \text{TIME}_j)$				

B

Fixed Effects		Parameters	Models	
			Base	Final
Model for β_{0j}	Intercept	γ_{00}	51.71 ^{***}	54.05 ^{***}
	FWAT1	γ_{01}	---	4.28 ^{**}
	PROTOCOL	γ_{02}	---	-3.84 ^{&}
Model for β_{1j}	Slope	γ_{10}	-0.45	-1.43 ^{**}
	PROTOCOL	γ_{11}	---	1.46 [*]
Mathematical equation: $CBCL(\text{externalized})_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \text{FWAT1} + \gamma_{02} \text{PROTOCOL} + (\gamma_{10} \text{TIME}_j) + (\gamma_{11} \text{PROTOCOL} * \text{TIME}_j)$				

& : $p = 0.057$; * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$

TABLEAU 17. Basal linear regression models necessary to test FWAT2 as a mediator of internalized problems evolution from diagnosis to 1 year post-diagnosis.

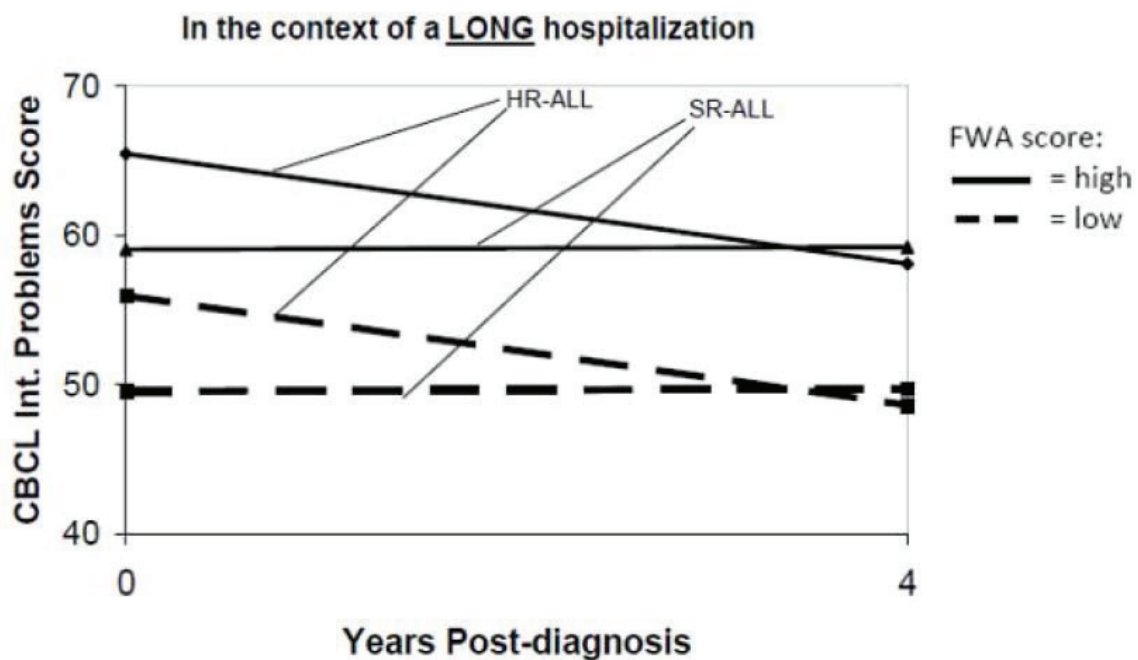
		Dependent variable							
		CBCL internalized problems score 1 year post-diagnosis							
Independent variables	FWAT2	Model A (n = 79)		Model B (n = 78)		Model C (n = 79)		Model D (n = 70)	
		β^{25}	p	β	p	β	p	β	p
Constant		1.44	< 0.001	19.59	< 0.001	38.05	< 0.001	13.98	0.017
CBCL internalized problems score at diagnosis		0.02	0.003	0.58	< 0.001	---	---	0.49	< 0.001
FWAT2		---	---	---	---	5.70	0.001	4.16	0.015
		R ² = 0.11		R ² = 0.36		R ² = 0.14		R ² = 0.41	

²⁵ Raw (non-standardized) coefficients

FIGURE 12. Prototype plots for internalized (A, B) and externalized (C) behavioral problems.

Internalized problems are presented in the context of a longer (38 days) (A) or shorter hospitalization (24 days) (B). Average hospitalization was 31 days. Patients' characteristics used for internalized problems schematics: high / low FWAT2 = FWAT2 centered, plus or minus 1 s.d.; long / short hospitalization duration = log (days) centered, plus or minus 1 s.d.; diagnosis = 0 (SR) / 1 (HR). For externalized problems schematics (C): high / low FWAT1 = FWAT1 centered, plus or minus 1 s.d.; PROTOCOL = 0 (91-01) / 1 (95-01).

A



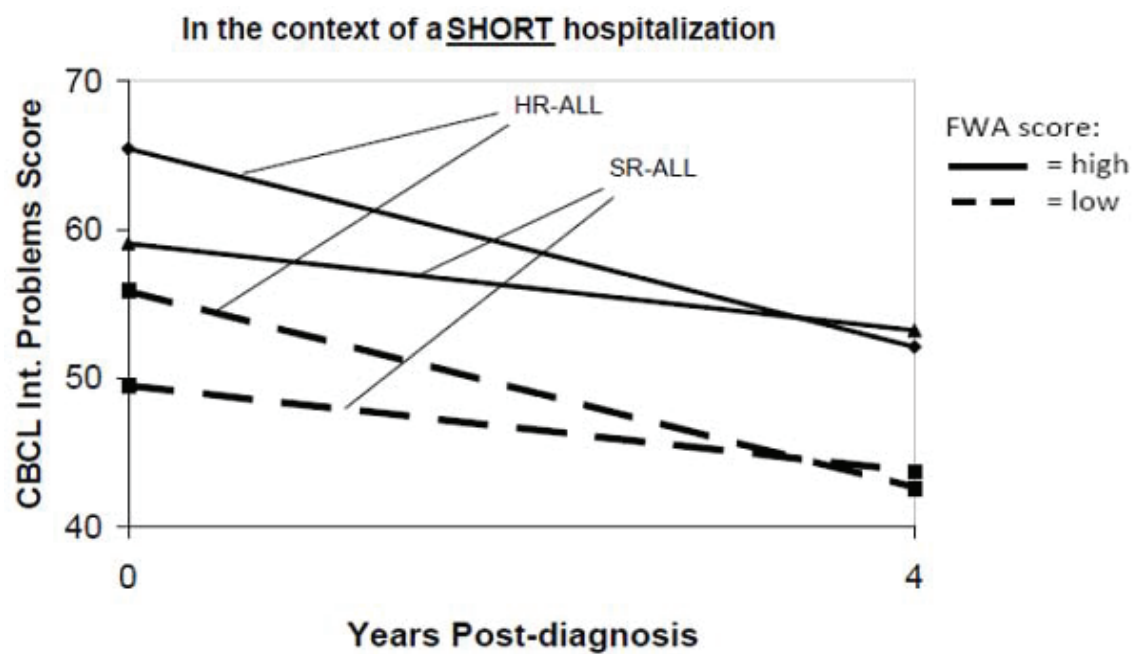
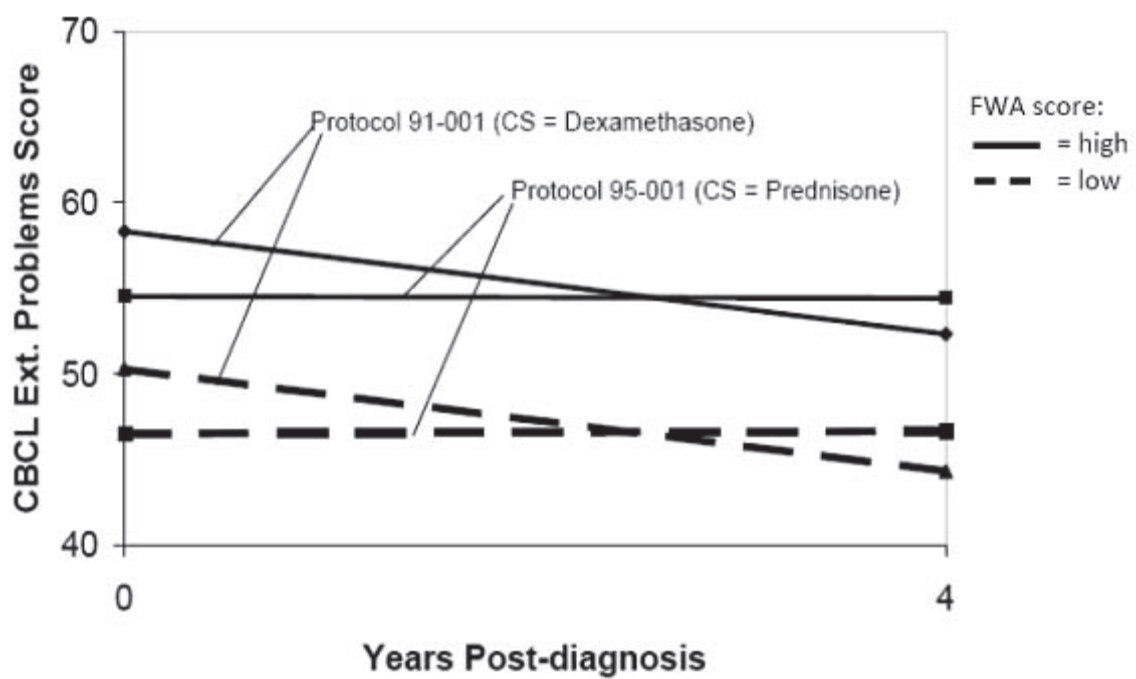
B**C**

TABLEAU 18. Revue de littérature – Problèmes de comportement chez les patients pédiatriques atteints de cancer

Article	n patients / n comparison, disease	Timeline	Assessment	Comparison with	Scores	Predictors
Mulhern, 1989 [442]	183 / n.a., various cancers	≥ 2 y post-treatment (appr. ≥ 4 y post-diagnosis) ²⁶	CBCL, cross-sectional	Norms	Patients with score > 1.5 SD ²⁷ : Int. = 20 % Ext. = 17 %	No association found between CRT or age at diagnosis and CBCL score (Int. or Ext.). Gender not tested.
Anderson, 1994 [116]	100 (ALL only; CRT + chemo) / 50 (various cancers; chemo only)	≥ 2 y post-treatment (appr. ≥ 4 y post-diagnosis)	CBCL, cross-sectional	n.a.	Scores (global, Int., Ext.) for both groups are within average limits.	No association found between CRT and CBCL score (Int. or Ext.). Gender and age at diagnosis not tested.
Noll, 1997 [117]	126 / n.a., ALL	4 y post-diagnosis	CBCL, cross-sectional	Norms	Patients with score > 1 SD: Global = 18.3 %	No association found between CRT and CBCL score (Global, Int. or Ext.). Gender and age at diagnosis not tested.

²⁶ Based on typical ALL treatment time, when there is no serious complication or relapse. – Applies to following estimations of time post-treatment.

²⁷ Expected : 7 %

Hill, 1998 [118]	110 / n.a., ALL	≥ 1 y after receiving 'cured' status (Average of 14.7 years post-protocol treatment start) (<i>appr. ≥ 8 y post-diagnosis</i>)	Youth Self-Report (YSR) ²⁸ , cross-sectional	n.a.	n.a.	Greater psychological distress in patients with CRT (2400 Gy).
Noll, 1999 [443]	76 / 76, various cancers	During treatments (<i>appr. < 2 y post-diagnosis</i>)	CBCL, cross-sectional	Classroom peers (race, age and gender-matched)	Scores in normal range	n.a.
Sawyer, 2000 [252]	39 / 49, various cancers	From diagnosis to 4 years later	CBCL, longitudinal	Community children (age and gender-matched)	More elevated global and Int. scores at diagnosis only	n.a.
Recklitis, 2003 [122]	101 / n.a., various cancers	≥ 2 y post-treatment (<i>appr. ≥ 4 y post-diagnosis</i>)	Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90), cross-sectional	Norms	31.7 % of subjects with psychological distress	Association found between CRT and elevated psychological distress. Idem for younger age at diagnosis, for ALL patients (n = 28). No such association found for gender, for ALL patients (n = 28).

²⁸ Self-report version of Achenbach's Child Behavior Checklist tests, intended for ages 11-18.

Buizer, 2006, [255]	64 / 37 (siblings) and 98 (schoolmates), ALL and Wilms tumor	≥ 1 y post-treatment (appr. ≥ 3 y post-diagnosis)	CBCL, cross-sectional	Siblings and age-matched schoolmates.	ALL patients with score > 1 SD: Global = 25 % Int. = 39 % Ext. = 21 %	Excess of internalized problem behaviors found in ALL high-dose group compared to low-dose MTX group. Gender and age at diagnosis not tested.
Schultz, 2007 [291]	2 979 / 649, various cancers	Average of 11.5 years post-diagnosis	Behavior problem index (BPI) ²⁹ , cross-sectional	Siblings	Leukemia patients more at risk of suffering from all behavioral issues assessed	CRT found to be associated with more behavioral problems. (Model adjusted for age and gender).
Barrera, 2009 [130]	99 / n.a., various leukemias including stem cell transplant treatment	Pre-graft, 1 and 2 years post-graft	CBCL, longitudinal	n.a.	Patients with score > 1 SD pre-graft: Global = 26 % Int. = 33 % Ext. = 19 % Patients with score > 1 SD post-graft: Global = 13 % Int. = 13 % Ext. = 13 %	Positive association found between high maternal distress and patient's internalized problems. Positive association found between CRT and externalized problems. Gender and age at diagnosis not tested.

²⁹ Is a subset of questions from the CBCL.

Campbell, 2009 [289]	30 / 30, ALL	Average of 6.1 years post-treatment (<i>appr.</i> \geq 8 y <i>post-diagnosis</i>)	CBCL and Adult Behavior Checklist (ABCL), cross-sectional	Healthy peers, age and gender-matched	No difference (global) when comparing to control group.	Having received CRT was an exclusion criteria. Gender and age at diagnosis not tested.
Stenzel, 2010 [69]	87 / n.a., ALL	Post-consolidation and end of treatments (average of 67.5 and 126.6 weeks post-diagnosis, respectively) (<i>appr.</i> \geq 2 y <i>post-diagnosis</i>)	Behavior Assessment System for Children (BASC), two time points	n.a.	All average scores in normal range	Having received CRT was an exclusion criterion. No association found between age at diagnosis or gender and any of the behavioral scales, with the exception of younger age at diagnosis, associated with more aggression problems.

5.3 Article 3 – Role of NOS3 DNA variants in externalized behavioral problems in childhood leukemia survivors.

Sophie Marcoux¹, M.Sc.; Philippe Robaey¹, M.D. Ph.D., Annabel Gahier¹, M.Sc. M.D., Malgorzata Labuda¹, Ph.D., Julie Rousseau¹, M.Sc., Daniel Sinnett¹, Ph.D., Albert Moghrabi¹, M.D.; Caroline Laverdière¹, M.D.; Maja Krajinovic¹, M.D. Ph.D.

Authors' affiliations:

¹ Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

5.3.1 Avant-propos

Il s'agit ici aussi d'un article scientifique de contribution originale. Les données étaient collectées dans le cadre d'une étude longitudinale multidisciplinaire. La candidate a constitué et validé la base de données à analyser après une revue de la littérature et un approfondissement majeur de ses connaissances en génétique, qui l'ont conduite à formuler ses propres questions de recherche. Le travail de validation a été extensif, et a notamment compris une collecte de données dans les dossiers cliniques. Sous la supervision de son directeur et de sa co-directrice, la candidate a appris les techniques d'analyses spécifiques et effectué toutes les analyses. L'article apparaît ici dans la forme intégrale qu'il avait lors de sa soumission à la revue *Journal of Pediatrics*.

5.3.2 Abstract

Objective. Neuropsychological problems occurrence varies among childhood cancer survivors, and associated risk factors have not been fully deciphered. We wanted to study the role of genetic variants in behavioral problems in this population.

Study design. Behavioral problems in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients (n = 138) were investigated longitudinally, using the Child Behavior

Checklist (CBCL) questionnaire and multilevel statistical modeling. 34 candidate polymorphisms, related to anti-cancer drug effects, were investigated.

Results. NOS3 gene functional polymorphisms showed significant association: patients homozygous for the minor allele at investigated loci showed decreased externalized behavioral problems scores over time (t-tests: T-786C $n = 69$, $p = 0.003$; G894T $n = 71$, $p = 0.065$). The effect was even more pronounced for individuals that are homozygous for the -786C844T haplotype (t-test, $n = 69$, $p < 0.001$) and results were supported by multilevel modeling analyses ($p < 0.001$). No such association was observed for internalized behavioral problems.

Conclusion. NOS3 variants modulate externalized problems individual trajectories, likely in relationship with glucocorticoids (GC) exposure.

5.3.3 Introduction

Behavioral problems may be increased in a significant but transient manner in childhood cancer patients [252, 446]. We reported that behavioral problems are best predicted by time-circumscribed factors in ALL survivors, such as disease-related variables, and treatment-related pharmacological variables (*Marcoux et al. under review*). Studies also support a role for specific chemotherapeutic agents in the manifestation of behavioral problems in pediatric cancer survivors, most notably methotrexate (MTX) [8, 68, 85] and GC [96]. Through folate depletion, MTX administration can lead to increased homocysteine (Hcy) levels, which is associated with neurotoxicity [354]. Exogenous GCs disrupt the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response, which can lead to increased risk of mental health-related problems [96].

Despite the use of standardized drugs and dosing, treatment-related side-effects affect patients differently. Genetic components, particularly polymorphisms associated with drug effects are likely involved. Given the MTX- and GC side-effects

profile on the nervous system, related genes variants could account for inter-individual differences in behavioral problems observed in childhood ALL patients. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine reductase (MTR), methionine synthase reductase (MTRR), endothelial nitric oxide synthase (NOS3) and cystathionine β -synthase (CBS) gene polymorphisms have been found to be associated with variations in homocysteine levels [456]. The GC receptor (NR3C1) is a key downstream GC effector; NR3C1 variants have been shown to influence exogenous GC therapeutics and side-effects [457]. Transcriptional activity resulting from NR3C1-GC coupling and binding to glucocorticoid receptor elements (GRE) is highly regulated [458]. Several additional factors may thus modulate downstream GC-related effects, including nuclear factor kappa-B (NF- κ B) 1 and 2, and NF- κ B inhibitor (NF- κ B I) A [459]. GC-mediated apoptosis of ALL cells is regulated by several components of the apoptotic machinery, of which Bcl-2 interacting protein Bim and Bcl-2 associated X protein Bax seem to be important contributors [460, 461].

Childhood ALL is one of the first cancers for which extensive pharmacogenetic studies have been done. Several polymorphisms influencing susceptibility to ALL, survival rates, relapse risk, and treatment-related toxicity have been identified by several groups including ours, as reviewed in [137, 149]. Despite the considerable potential implications of such studies, there have been few pharmacogenetic studies linking neuropsychological outcomes following anti-cancer drugs administration. Exceptions are intelligence quotient (IQ) decrease [91] and attention disorders [189] investigations. Of note, medical treatments, such as exposure to radiation therapy, appeared to interact with the genetic effects [91].

Because of their ability to induce neurotoxicity, we postulated that over time, variants of genes responsible for the effects of the anti-cancer drugs MTX and GC's effects could affect the prevalence of behavioral problems in patients. This study aims at testing the role of candidate polymorphisms in a longitudinal follow-up study design on behavioral problems in childhood ALL patients, using a well-validated questionnaire.

5.3.4 Methods

Patient population is composed of 138 patients diagnosed with ALL between 1993 and 1999 (age range, 0-18 years old) at CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada. All patients were treated according to the Dana-Farber Cancer Institute ALL protocol 91-001 or 95-001 [82, 447]. Prior cancer treatment was an exclusion criterion. The majority of patients were of European descents (89.1%). The outcome of interest, patients' behavioral problems, was evaluated at diagnosis, and 1, 2, 3 and 4 years post-diagnosis. At each time point and for a maximum of 5 repeats, mothers completed the CBCL, a frequently used and well validated instrument to investigate behavioral problems in this population [311]. 0, 1, 2, 3, 4 and 5 measurements for the same patient were available respectively for 20, 20, 10, 18, 28 and 42 participants. Age- and gender standardized (mean: 50, s.d.: 10) T scores were used for assessment of problem prevalence and statistical models. Research protocols were reviewed and approved by the CHU Ste-Justine's Research Ethic Board. Parents' informed consent was obtained from all participating families.

Genotyping and polymorphisms. Candidate polymorphisms were MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G), NOS3 (T-786C, G894T), CBS (844 Ins 68), Bax (T-1962G, A-1836T, A-1076G), Bim (T-1928G, T-1894C, C298T, A2251T, G2252T), NR3C1 (G-3807A, A-627G, G200A, A1220G, C646G, T1511C), NF- κ B 1 (T-1796C, -397 Del CAAT, A 5 Int 1 G, A 6 Int 1 G, C 8 Int 23 T), NF- κ B 2 (-1867 Ins G, C-118T, A-140G, G-26T), NF- κ B IA (C-1433T, C-326T, A174G, C1050T). Genotyping details of MTX effects-related polymorphisms have been published previously by our group [91]. The same applies for NR3C1 polymorphisms G-3807A, A-627G, T1511C and C646G [161]; G200A and A1220G [109]. All NF- κ B 1, 2, IA polymorphisms, as well as Bim and Bax gene variations were selected from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database. The frequency of minor allele was not sufficiently high for 7 selected polymorphisms (CBS 844Ins68; Bax A-1836T; NR3C1 A-627G/G200A/A1220G/T1511C; NF- κ B 1 T-1796C) to carry on preliminary analyses; these polymorphisms were not further considered. Two polymorphisms (Bax A-1076G; NF- κ B IA A 174G) were not in Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 0.05$), and were excluded from the analyses, leaving a total of 25 candidate polymorphisms.

Statistical analyses. Longitudinal data were analyzed through multilevel modeling, in which a level 1 variable modeled time as a dependent variable, and level 2 variables modeled the impact of inter-individual specificities on variation in time (initial status and rate of change) as dependent variables. Inter-individual (level 2) variables were the polymorphisms identified as potential genetic predictors of behavioral problems changes. The major advantage of this statistical method is that it takes into account patients with incomplete set of measurement results in regression parameters estimations, in addition to those of patients with full measurement sets. All, 5, 4, 3, 2, 1 and 0 time points were available respectively for 30.4%, 20.3%, 13.0%, 7.2%, 14.5% and 14.5% of patients.

Skewness and kurtosis scores were verified to ascertain normal distribution of continuous variables. These scores calculations and other classical analyses (descriptive statistics, t tests) were performed using SPSS (version 16.0). Multilevel parametric analyses were conducted using SAS MIXED procedure (SAS version 9.2). Linkage disequilibrium (LD) between NOS3 gene variants T-786C and G 894T was calculated using Haploview (version 3.32). Validation and p value for LD were obtained by EH (<http://linkage.rockefeller.edu/ott/eh.htm>) and PHASE (version 2.1) was used to infer NOS3 haplotypes [462, 463]. Office (version 2003) was used for prototype plot production. Given multiple testing, p value was set at 0.002 using Bonferroni's correction ($0.05 / 25$ candidate polymorphisms). This p value was used in multilevel final model selection; for preliminary analyses and unless otherwise specified, $p < 0.01$ was considered significant.

5.3.5 Results

Prevalence of behavioral problems. Based on the reference norms, 16% of the children were expected to have CBCL scores above 60. The proportion of patients in this sample scoring ≥ 60 for global behavioral problems index were 36% and 21%, at diagnosis and 4 years later, respectively. For internalized problems, proportions of patients above normal score range were 42% ($p < 0.001$) and 20% (n.s.) respectively. Regarding externalized problems at these two time points, 20% and 17% of patients were above 60 (both n.s.) respectively. These findings imply stability of externalized problems levels despite the significant life changes accompanying the initial treatment

period, but showed a transient increased prevalence of internalized problems during the same period (*Marcoux et al., under review*).

Influence of NOS3 variants on externalized problems. As preliminary analyses, global CBCL scores were compared for individuals that are homozygous or carriers of minor allele (both heterozygotes and homozygote) for 6 MTX and 19 GC drug effect-related polymorphisms. Analyses were done using the latest time point available between 3 and 4 years post-diagnosis (data not shown). The only significant difference (using $p < 0.05$) found was when patients were analyzed using NOS3 T-786C polymorphism, more specifically for CC individuals compared to remaining genotypes (t test; $n = 80$; $p = 0.012$).

Both internalized and externalized problems contribute to the global behavioral problem score. As genetic variants may impact on each type of behavioral problems, they were further considered separately. No difference was found at any time point between NOS3 T-786CC and remaining genotypes for internalized problems ($p > 0.05$, data not shown). However, with regard to externalized problems, CC patients showed significantly lower CBCL scores 4 years later compared to other patients (t test; $n = 69$; $p = 0.003$; FIGURE 13 A). We previously reported that TT carriers for NOS3 G894T polymorphism were more likely to suffer from long-term IQ deficits [91]. However, with regard to externalized problems, the difference between homozygous TT individuals and patients with other genotypes for this second NOS3 polymorphism was only found to be only marginally significant at 4 years post-diagnosis (t test; $n = 71$; $p = 0.065$) (FIGURE 13 B).

LD was previously reported between these single nucleotide polymorphisms (SNPs) [464]. Our analysis confirmed LD and showed that four inferred haplotypes had frequencies compatible with such an association (TABLEAU 19; $p < 0.001$). A difference for externalized problem scores between homozygotes for the -786C894T haplotype (arbitrarily named haplotype 2, TABLEAU 19) and patients with other haplotypes was statistically significant (t test; $n = 69$; $p < 0.001$) at 4 years post-diagnosis (FIGURE 13 C). The average difference was more than 10 CBCL points, which is clinically meaningful.

Multilevel model of NOS3 variants as predictors of individual externalized problems trajectory. To investigate the potential role of homozygosity for NOS3 *2 haplotype on individual trajectories of externalized problems, multilevel modeling was used. Average variation in time of externalized problems scores was first modeled, excluding any inter-individual differences (*Base model* – TABLEAU 20). Parameter estimates indicate that on average, the initial score at diagnosis was 51.71, and that scores decreased of 0.45 points/year post-diagnosis. In other words, the best fitted base model taking into account all patients' scores (i) at all time points available (j) is $CBCL\ score_{ij} = 51.71 - (0.45 * (\text{years post-diagnosis})_j)$. After four years post-diagnosis, the average total decrease was 1.8 points, which bears no clinical significance.

The relationship between the homozygosity for *2 haplotype and individual trajectories was investigated next (**2*2 vs. others individuals model* – TABLEAU 20). The presence of *2*2 had a highly significant impact on the rate of change in CBCL scores. Using stringent Bonferroni's corrected p value of 0.002. Individuals homozygous for *2 haplotype showed an average decrease in externalized problem scores of 3.5 points/year post-diagnosis ($p < 0.001$), for a total decrease of 14 points after 4 years. Meanwhile, other patients' scores remained remarkably stable, with a total decrease of only 1.32 points over the same 4 year period $((-3.50 + 3.17)/\text{year} * 4 \text{ years})$. Prototype plot for the two patients groups is shown at FIGURE 14. Since 15 patients were not Caucasians, we performed analyses limited to Caucasian patients only and similar results were obtained (impact of *2*2: $p = 0.003$). The presence of *2*2, however, did not have any effect on the CBCL initial scores. For individuals with and without *2*2 haplotype, the initial average scores were 53.81 and 51.69, respectively.

5.2.6 Discussion

Gene variants involved in anti-cancer drug effects were investigated for their role in behavioral problems in childhood ALL patients over a 4 year period following diagnosis. Despite the stability in externalized problem scores for the majority of patients, a subset of them carrying two minor alleles for two NOS3 polymorphisms

showed significant decreases in scores over time, as compared to carriers of any other alleles combinations. No such association was found between the investigated polymorphisms and differences in individual trajectories for internalized problems.

Nitric oxide (NO) acts as a molecular second messenger and is a potent vasodilator. NO production in the nervous system depends on NOS1, but also on NOS3, which is expressed in hippocampal pyramidal cells. ([465] p. 76). Altered activity has been reported for NOS3 T-786C [196, 197] and G894T minor variants [200], resulting in decreased NOS3 gene promoter activity [196] and decreased NO production [200], respectively. Evidence is suggestive of an association between decreased NOS3 activity and abnormally low levels of aggression and impulsivity, in humans [198] and animals [466]. NOS3^{-/-} mice also show lower levels of aggression [466] compared to wild-type animals. In addition, NOS3^{-/-} mice treated with dexamethasone did not show the increase in NOS activity and showed no NO-mediated vascular protection [467]. In rats, Gulati and co-workers found that NO mimetics have a protective influence against the neurobehavioral alterations and accompanying oxidative injury markers following exposure to emotional stress using the restraint stress paradigm [468]. In a study involving 167 suicide attempters, 92 suicide completers and 312 control participants, Rujescu and co-workers found an association between NOS3 minor alleles and a protective phenotype against suicide [198]. Together, these findings argue in favor of a contribution of NOS3 minor alleles to decreased externalized problems.

Consequently, patients with minor alleles for NOS3 polymorphisms would have been expected to have lower levels of externalized problems scores, compared to others. This was indeed the case, with externalized problems decreasing with time to lower levels in individuals homozygous for -786C. We already demonstrated (*Marcoux et al., under review*) that externalized problems tend to decrease more steeply over the four years of follow-up in ALL patients who received a more potent GC treatment (dexamethasone compared to prednisone) in the first two years of treatment, which demonstrates the effects of GC exposure on externalized problems in this cohort. Accordingly, it is expected that following exposure to intensive GC regimen during the treatments, the minor allele NOS3 carriers showed a more steeply descending slope,

as compared to major NOS3 allele homozygotes, as this subset of patients returned to the low levels of externalized behaviors problems that existed prior to the disease.

We also found NOS3 T-786C and G894T SNPs to be in LD. This has also been reported in a German study [464], while inconclusive in Japanese populations [469, 470]. The decrease in CBCL score was more pronounced when classifying patients by haplotype, rather than by single SNPs, suggesting complementary effects of minor alleles. The same haplotype, with a supplementary NOS3 SNP, also has been associated with a protective phenotype against suicide completion [198].

We have previously identified that homozygous individuals for the minor T allele of G894T polymorphism were at higher risk for long-term IQ decline in this population [91]. Moreover, impact differences of G894T variants on IQ decline were exacerbated when adjusting for whether brain irradiation was included as part of the treatment. However, the impact of this variant was only marginal with respect to behavioral problems, and its interaction effect with brain irradiation was not significant (data not shown). Finally, haplotype *4 (-786T 894T), rather than haplotype *2, was associated with neurocognitive decline (*Krajinovic, unpublished data*). Genetic liabilities to cognitive and behavioral problems thus appear distinct even when analyzed within the same gene. Globally, MTX-related Hcy level modulation was suspected to be the main neurotoxicity factor when investigating neurocognitive outcomes [91], while GC a more likely to have an effect on behavior.

The limited sample size is a limitation to this study. Some other of the 25 investigated polymorphisms associations may have been left undetected given lack of statistical power. These findings should be replicated as sampling effects might also account for random association.

To our knowledge, this is the first study to report that NOS3 genetic specificities might impact on behavior in a pediatric population, a finding reported so far in adult patients only [198, 471, 472]. Evidence from this study and others [91, 473] support an important role for NO in normal and abnormal development of CNS, and provide additional cues in understanding chemotherapy-induced neurotoxicity, and in designing future intervention strategies for the management of externalized problems in pediatric oncology patients.

5.3.7 Acknowledgements

We would like to thank M é l i s s a L é v e s q u e, who carefully reviewed this manuscript.

5.3.8 Tables and figures

TABLEAU 19. Patients demographic and NOS3 polymorphisms-related descriptive statistics.

Variable	n	X or % (n)	s.d.	range
Gender	138	Boys: 57.2 % Girls: 42.8 %	---	---
Age at diagnosis	138	6.0	4.3	0 - 17
Genotype frequency, NOS3 T-786C	130	TT: 32.3 % (42) TC: 55.4 % (72) CC: 12.3 % (16)	---	---
Allelic frequency, NOS3 T-786C		T: 60.0 % C: 40.0 %	---	---
Genotype frequency, NOS3 G894T	134	GG: 41.8 % (56) GT: 47.0 % (63) TT: 11.2 % (15)	---	---
Allelic frequency, NOS3 G894T		G: 65.3 % T: 34.7 %		
Haplotype frequency	130	1 - CG: 14.2 % (37) 2 - CT: 26.5 % (69) 3 - TG: 51.2 % (133) 4 - TT: 8.1 % (21)	---	---

TABLEAU 20. Multilevel modeling of the impact of *2*2 homozygosity on externalized problems, from diagnosis to four years post-diagnosis.

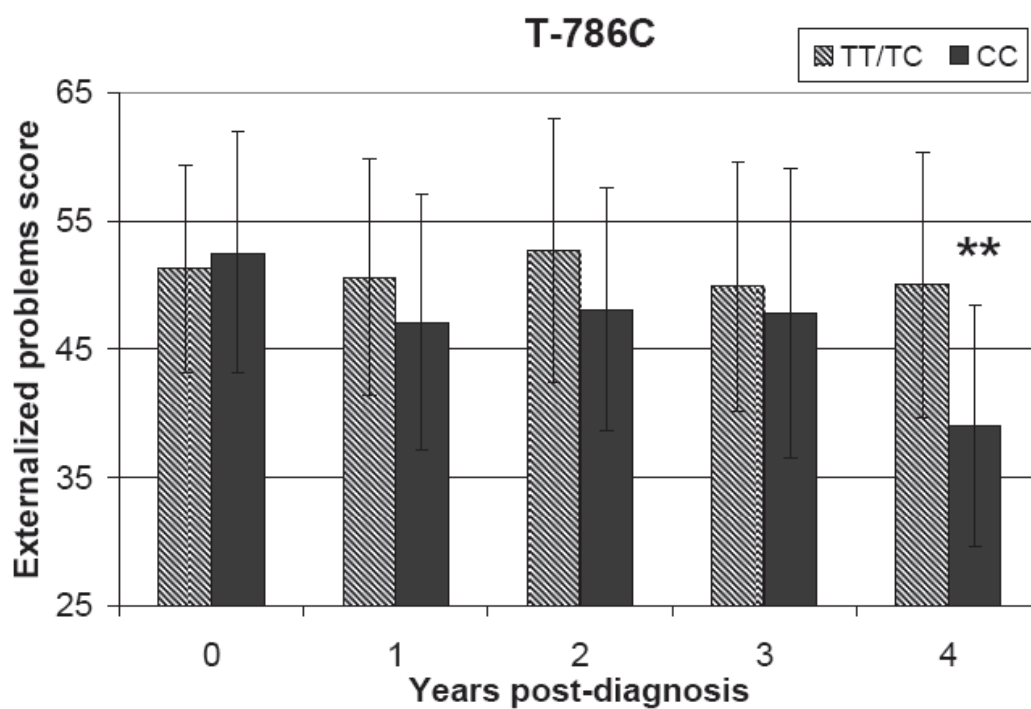
Fixed Effects		Parameters	Models	
			Base	*2*2 carriers vs others
Model for β_{0j}	Intercept	γ_{00}	51.71 ^{***}	53.81 ^{***}
	Haplotype *2*2	γ_{01}	---	-2.12
Model for β_{1j}	Slope	γ_{10}	-0.45 ^{***}	-3.50 ^{***}
	Haplotype *2*2	γ_{11}	---	3.17 ^{***}

*** : $p < 0.001$. Patients were coded «0» if *2*2, «1» otherwise.

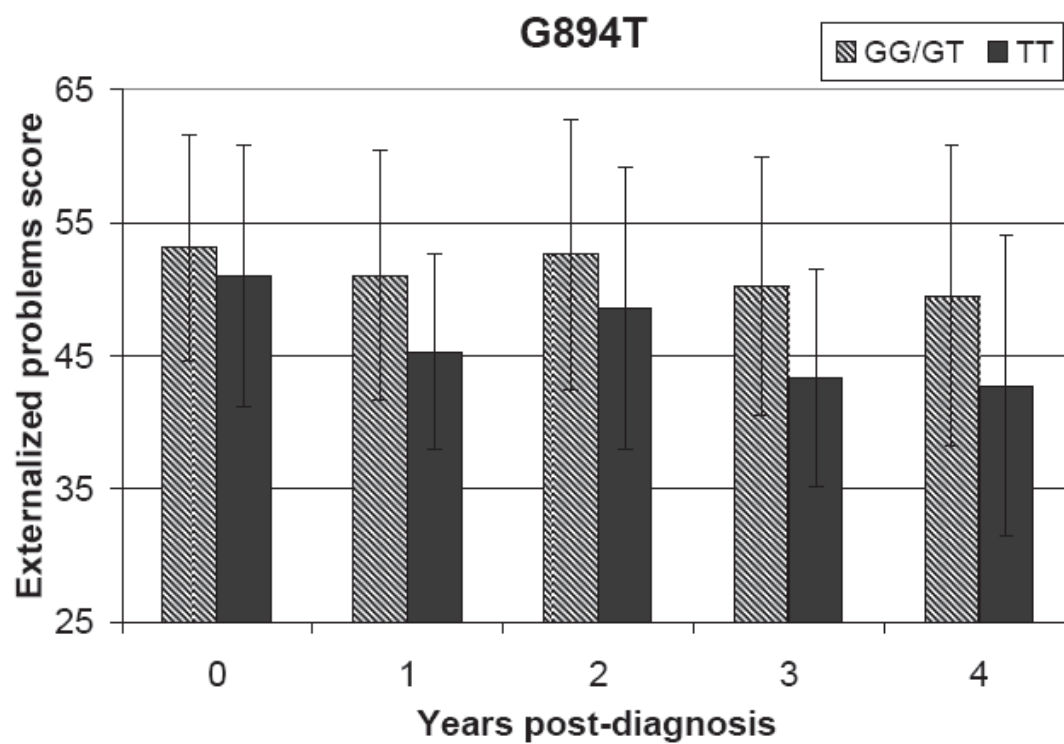
FIGURE 13. Average externalized problem CBCL scores according to patients' NOS3 genotypes.

Genotypes at C-786T (A) and G 894T (B) loci, and to *2 haplotype homozygosity (C). ** : $p = 0.003$; *** : $p < 0.001$. (A, B) Patient numbers at 0, 1, 2, 3 and 4 years post-diagnosis were, respectively, 80, 77, 70, 58 and 59 for TT/TC, and 13, 13, 11, 8, 10 for CC genotype of T-786C; 86, 82, 72, 62, 61 for GG/GT, and 10, 11, 11, 7, 10 for TT genotype of G894T polymorphism. (C) Patient numbers for each subgroup, at each time measurement, are indicated in respective columns.

A.



B.



C.

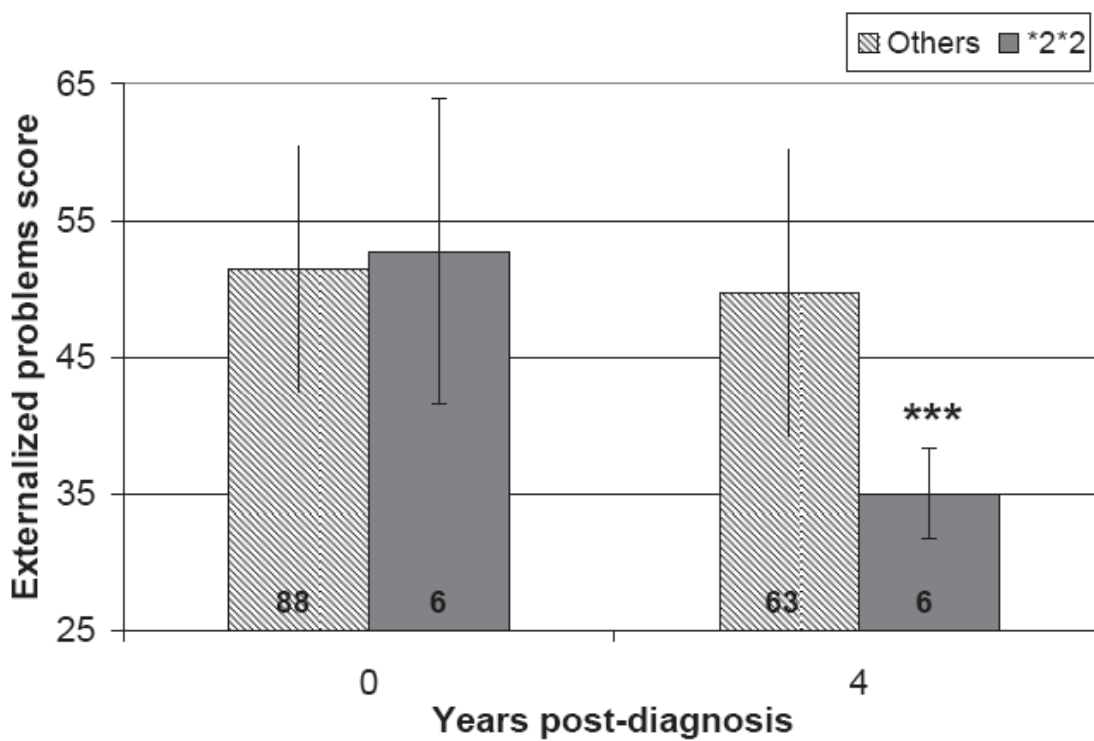
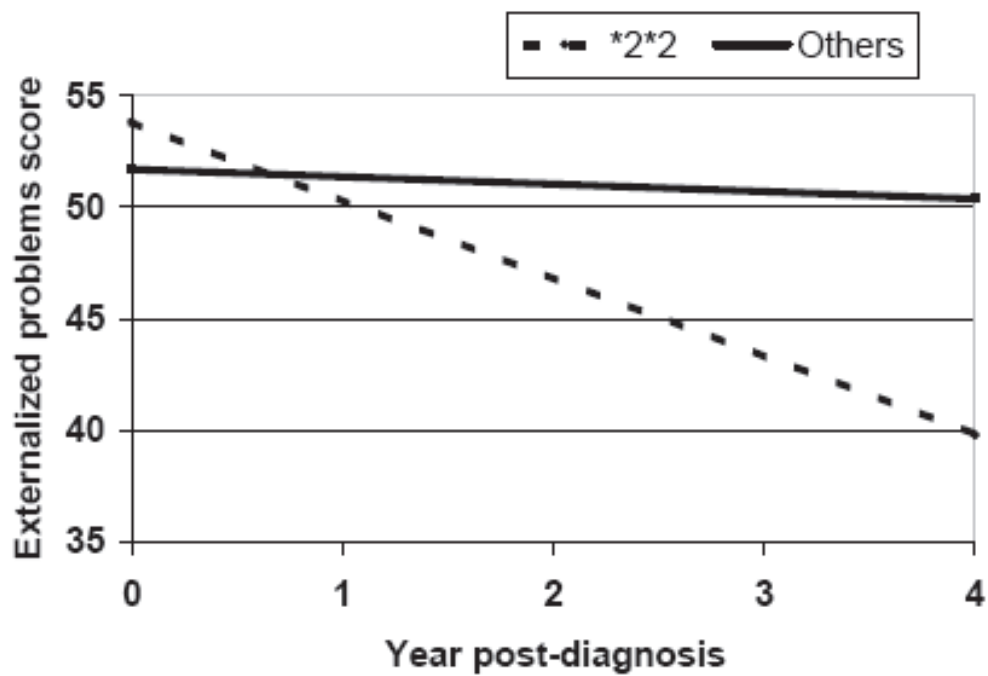


FIGURE 14. Prototype plot illustrating the change in rate of externalized problems during the study period in individuals with and without *2*2 haplotype.



CHAPITRE 6 : DISCUSSION

Cet avant-dernier chapitre utilise les principaux résultats exposés dans cette thèse pour aborder sous différents angles de nouvelles questions de recherche. Une première section revoit les évidences présentées en regard du savoir actuel : comment ces connaissances acquises s'inscrivent-elles par rapport aux connaissances actuelles? Dans un deuxième temps, les implications potentielles et concrètes des résultats obtenus sur la pratique clinique sont discutées. Dans la troisième section, les limites méthodologiques sont décrites. Finalement, la quatrième et dernière section s'ouvre sur les perspectives à court, moyen et long-terme : de nouveaux projets de recherche en lien avec ce projet d'études doctorales y sont proposés.

6.1 Mise en contexte des résultats

Les évidences présentées (Article 2 , Article 3) apportent des éléments nouveaux pour approfondir la discussion sur la prévalence réelle des problèmes de comportement dans cette population, l'utilisation des connaissances génétiques pour identifier les facteurs de risque, le choix du type de GC principal à utiliser dans les traitements de la LLA pédiatrique, et les spécificités apparentes de la neurotoxicité subséquente aux traitements. Globalement, les connaissances acquises incitent à reconsidérer les inconvénients associés aux études uni-disciplinaires qu'il conviendrait d'appeler «en silo», en regard des avantages et défis qui accompagnent une perspective multidisciplinaire.

6.1.1 Prévalence des problèmes de comportement

Des variations substantielles existent dans la description des problèmes de comportement des patients pédiatriques atteints de cancer (consulter **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : les études supportent des prévalences d'indices cliniques de problèmes de comportement soit plus élevées, soit similaires, soit plus faibles chez ces patients comparativement à des groupes contrôles [474]. Au moins 4 possibilités doivent être considérées pour expliquer ces conclusions a priori irréconciliables:

- 1) Il est possible que certains styles de comportements des patients pédiatriques atteints de cancer diffèrent de ceux des enfants bien portants, qui ne seraient pas bien représentés dans les échantillons normatifs des instruments utilisés, influençant leurs scores sur des mesures de problèmes de comportement [220, 475].
- 2) Des différences notables dans le soutien multidisciplinaire accordé aux patients et à leur famille pourraient moduler significativement le processus d'adaptation et, en conséquence, l'ajustement final.
- 3) La question de l'hétérogénéité est particulièrement problématique dans ce domaine.
 - a. Hétérogénéité méthodologique. À l'exception du CBCL pour les problèmes comportementaux, la majorité des méthodes utilisées pour obtenir un indice de problèmes de comportement sont d'usage peu répandu, quand ils ne sont pas carrément des «outils-maison» pour lesquels des études de validation et des tests de fidélité n'ont pas été faits. Utiliser des questionnaires avec différents répondants (le patient, le père, la mère, le clinicien) joue aussi un rôle dans la variabilité des évidences rapportées.
 - b. Hétérogénéité des pathologies. La rareté des cancers pédiatriques encourage l'agrégation de patients ayant reçu des diagnostics, et conséquemment des traitements, différents. Cela peut influencer les résultats aux indices de problèmes de comportement, puisque certains traitements peuvent causer des effets secondaires pouvant être confondus avec les symptômes de problèmes de comportement. Des variabilités dans la douleur ressentie ou dans la prévalence d'incapacités post-traitement, par exemple, peuvent aussi avoir un effet similaire lorsque des mesures de qualité de vie sont utilisées.
- 4) Les problèmes de comportement s'inscrivent dans un processus dynamique au cours du temps, à l'évolution par fois complexe : les conclusions tirées d'études transversales doivent être interprétées avec prudence, puisque qu'elles ne peuvent être extrapolées à d'autres moments que celui inclus dans le devis expérimental.

La plausibilité d'un modèle ou d'une théorie se renforce avec l'accumulation d'évidences. Les données présentées dans cette thèse ont les avantages de (1) provenir d'une étude impliquant un groupe de patients relativement homogène, et (2) d'avoir utilisé un instrument validé permettant des comparaisons avec des études

similaires. Finalement, le devis longitudinal a permis de constater la nature dynamique du processus d'adaptation à travers le temps. L'ensemble de ces caractéristiques permet d'apporter une contribution significative à l'état des connaissances, sans pour autant prétendre clore définitivement aucune controverse.

En général, la prévalence des problèmes de comportement diminue au fil du temps, de façon plus marquée pour les problèmes internalisés. La principale hypothèse pour expliquer cette diminution est le «retour à la normalité» pour le patient et sa famille, une fois les traitements complétés. Une autre hypothèse serait une différence dans le système de référence parental : une augmentation des problèmes secondaires de santé physique chez les survivants pourrait ainsi prendre le dessus sur les problèmes de comportement notés par les parents (*Dr Kevin Krull, St. Jude Children's Research Hospital, communication personnelle*). Des études portant précisément sur l'apparition des premiers symptômes de problèmes de santé post-traitement chez les patients seraient requises pour vérifier cette hypothèse. Il est aussi possible que ce la soit effectivement le cas, mais de façon plus prononcée pour les types de cancer dont les séquelles surviennent immédiatement après les traitements, les cas d'amputations suite à un ostéosarcome, par exemple. Dans le cas de la LLA, toutefois, le paradigme actuel suggère effectivement l'augmentation graduelle des problèmes de santé secondaires au traitement en fonction du temps, mais dans une fenêtre post-traitement plus tardive que les 4 ans post-diagnostic de la présente étude, ce qui rend cette seconde hypothèse moins probable.

Finalement, des symptômes liés à la maladie et au début des traitements, s'estompant au fil du temps, constituent une troisième hypothèse pour expliquer cette diminution des problèmes internalisés. Ainsi, des symptômes tels que la perte d'appétit, la fatigue, l'anhédonie, ou encore l'anergie causés par la maladie ou son traitement pourraient 1) être confondus par la mère avec des symptômes de problèmes internalisés, 2) réellement entraîner des symptômes de problèmes internalisés chez le patient,

6.1.2 Polymorphismes en tant que facteurs de risque

La majorité des études sur les polymorphismes en oncologie pédiatrique ont surtout porté sur des VD catégorielles bien définies (survie, EFS, rechute), et/ou à court terme (principalement : mesures de métabolites, mesures de toxicités diverses) (consulter TABLEAU 11). Ces études ont permis de constater l'importance qui doit être accordée aux effets de l'épidémiologie génétique dans l'interprétation des résultats, qui pourraient probablement expliquer des conclusions a priori contradictoires. Elles ont aussi servi à confirmer que la taille d'effet principal, même en considérant uniquement comme VI les variants d'un seul polymorphisme, peut être suffisamment importante pour expliquer une proportion significative de la variabilité observée dans la réponse thérapeutique et les toxicités associées.

Les résultats exposés dans cette thèse abondent dans ce sens (Article 3). De façon plus novatrice, ils supportent aussi les idées suivantes :

- 1) Les effets principaux de certains polymorphismes sont suffisamment importants pour modifier de façon perceptible des VD non-catégorielles (e.g. de variable catégorielle nettement définie : survie à 5 ans post-diagnostic) ou plus délicatement quantifiables (eg. de variables continues nettement définies : taux de métabolites, décompte leucocytaire), comme le sont les résultats à des tests psychométriques. Des études récentes sur la dépression et l'adversité montrent ainsi le rôle de la génétique dans la survenue de maladies et/ou l'expression de traits complexes, pour lesquelles la considération de phénotypes intermédiaires s'impose. Les répercussions de polymorphismes du récepteur de sérotonine (5-HTT) dans la réponse au stress et la dépression constituent à cet effet un paradigme notoire et stimulant [476]. Il a ainsi été observé que, dans un groupe d'individus ayant souffert de maltraitance parentale, les risques de souffrir de dépression et de commettre un suicide étaient plus importants chez les porteurs de une ou deux copies de la version 's' du polymorphisme, soit l'allèle associé à une diminution de l'expression du gène 5-HTT [477].
- 2) Nonobstant le point précédent, les connaissances acquises par la stratégie de gènes candidats sont probablement minimales par rapport à celles qui pourraient être générées si la considération des effets génétiques dans le cadre d'interactions

devenait plutôt la norme. Ces interactions peuvent être de type gène x gène, ou gène x environnement. Les études à grande échelle (de type *Genome-Wide Analyses* – *GWA*) permettent d'identifier de nouvelles combinaisons de polymorphismes susceptibles d'être impliqués dans la pathologie, en comparant par exemple les profils génétiques de patients atteints d'une maladie donnée à ceux de patients appariés bien-portants. Des processus candidats peuvent alors être découverts, tels des altérations affectant plusieurs éléments d'une même voie métabolique, par exemple. Dans le cas des interactions gène x environnement, l'environnement peut prendre la forme de facteurs différents : métaboliques, nutritionnels, pharmacologiques, toxicologiques, psychologiques, et c. La même logique s'applique ici pour supposer que la compréhension des processus expliquant la variabilité observée pourrait être atteinte plus rapidement, puisque la découverte de l'effet d'interaction fournit des indices sur le processus probablement impliqué.

- 3) Finalement, l'effet d'un polymorphisme sur une VD peut changer dans un cadre temporel donné. Il est possible que ce changement soit tributaire d'un phénomène d'interaction, soit par le changement d'expression d'un gène (dans le cas d'une interaction gène x gène), soit par le changement dans un facteur environnemental (dans le cas d'une interaction gène x environnement) dans le temps. Les résultats obtenus peuvent par exemple supposer qu'il y aurait une interaction gène (NOS3) x médicament (GC), changeante dans le temps selon les niveaux de GC. Des spécificités épigénétiques, elles aussi fluctuant dans le temps, pourraient agir à titre de médiateurs des interactions, ajoutant un niveau de complexité dans l'équation.

Ces conclusions sont réductionnistes pour tout trait ou maladie polygénique; l'identification de polymorphismes expliquant une partie de la variabilité demeure néanmoins un pas dans l'élucidation des mécanismes impliqués.

En ce qui concerne spécifiquement les deux polymorphismes NOS3 (Article 3), la littérature chez les humains converge vers un rôle essentiel de ce gène dans les fonctions cérébrales. Il ne peut toutefois être exclu que ces SNP soient en réalité simplement des polymorphismes en déséquilibre de liaison avec un ou des autre(s), c'est-à-dire qu'un ou des autre(s) polymorphisme(s) ségrégant de pair avec les SNP d'intérêt de NOS3 soient les réels responsables des variations phénotypiques

observées. Les expériences de *knock-out* chez les rongeurs ne supportent toutefois pas cette hypothèse [466].

6.1.3 Choix du GC à préconiser

Les GC sont essentiels dans le traitement de la LLA pédiatrique, en raison de leur action cytotoxique sur les lymphocytes malins ([100] pp. 85-92). Cette cytotoxicité est dépendante de la liaison des GC aux GR [478], et tous les types de GC n'ont pas la même affinité de liaison aux GR³⁰. En conséquence, le type de GC utilisé et la dose ont une influence l'éradication des cellules malignes [479].

Les doses administrées dans les protocoles de traitement de la LLA sont supérieures aux niveaux physiologiques, causant des effets secondaires. Comme pour la cytotoxicité, le type de GC administré pourrait mener, pour les mêmes raisons de différences d'affinité et de pénétrance cellulaire, à des toxicités d'intensités différentes.

Toujours dans le but d'atteindre le ratio bénéfices/toxicités optimal, différents protocoles ont été utilisés pour déterminer s'il est préférable de préconiser l'administration de dexaméthasone ou de prednisone chez les patients pédiatriques atteints de LLA³¹ [76, 95]. Lorsque prises dans leur ensemble, les évidences obtenues sont équivoques et continuent d'alimenter un débat de longue date.

Les résultats rapportés dans cette thèse supportent une toxicité accrue de la dexaméthasone comparativement à la prednisone en regard des problèmes de comportement (Article 2). Toutefois, ces évidences sont indirectes, puisque c'est le protocole de Boston (91-01/dexaméthasone comme GC principal, ou 95-01/prednisone comme GC principal) qui a été utilisé comme VI dans les analyses, et non des variables uniquement liées au type ou à la dose cumulative de GC par patient.

³⁰ Schimmer B P, Parker K L., 2006. A adrenocorticotrophic hormone; a adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Dans Brunton L L (ed.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11e édition. McGraw-Hill, New York. [En ligne] <http://online.statref.com/document.aspx?fxid=75&docid=573> (Consulté le 5 décembre 2010)

³¹ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page5/print> (consulté le 17 novembre 2010)

Au moins deux solutions peuvent être envisagées pour répondre de façon éclairée au choix de GC à préconiser :

- 1) Une méta-analyse pourrait faire la lumière sur la supériorité d'un GC, en regard de l'EFS, mais aussi en regard d'indices de toxicité. Au moins une méta-analyse a été faite, mais elle interrogeait l'ajout de GC, soit la dexaméthasone, soit la prednisone, aux doses de vincristine, comparativement à la vincristine seule sur l'EFS [480]. Les doses et agents principaux autres que les GC étant significativement différents entre les protocoles, cette méta-analyse ne permet pas de répondre à cette question. Une méta-analyse, de type «revue de la collaboration Cochrane», est prévue par le *Childhood Cancer Group*³². Les résultats de cette étude porteront sur la suppression de l'AHHS post-administration de GC : les connaissances acquises ne permettront pas la comparaison directe en regard de l'EFS et des toxicités associées, mais fourniront des évidences supplémentaires dans la comparaison des GC.
- 2) Advenant une méta-analyse concluante sur l'usage de la dexaméthasone par rapport à la prednisone, encore faudrait-il tenir compte du fait que ce sont deux médicaments différents qui sont comparés. Le principal type de GC administré dépend du protocole selon lequel le patient est soigné. La dose administrée est quant à elle fonction de données anthropométriques et de standards établis en fonction du risque de rechute établi lors du diagnostic initial. En général, la dexaméthasone étant plus puissante à doses comparées que la prednisone, les doses de dexaméthasone par surface ou poids corporels sont moindres que pour la prednisone. Est-il possible que l'efficacité thérapeutique et les toxicités associées soient fonction non pas seulement des propriétés physico-chimiques de la dexaméthasone ou de la prednisone, comme cela est en ce moment supposé, mais aussi de différences dans les doses totales reçues en termes de cortisol-équivalents? Deux approches complémentaires pourraient être utilisées pour répondre à cette question : l'utilisation de la dose totale réelle reçue par chaque patient en cortisol-équivalent, et des mesures quotidiennes de cortisol salivaire et/ou sanguin pendant les traitements à titre de VI. La collecte de données pour les

³² http://www2.cochrane.org/reviews/en/protocol_5FDDEC7D82E26AA2010C34A91F9AFF5F.html
(consulté le 17 novembre)

doses totales de GC reçues par patient en GC-équivalents à titre de VI est un projet complété pour la cohorte de l'étude longitudinale présentée dans cette thèse, et les analyses sont en cours – cette hypothèse pourra donc être vérifiée.

6.1.4 Spécificités de la neurotoxicité

Un dénominateur commun aux articles de contribution originale présentés (Article 2, Article 3) est l'idée d'une dichotomie dans les effets neurotoxiques observés. Les éléments de comparaison en question sont résumés dans le TABLEAU 21.

TABLEAU 21. Comparaison des atteintes neuropsychologiques

Élément de comparaison	Problèmes neurocognitifs	Problèmes de comportement
Variation générale dans le temps	Augmentent	Augmentent, puis diminuent
Facteurs de risque non associés aux traitements	Genre, âge au diagnostic	Stress perçu
Facteurs de risque associés aux traitements	MTX, XRT	GC
Polymorphisme de NOS3 jouant un rôle principal (interaction réelle/probable)	G894T (XRT)	T-786C (GC)
Régions cérébrales généralement associées	Lobes temporaux, pariétaux, occipitaux	Lobes frontaux, système limbique.

Des raisons temporelles et de spécificités cellulaires pourraient agir comme modérateurs pour expliquer cette apparente dichotomie.

- 1) Même en assumant que toutes les cellules du SNC peuvent être également affectées par la neurotoxicité XRT- et chimio-induite, il faut tenir compte du fait que le stade neurodéveloppemental au quel se trouve le patient au moment de ses traitements pourrait influencer la survenue et les types d'effets secondaires. L'arborisation des dendrites et le modelage synaptique sont des processus majoritairement circonscrits tôt dans l'enfance (avant 7 ans pour la plupart de sites différents cérébraux), tandis que le processus de myélinisation est un processus continu, se terminant beaucoup plus tard ([274] p. 36)[481]. Le développement des différents lobes cérébraux ne se fait pas à la même vitesse, ni selon les mêmes trajectoires [482]; les lobes temporaux, pariétaux, occipitaux et certaines parties des lobes frontaux suivent une trajectoire cubique, alors que les lobes frontaux, excluant les aires frontales latérales, suivent une trajectoire linéaire. En combinant ces informations, l'hypothèse d'une période critique dans la petite enfance pour les dommages aux lobes impliqués principalement dans les fonctions neurocognitives peut être posée. Cela expliquerait pour quoi le jeune âge au diagnostic est un facteur de risque déterminant dans la survenue de séquelles neurocognitives, alors que cela ne semble pas être le cas pour les problèmes de comportement.
- 2) Ensuite, les cellules du SNC ont leurs spécificités moléculaires et cellulaires, sans compter les différences histologiques entre les diverses aires cérébrales [483]. Des différences dans l'influx/efflux des agents de chimiothérapie, ou dans le taux d'occupation des récepteurs (récepteurs exprimés à différentes importances selon les aires corticales, par exemple), pourraient ainsi se traduire par une modulation des sensibilités sous les mêmes traitements, en fonction des aires cérébrales étudiées.

Il serait toutefois réductionniste de considérer les cognitions et les comportements de façon dissociée, le paradigme actuel en psychiatrie supposant que les comportements sont notamment influencés par les cognitions, mais aussi par les émotions et les affects. Les résultats obtenus ne vont pas à l'encontre de ce cadre théorique, et ce cadre n'exclut pas la dichotomie proposée. Ainsi, les problèmes de comportement internalisés (des comportements mesurés) pourraient, entre autres, être influencés temporairement par le sentiment de stress perçu en raison des complications médicales (les cognitions associées à la compréhension de la gravité de

la situation médicale). En utilisant le même raisonnement, la nature des nouvelles cognitions découlant de cette situation circonscrite dans le temps n'entraînerait, à l'opposé, pas de changements significatifs dans les comportements externalisés. Admettre le rôle joué directement par des gènes ou des médicaments sur les comportements externalisés, comme cela a été observé, signifie aussi admettre que les comportements ne sont pas sous l'influence unique des cognitions, des émotions et des affects. En d'autres mots, dans la population d'intérêt et selon le type de comportements mesuré, les facteurs déterminants seraient un amalgame de cognitions, d'émotions, d'affects, mais aussi d'influences biologiques, par des facteurs endogènes et exogènes, de l'activité du SNC. Ces influences biologiques endogènes et exogènes pourraient être spécifiques à (1) certaines régions du cerveau (e.g. : sensibilité différente à un médicament), et (2) dans le temps : temporaires (e.g. : causées par les GC ou le niveau de NO), ou causées par des dommages permanents (e.g. : des altérations anatomiques causées par les traitements anti-cancer).

6.2 Implications sur la pratique clinique

Ces résultats ont deux principales implications immédiates sur la pratique clinique. Premièrement, ils soulignent l'importance de distinguer les problèmes internalisés et externalisés, pour l'évaluation autant que pour les stratégies de soins. Pour le patient présentant des symptômes importants de problèmes internalisés, un soutien psychologique professionnel serait de mise. Puisque les symptômes de la mère et de l'enfant ont tendance à être corrélés en début de traitement, de tels symptômes chez le patient devraient aussi inciter à porter une attention accrue à la détresse émotionnelle de la mère, puis à fournir des services professionnels lorsque requis, et vice versa. Une attention particulière devrait de plus être portée aux familles dont l'enfant est plus à risque ou souffre de complications médicales. Concernant les problèmes externalisés, il importerait de rassurer les parents observant des comportements inhabituels ou exacerbés sur leur nature temporaire probable.

Ensuite, les résultats présentés questionnent les avantages et inconvénients des types de GC utilisés dans le traitement de la LLA pédiatrique. Le clinicien doit à tout le moins s'attendre à un risque plus élevé de composer avec des problèmes de

comportement externalisés plus prononcés si le principal GC du traitement est de la dexaméthasone, plutôt de la prednisone.

6.3 Limites méthodologiques

Les résultats de cette étude longitudinale ne permettent pas d'extrapoler sur le devenir des patients une fois la période des 4 ans post-diagnostic passée. L'hypothèse de la similitude entre la prévalence de ces problèmes de comportement dans cette population celle de nos populationnelles plus de 4 ans après le diagnostic est plausible, mais elle ne peut être vérifiée.

La VD d'intérêt, une mesure répétée de ces problèmes de comportement, a été obtenue à partir d'un questionnaire CBCL complété par la mère. Il est possible de penser que les résultats obtenus pourraient être différents selon le répondant, le père ou un membre de l'équipe soignante, par exemple, ou encore, selon l'état mental du répondant. En ce qui concerne le biais possible de l'état mental de la mère, dans une étude australienne, des chercheurs ont noté une association entre l'état dépressif et anxieux des mères, puis la tendance à l'obtention de scores plus élevés de problèmes de comportement internalisés, mais aussi externalisés, selon le CBCL, chez leur enfant [484]. De leur côté, Bingham et collègues ont montré que la corrélation des réponses maternelles et paternelles au CBCL est généralement faible, soulignant l'importance d'obtenir une mesure des problèmes de comportement de l'enfant selon les deux parents. Ils ont toutefois noté que malgré cette faible corrélation, les syndromes problématiques chez les enfants, tel que mesurés dans le CBCL, étaient retrouvés de façon satisfaisante chez les pères et les mères [485]. Dans les deux cas, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer ces effets dans la cohorte à l'étude et constituent une limitation. Finalement, les normes disponibles pour le CBCL sont américaines et il ne peut donc pas être assumé que l'interprétation des résultats selon ces normes prend en compte les spécificités de la population canadienne qui pourraient influencer les résultats. Toutefois, il faut noter que plusieurs études ont conclu à la robustesse de la validité transculturelle des construits mesurés (i.e. les

manifestations caractérisant les syndromes), mais aussi des seuils normatifs [314-316].

La taille de l'échantillon est limitée. Cela diminue le nombre de facteurs pouvant être pris en compte dans la modélisation statistique. Ce pouvoir statistique restreint est à la source d'associations qui sont possiblement demeurées non-détectées. Le cancer pédiatrique demeure toutefois une maladie rare : dans ce contexte et en tenant compte des défis propres à un devis longitudinal causés par l'attrition, la taille de la cohorte étudiée est satisfaisante.

Finalement, l'homogénéité de la cohorte est à la fois une limitation et un avantage. Les patients avaient tous reçu le même diagnostic et ont été soignés selon l'un de deux protocoles standardisés. La vaste majorité des patients étaient de descendance européenne. Cette homogénéité est une limitation car elle restreint la portée de l'interprétation. Il serait tentant d'extrapoler les conclusions de cette thèse aux patients atteints d'autres types de cancer pédiatriques, par exemple. En contrepartie, la variabilité dans cette apparente homogénéité demeure importante, et l'utilisation de critères d'inclusion et d'exclusion permet de diminuer le nombre de contrôles pour le nombre de facteurs à considérer. Cette homogénéité est aussi nécessaire pour les analyses génétiques, pour des raisons épidémiologiques, puisque d'importantes différences génétiques ancestrales peuvent mener à des associations fortuites.

6.4 Retour sur la sélection des modèles multi-niveaux

Une première sélection de modèles intermédiaires a été faite selon les critères présentés à la section 4.4. La variable temps était entrée sous forme d'années post-diagnostic (0, 1, 2, 3, 4). Les variables retenues ont ensuite été considérées pour la sélection du modèle final. Les variables répondant fortement à ces critères ont ensuite été testées par combinaisons, de façon systématique. Les mêmes critères étaient utilisés pour arriver au modèle final qui, en comparaison avec le modèle de base, devait expliquer le plus de variance observée et avoir les critères d'ajustement les plus près de zéro. Puisque les variables de niveau 2 peuvent influencer le score initial et le taux de changement de façon indépendante, l'influence d'une variable de niveau 2

exclusivement sur le score initial *ou* sur le taux de changement peut être testé, et les résultats sont aussi évalués en fonction des critères énoncés précédemment. Si ces critères sont mieux remplis en ne prenant en compte que l'influence d'une variable de niveau 2 sur le score initial *ou* sur le taux de changement, plutôt qu'en choisissant de garder dans le modèle une influence peu significative selon ces mêmes critères, un modèle parcimonieux peut être préféré.

Dans le cas des variables FWAT1 et FWAT2, corrélées entre elles, il n'était pas possible, afin d'éviter des problèmes statistiques de colinéarité, de les inclure simultanément dans un même modèle. Entre FWAT1 et FWAT2, pour la sélection du modèle des problèmes internalisés indépendamment de la sélection du modèle pour les problèmes externalisés, le choix de la variable à inclure dépendait donc uniquement de la réponse aux critères énoncés précédemment.

Un rôle possible pour les facteurs de risque rapportés pour leur association aux déficits neurocognitifs (âge au diagnostic, le genre et exposition à la radiothérapie) ont été testés selon cette procédure, mais n'ont pas été retenus. La raison de leur élimination n'était donc aucunement conceptuelle, mais purement mathématique.

6.5 Perspectives

Les résultats d'un projet de recherche fournissent des indices de réponses par rapport à des questions antérieures, mais sont aussi l'occasion d'élaborer de nouvelles hypothèses. La suite logique des résultats présentés est ici abordée sous forme de projets potentiels, à court, moyen et long terme.

6.5.1 Court terme

6.5.1.1 Interactions entre polymorphismes et doses de médicaments

L'importance de s'intéresser aux effets principaux de variables d'intérêt, mais aussi aux effets d'interaction a été soulignée précédemment. Les variations de doses dans l'administration de médicaments (GC, MTX) et de traitements (XRT) ont un

impact sur leurs effets thérapeutiques et toxiques. Il en est de même pour les polymorphismes modulant les effets biologiques subséquents à ces traitements. Il importe aussi de prendre en compte l'interaction entre ces deux facteurs distincts sur les issues d'intérêt. Ces connaissances additionnelles sont des éléments décisionnels élémentaires dans la perspective de l'optimisation des traitements individualisés. Ultimement, il pourrait être déterminé que les patients porteurs de l'allèle X pour le polymorphisme Y subissent de la neurotoxicité, mais seulement à partir d'une dose cumulative du médicament Z plus élevée que W, fournissant les balises nécessaires à de meilleures ordonnances médicales.

6.5.1.2 Approfondissement de l'hypothèse de la dichotomie

L'hypothèse de spécificité des atteintes neuropsychologiques dans la population d'intérêt a été présentée précédemment. Au moins deux avenues concrètes peuvent être envisagées à court terme la vérifier.

Tout d'abord, en plus des résultats de problèmes de comportement, la passation de tests de QI a aussi été faite au Dx, 1, 2, 3, et 4 ans post-Dx pour la même cohorte de patients décrite dans la présente étude. Ces données pourraient être exploitées pour répondre à trois questions :

- 1) En utilisant la méthode des analyses multiniveaux, une diminution du QI au fil du temps est-elle observée pour une proportion significative des patients, tel que cela est généralement conclu dans la littérature?
- 2) Selon les mêmes prémisses, le jeune âge au diagnostic, le fait d'être une fille et l'exposition à la radiothérapie sont-ils effectivement des facteurs de risques associés à une baisse de QI?
- 3) Y a-t-il une corrélation entre les scores de QI et de CBCL aux différents temps de mesure?

Ensuite, toujours pour cette cohorte, des mesures cérébrales fonctionnelles et anatomiques, respectivement par électroencéphalogrammes (EEG) / potentiels évoqués (ERP) et par imagerie de résonance magnétique (MRI), sont aussi disponibles pour plusieurs temps de mesure post-Dx. Étant donné les hypothèses soulevées

précédemment, il serait pertinent de vérifier s'il existe des différences anatomiques et fonctionnelles spécifiques à des lobes cérébraux en particulier, en fonction du temps.

6.5.1.3 Autres polymorphismes candidats

D'autres polymorphismes candidats seraient intéressants à étudier en lien avec l'apparition de problèmes neuropsychologiques chez les survivants. Les variabilités génétiques susceptibles d'avoir un impact sur les comportements et l'humeur suite à l'administration de GC sont du nombre, de même que les variants de gènes déjà connus pour moduler l'efficacité thérapeutique des traitements. Des suggestions, formant une liste évidemment non exhaustive, sont présentées ici:

- 1) Les GC régulent l'expression du gène transporteur de la sérotonine (Human serotonin transporter - 5-HTT), dont l'expression serait liée à la modulation, dans un contexte d'interaction de type gène (5-HTT) x environnement (stress/adversité), de la susceptibilité à la dépression et /ou aux tendances suicidaires. Puisqu'une région polymorphique a été découverte pour ce gène et semble associée à la modulation de la transcription de 5-HTT, l'hypothèse que les effets secondaires liés à l'humeur et au comportement risquent de varier en fonction des différents allèles exprimés chez les patients recevant des GC gagnerait à être vérifiée [477, 486]. Des expériences faites chez les primates confirment d'ailleurs l'impact des fluctuations des GC sur la régulation des niveaux de 5-HTT, tout en insistant sur le rôle concomitant de l'adversité en bas âge dans ce processus [487]. Ces informations rendent les expériences proposées d'autant plus à propos, pour autant que ce qui se passe chez les primates récapitule les mécanismes biologiques humains.
- 2) Parce que partie intégrante de la physiologie de la réponse au stress, les polymorphismes du gène CRH sont susceptibles d'influencer la survenue de problèmes de comportement et d'humeur. Des expériences chez des primates suggèrent que le polymorphisme -248 C→T s'exprime sous la forme d'une réponse altérée au stress. Les animaux porteurs de l'allèle mineur ayant été exposés en jeune âge à une situation d'adversité seraient aussi plus portés à adopter des comportements dits «à risque» chez l'humain, tel qu'une plus grande consommation d'alcool que chez les animaux porteurs de l'allèle majeur [488, 489].

- 3) Des polymorphismes pour lesquels les évidences d'un impact sur le comportement et l'humeur n'ont pas été démontrées peuvent aussi constituer des candidats valables, notamment en raison de leur implication dans le métabolisme et la pharmacocinétique des GC. Cette situation s'applique aux gènes de la famille des glutathione-S-transférases (GST), dont un polymorphisme du gène GSTT1 jouerait un rôle dans la variabilité de l'efficacité thérapeutique des GC dans le traitement de la LLA pédiatrique [436].
- 4) Étant donné leur rôle dans le métabolisme de plusieurs médicaments (dont le GC synthétique dexaméthasone) et le fait que les GC régularisent leur transcription, les gènes de la famille des cytochromes P450 devraient aussi être considérés dans la recherche de polymorphismes susceptibles d'influencer les effets secondaires des GC [437].
- 5) Finalement, les gènes des *ATP-binding cassettes* (ABC) constituent aussi des candidats d'intérêt, puisqu'ils sont impliqués dans la résistance à plusieurs médicaments, que des gènes de cette famille sont régulés par les GC, et que les protéines associées régularisent l'accès de certains médicaments au SNC en raison de leur localisation dans la barrière hémato-encéphalique [490]. Par exemple, des polymorphismes dans les gènes ABC se répercutant en transcription altérée post-admission de GC pourraient se traduire par des variations dans l'efflux d'autres médicaments neurotoxiques. Dans le cas des LLA pédiatriques, l'apparition d'une neurotoxicité développementale sous forme de problèmes comportementaux causés par le MTX pourrait ainsi être modérée par l'interaction entre la dose de GC administrée et des polymorphismes dans les gènes ABC.

6.5.2 Moyen terme

6.5.2.1 Génotypage à l'échelle génomique

Vérifier le rôle d'autres polymorphismes candidats est une avenue, mais le faire à grande échelle est une seconde possibilité qui aurait comme avantage de maximiser la vitesse d'identification des voies cellulaires impliquées dans l'apparition et la modulation des effets secondaires chez les survivants.

6.5.2.2 Facteurs nutritionnels en tant que modérateurs

Au moins deux facteurs courants peuvent être associés à une diminution significative des apports nutritionnels par voie orale chez les patients, pédiatriques ou adultes, atteints de cancer : la cachexie et les mucosites. La cachexie est un symptôme paranéoplasique courant et secondaire à une perte importante de l'appétit; une dénutrition importante y est habituellement associée. Les mucosites sont des inflammations des muqueuses. Chez les cancéreux, les mucosites du système digestif, en particulier celles affectant la bouche, peuvent être suffisamment douloureuses pour affecter les apports nutritifs par voie orale. Dans les deux cas, à moins que des substituts vitaminiques ne soient administrés et/ou qu'une nutrition parentérale ne soit utilisée, des carences vitaminiques doivent être soupçonnées chez les patients.

L'exemple de l'administration de MTX chez les patients pédiatriques atteints de LLA sur le neurodéveloppement et du statut vitaminique comme modérateur possible dans cette équation est évocateur.

Les folates sont des co-enzymes essentielles dans la synthèse des nucléotides; de plus, elles jouent un rôle important dans le métabolisme de l'Hcy. Une carence en folates est associée à une élévation des taux d'Hcy, et indirectement à des effets neurotoxiques [491]. Les folates sont aussi nécessaires pour la division cellulaire. Chez les patients pédiatriques atteints de LLA, dont le système nerveux est en développement, deux causes pourraient mener à des carences significatives en folates : l'administration de MTX et une dénutrition, causée par une cachexie et/ou des mucosites. L'hypothèse d'une association entre la gravité de la carence en folates pendant les traitements et les séquelles neuropsychologiques ultérieures mérite d'être posée. Il s'agit d'un exemple inspiré de modèles mettant en lumière le rôle possible de la nutrition sur la santé mentale chez les enfants bien-portants [492].

6.5.2.3 Analyses épigénétiques

L'épigénome inclut la chromatine et toutes les modifications de celle-ci, ainsi que les modifications (méthylation/déméthylation) faites sur des séquences CG de l'ADN [493]. Les modifications épigénétiques modulent l'expression des gènes : elles

dictent la possibilité ou l'impossibilité de l'amaçinerie moléculaire de traduire des gènes en protéines. Si ces faits sont bien décrits depuis plusieurs années, les données probantes récentes soulignent une spécificité jusqu'ici insoupçonnée. Ainsi, il existerait une spécificité dans les patrons (*patterns*) de méthylation [494], selon l'erythme circadien [495], selon le moment de vie [496], selon le genre [497], selon des périodes de sensibilité [498], selon les disponibilités métaboliques [499] ou environnementales [500]. Tout comme les polymorphismes fonctionnels, les variations individuelles dans l'épigénome peuvent donc influencer l'expression des gènes et, en conséquence, expliquer la variabilité inter-sujet observée au niveau de la sensibilité aux effets thérapeutiques et toxicologiques des médicaments anti-cancer.

La modulation des réserves (*pools*) de métabolites pourrait entraîner des variations épigénétiques [501]; cela notamment été décrit dans des études s'intéressant aux réserves de métabolites du folate [502]. Les symptômes de cachexie et l'administration de MTX ont probablement des répercussions substantielles sur les réserves de métabolites du folate, pour des raisons évoquées précédemment (consulter section 6.4.2.2). Il est donc possible que la modulation des niveaux individuels de folate soit associée à des altérations épigénétiques d'intérêt pour la compréhension de la variabilité de l'efficacité des traitements ainsi que des toxicités associées chez les patients pédiatriques atteints de LLA.

6.5.2.4 Méta-analyses

Devant l'accumulation d'évidences conflictuelles, la méta-analyse est une avenue relativement objective pour tenter d'obtenir de tirer des conclusions éclairantes. Ce type d'étude serait d'intérêt pour au moins deux questions dans le domaine du traitement de la LLA pédiatrique. Premièrement, en comparant les effets thérapeutiques et toxicologiques de la dexaméthasone et de la prednisone, quel est le meilleur GC à administrer aux patients? Ensuite, comme cela a été mentionné précédemment (consulter la section 2.2.2.5), le recours à la radiothérapie est de plus en plus débattue, même pour les patients à risque élevé de rechute. Une méta-analyse pourrait peut-être là aussi fournir des évidences utiles pour améliorer judicieusement les prochains protocoles de traitement.

6.5.2.5 Études d'intervention

Jusqu'à présent, les études s'intéressant au devenir des guéris ont été majoritairement descriptives. Il importe de poursuivre l'amélioration des protocoles de traitement pour minimiser l'apparition de séquelles neuropsychologiques à long-terme. Parmi les possibilités d'études d'intervention, il faudrait considérer :

- 1) Des études sur l'efficacité des interventions psychologiques à faciliter l'adaptation des patients et de leur famille. Il serait intéressant de connaître à quel point ce type d'intervention peut modifier les trajectoires de problèmes de comportement chez les patients et les membres de la famille proche pendant la période de traitements, et si cela a une influence sur les indices de problèmes de comportement à très long-terme.
- 2) Des interventions nutritionnelles dans le but de prévenir la neurotoxicité. Une première proposition d'intervention, visant à éviter les carences en folates, a déjà été présentée (consulter 6.4.2.2). De telles études d'intervention devraient toutefois être précédées d'études descriptives caractérisant les niveaux métaboliques de folates en lien avec les indicateurs de guérison; le MTX étant un agoniste aux folates, il faudrait veiller à ce que le MTX conserve d'abord une action thérapeutique suffisante. D'autres types d'intervention pourraient reposer sur la modulation de la balance de stress oxydatif chez les patients en cours de traitement. Les évidences mettant en lumière une association entre la sévérité des marqueurs de stress oxydatif dans le système nerveux et l'importance des problèmes neuropsychologiques commencent à s'accumuler [68] ([309] pp. 83-96). Si cette association s'avérait effectivement résulter d'une relation de causalité, il pourrait être intéressant de vérifier les effets d'une diète stricte et spécialement enrichie en antioxydants pendant les périodes de maintenance et de consolidation sur la prévalence des séquelles à long-terme chez les survivants. Une étude optionnelle, sous forme d'analyse de journaux alimentaires, est en cours et vise les participants qui se sont soignés selon le protocole de Boston 2005-01 (*Caroline Laverdière, communication personnelle*). Cette étude devrait permettre de répondre à plusieurs questions au sujet de l'impact potentiel des variations nutritionnelles sur l'efficacité thérapeutique et les toxicités associées.

3) Des interventions pharmacologiques visant à pallier les déficits neuropsychologiques. Quelques études pour vérifier l'intérêt d'administrer du méthylphenidate (*Ritalin*) chez les survivants souffrant de déficits neuropsychologiques ont déjà été complétées et ont fourni des conclusions encourageantes [503]. D'autres études du même type devront toutefois être complétées avant de tirer des conclusions définitives.

6.5.2.6 Poursuite du suivi longitudinal

Parmi les limites inhérentes au projet d'étude longitudinale, l'impossibilité d'extrapoler la prévalence des problèmes d'adaptation au-delà de la période de 4 ans post-Dx a été rappelée. La prévalence de plusieurs problèmes de santé mentale serait plus élevée à très long-terme chez les survivants (e.g. : dépression, anxiété, etc.). À cet effet, il serait instructif d'entreprendre un suivi longitudinal des patients au-delà de la période de 4 ans post-Dx, notamment afin de vérifier si ceux qui développent des problèmes à très long-terme sont les mêmes qui en avaient développé tôt après le Dx.

6.5.3 Long terme

6.5.3.1 Approfondissement de la compréhension des mécanismes de neurotoxicité

Prises dans leur ensemble, les évidences présentées soulignent la nécessité de mieux comprendre les mécanismes neurotoxiques à l'origine de problèmes affectant divers aspects de la santé mentale à long terme chez les survivants. Une meilleure compréhension pourrait permettre des interventions préventives mieux ciblées et plus efficaces. Cela pourrait prendre la forme d'une formulation personnalisée des traitements en fonction de la balance sensibilité pharmacologique des cellules malignes / sensibilité toxicologique des cellules saines du patient. Cette compréhension pourrait servir à diminuer considérablement la proportion de patients souffrant d'effets secondaires directement liés à la neurotoxicité (e.g. : déficits cognitifs), mais peut-être aussi à diminuer des problèmes de santé n'étant en apparence pas directement causés par le système nerveux. Plusieurs glandes dans le cerveau sont responsables du métabolisme d'organes externes au SNC. S'il s'avérait

que les traitements anti-cancer dirigés vers le SNC affectent suffisamment ces glandes pour en altérer la fonction, diminuer la neurotoxicité pourrait peut-être contribuer à l'élimination d'une panoplie d'effets secondaires, tels les syndromes métaboliques ou les problèmes d'infertilité, par exemple.

Les études avec les rongeurs pourraient être mises à profit pour améliorer les connaissances sur la façon dont les traitements de chimiothérapie et de XRT peuvent affecter différemment la morphologie, l'histologie et les fonctions cérébrales. Les effets à court et long-terme des traitements sur les cellules du SNC pourraient être mieux caractérisés aux niveaux moléculaire et cellulaire, ouvrant la voie à une compréhension des mécanismes impliqués. Cela pourrait mener à de nouvelles stratégies d'intervention pharmacologiques; les bénéfices d'administrer de façon concomitante les traitements anti-cancer et des agents neuroprotecteurs pourraient être investigués plus rapidement et à grande échelle. La recherche de biomarqueurs indiquant la mesure des dommages au SNC en temps réel serait une autre stratégie; ultimement, l'ajustement des doses de chimiothérapie ne se ferait plus uniquement en fonction des critères diagnostic initiaux et des données anthropomorphiques, mais aussi en tenant compte de la tolérance des tissus à la toxicité en temps réel tout au long des traitements.

6.5.3.2 Amélioration de la connaissance des facteurs de risque pour le suivi à long-terme des survivants

Il importe de souligner que les effets secondaires n'affectent qu'une fraction des survivants; l'idée qu'il faut dédier beaucoup d'efforts à cibler plus efficacement ces patients prend en ce moment de l'ampleur dans la littérature [504]. Cet objectif est dicté par au moins deux arguments :

- 1) L'augmentation marquée des taux de survie suite à un cancer pédiatrique est annoncé comme étant le prochain problème important de santé publique. Des chiffres américains récents estiment qu'un jeune adulte sur 450 est un survivant [14]. Les études sur les difficultés à surmonter pour assurer un suivi adéquat aux guéris se multiplient [51-53, 260, 505]. Le suivi à long terme est de plus compliqué par des spécificités régionales (e.g. aux États-Unis : difficulté à obtenir une

assurance médicale). Des études similaires en contexte canadien n'existent pas encore, mais il peut être supposé que des pénuries, tel que la difficulté à être suivi par un omnipraticien au Québec, génèrent leur lot de défis. Ce faisant, il importe de concentrer efficacement toutes les ressources disponibles vers le sous-groupe de patients nécessitant le suivi le plus rigoureux.

- 2) La réhabilitation du concept de guérison pour les patients à risque moindre de développer des effets secondaires. Ce second point ne semble pas encore discuté dans la littérature médicale. Il semble exister un effet de «grappes» (*clustering*) dans les séquelles : ceux qui souffrent de problèmes de santé post-traitement sont aussi plus à risque d'être affligés de symptômes de détresse psychologique [506, 507]. Des articles récents de Krull et collègues confirment cette corrélation [508, 509], soulevant des questions supplémentaires de causalité auxquelles il faudra tôt ou tard répondre : les difficultés psychologiques ont-elles des répercussions néfastes sur les habitudes de vie, entraînant des prévalences plus élevées de maladies chroniques, ou bien la prévalence de maladies chroniques est-elle plus élevée à cause des traitements anti-cancer antérieurs, générant ainsi des difficultés psychologiques? Évidemment, les réponses seront probablement plus nuancées que la dichotomie de la question ne le laisse supposer. Il est néanmoins important d'explorer ces hypothèses, les deux possibilités commandant des stratégies d'intervention différentes. Il serait aussi important de comprendre à quel point le fait de se savoir «à risque» de développer des problèmes de santé affecte la santé psychologique des guéris par ailleurs bien-portants, et si ce la a une influence significative sur leurs habitudes de vie.

La vigilance devra par ailleurs être de mise dans les études à venir sur ce sujet en raison des biais probables chez les répondants. Des études chez les survivants indiquent qu'une proportion significative peine à rapporter correctement le diagnostic de cancer reçu antérieurement et les principaux traitements reçus [510], et qu'il existe plusieurs déterminants de ses visites médicales de routine, notamment le nombre d'années post-diagnostic [511, 512] et l'ethnicité [513]. Ces biais potentiels et l'impossibilité de se fier uniquement aux patients en tant que répondants pour dresser leur histoire médicale antérieure pourraient mener à des conclusions pouvant difficilement être extrapolées à l'ensemble des survivants. Plusieurs équipes travaillent

déjà à identifier les caractéristiques des patients associées à des chances de suivi moindres pour pallier ce problème [514-516].

CHAPITRE 7 : CONCLUSION

7.1 Conclusions spécifiques

Les conclusions spécifiques sont : 1) les problèmes de comportement devraient être évalués en dissociant les problèmes internalisés et externalisés, leurs trajectoires et leurs facteurs de risque étant différents; 2) Les problèmes de comportement internalisés augmentent significativement, mais temporairement, chez une fraction des patients; 3) les facteurs médicaux, psychosociaux et génétiques doivent être considérés dans leur ensemble pour comprendre les changements observés dans les problèmes de comportement; 4) La modélisation multi-niveaux est instructive pour caractériser les changements individuels dans cette population; 5) Les problèmes de comportement et les problèmes neurocognitifs résultent probablement de neurotoxicités distinctes.

7.2 Conclusions générales

En dressant un portrait global du patient (incluant des données médicales, psychosociales et génétiques, ainsi qu'une mesure individuelle de changement), il est possible de dépasser le cadre descriptif usuel et d'amorcer une compréhension du processus dynamique sous-jacent. Cela est possible dans un contexte aussi complexe que celui du cancer pédiatrique, où doivent être pris en compte les traitements multimodaux, la multiplicité des facteurs influençant le processus d'adaptation, le rôle des variables génétiques, etc. Dégager des tendances quant aux trajectoires individuelles et identifier les facteurs de risque y étant associés peuvent générer des connaissances pouvant être exploitées pour soigner de façon optimale les patients, dans la mesure où des stratégies de soins personnalisés plutôt que globales peuvent être implantées en fonction de l'appartenance d'un individu à un ensemble de caractéristiques. Les études de pharmacogénétique ont remis en cause le paradigme de la «posologie unique pour tous»³³. Pour établir un parallèle, la contribution de cette thèse est peut-être de mettre en lumière les bénéfices potentiels pour les patients que pourrait revêtir le développement de modèles de soins personnalisés.

³³ *One dose fits all.*

ANNEXE I. Child Behavior Checklist, 2-3 ans

INVENTAIRE DU COMPORTEMENT DE L'ENFANT DE 2-3 ANS

NOM DE L'ENFANT			OCCUPATION DES PARENTS (Soyez précis - par exemple, mécanicien d'automobile, professeur au secondaire, etc.)		
SEXE	<input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille	AGE	GROUPE ETHNIQUE OU RACE		
DATE			DATE DE LA NAISSANCE DE L'ENFANT		
An. ___ Ms ___ Jr ___			An. ___ Ms ___ Jr ___		
Veuillez compléter ce questionnaire afin de communiquer <u>votre</u> opinion du comportement de l'enfant même si d'autres personnes ne sont pas d'accord.			Père: _____ Mère: _____ Le questionnaire est complété par: <input type="checkbox"/> Mère (nom) _____ <input type="checkbox"/> Père (nom) _____ <input type="checkbox"/> Autre (nom et lien avec l'enfant) _____		

Voici une liste d'énoncés qui décrivent les jeunes enfants. Pour chaque énoncé qui correspond à l'enfant actuellement ou au cours des 2 derniers mois, entourez le 2 si c'est tout à fait vrai ou le plus souvent vrai, le 1 si c'est quelque peu ou quelquefois vrai et le 0 si ce n'est pas vrai. Veuillez répondre à toutes les questions le mieux possible même si certaines ne semblent pas s'appliquer à l'enfant.

0 = Ce n'est pas vrai (à votre connaissance) 1 = Quelque peu ou quelquefois vrai
2 = Tout à fait ou le plus souvent vrai

			Réservé
1.	A des maux ou des douleurs (sans raison médicale)	0 1 2	<input type="checkbox"/>
2.	A un comportement trop jeune pour son âge	0 1 2	<input type="checkbox"/>
3.	Craint d'essayer des choses nouvelles	0 1 2	<input type="checkbox"/>
4.	Evite de regarder les autres dans les yeux	0 1 2	<input type="checkbox"/>
5.	N'arrive pas à se concentrer, à prêter longtemps attention ..	0 1 2	<input type="checkbox"/>
6.	Ne peut rester assis longtemps, est agité	0 1 2	<input type="checkbox"/>
7.	Ne peut tolérer que les objets ne soient pas à leur place ...	0 1 2	<input type="checkbox"/>
8.	Ne peut tolérer d'attendre; veut tout immédiatement	0 1 2	<input type="checkbox"/>
9.	Mâchonne des objets qui ne sont pas comestibles	0 1 2	<input type="checkbox"/>
10.	S'accroche aux adultes ou en dépend trop	0 1 2	<input type="checkbox"/>
11.	Recherche constamment de l'aide	0 1 2	<input type="checkbox"/>
12.	Est constipé, a du mal à aller à la selle	0 1 2	<input type="checkbox"/>
13.	Pleure beaucoup	0 1 2	<input type="checkbox"/>
14.	Est cruel envers les animaux	0 1 2	<input type="checkbox"/>
15.	Est provocant	0 1 2	<input type="checkbox"/>
16.	Il faut répondre immédiatement à ses demandes	0 1 2	<input type="checkbox"/>
17.	Détruit les objets qui lui appartiennent	0 1 2	<input type="checkbox"/>
18.	Détruit les affaires qui appartiennent à sa famille ou à d'autres enfants	0 1 2	<input type="checkbox"/>
19.	A des diarrhées ou des selles molles quand il n'est pas malade	0 1 2	<input type="checkbox"/>
20.	Est désobéissant	0 1 2	<input type="checkbox"/>
21.	Est perturbé par tout changement de routine	0 1 2	<input type="checkbox"/>
22.	Ne veut pas dormir seul	0 1 2	<input type="checkbox"/>
23.	Ne répond pas quand les gens lui parlent	0 1 2	<input type="checkbox"/>

(verso)

(Nom: _____)

0 = Ce n'est pas vrai (à votre connaissance) 1 = Quelque peu ou quelque fois vrai
2 = Tout à fait ou le plus souvent vrai

24. Ne mange pas bien, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
25. Ne s'entend pas avec les autres enfants	0	1	2	<input type="checkbox"/>
26. Ne sait pas s'amuser, agit comme un petit adulte	0	1	2	<input type="checkbox"/>
27. Ne semble pas se sentir coupable après qu'il se soit mal conduit	0	1	2	<input type="checkbox"/>
28. Ne veut pas sortir de la maison	0	1	2	<input type="checkbox"/>
29. Est facilement frustré	0	1	2	<input type="checkbox"/>
30. Est facilement jaloux	0	1	2	<input type="checkbox"/>
31. Mange ou boit des choses qui ne sont pas des aliments	0	1	2	<input type="checkbox"/>
32. A peur de certains animaux, de certaines situations ou de certains endroits, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
33. Il est facilement blessé dans ses sentiments	0	1	2	<input type="checkbox"/>
34. Se fait souvent mal, prédisposé à avoir des accidents	0	1	2	<input type="checkbox"/>
35. Se bagarre souvent	0	1	2	<input type="checkbox"/>
36. Se mêle de tout	0	1	2	<input type="checkbox"/>
37. Devient trop bouleversé quand il est séparé de ses parents ..	0	1	2	<input type="checkbox"/>
38. A du mal à s'endormir	0	1	2	<input type="checkbox"/>
39. A des maux de tête (sans raison médicale)	0	1	2	<input type="checkbox"/>
40. Frappe les autres	0	1	2	<input type="checkbox"/>
41. Retient sa respiration	0	1	2	<input type="checkbox"/>
42. Fait mal aux animaux ou aux personnes sans le vouloir	0	1	2	<input type="checkbox"/>
43. Semble malheureux sans raison valable	0	1	2	<input type="checkbox"/>
44. Colérique	0	1	2	<input type="checkbox"/>
45. A des nausées, se sent mal (sans raison médicale)	0	1	2	<input type="checkbox"/>
46. A des mouvements nerveux, a des tics, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
47. Est nerveux ou tendu	0	1	2	<input type="checkbox"/>
48. Fait des cauchemars	0	1	2	<input type="checkbox"/>
49. Mange trop	0	1	2	<input type="checkbox"/>
50. Est épuisé	0	1	2	<input type="checkbox"/>
51. Obèse	0	1	2	<input type="checkbox"/>
52. A des selles douloureuses	0	1	2	<input type="checkbox"/>
53. Agresses physiquement les gens	0	1	2	<input type="checkbox"/>
54. Pince (tire) le nez, la peau ou d'autres parties du corps, .. décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
55. Manipule ses organes génitaux trop souvent	0	1	2	<input type="checkbox"/>
56. Est mal coordonné ou maladroit	0	1	2	<input type="checkbox"/>
57. Problèmes d'yeux (sans raison médicale), décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
58. Les punitions ne changent pas ses comportements	0	1	2	<input type="checkbox"/>
59. Passe rapidement d'une activité à l'autre	0	1	2	<input type="checkbox"/>
60. Éruptions cutanées ou autres problèmes de peau (sans raison médicale)	0	1	2	<input type="checkbox"/>
61. Refuse de manger	0	1	2	<input type="checkbox"/>
62. Refuse de jouer à des jeux actifs	0	1	2	<input type="checkbox"/>
63. Balance la tête ou le corps à répétition	0	1	2	<input type="checkbox"/>
64. Refuse d'aller au lit le soir	0	1	2	<input type="checkbox"/>
65. Refuse l'entraînement à la toilette, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>

(suite page suivante)

(Nom: _____)

0 = Ce n'est pas vrai (à votre connaissance) 1 = Quelque peu ou quelque fois vrai
2 = Tout à fait ou le plus souvent vrai

66.	Crie beaucoup	0	1	2	<input type="checkbox"/>
67.	Semble indifférent aux marques d'affection	0	1	2	<input type="checkbox"/>
68.	<i>Gêné</i> facilement embarrassé	0	1	2	<input type="checkbox"/>
69.	Est égoïste ou ne veut pas partager	0	1	2	<input type="checkbox"/>
70.	Peu affectueux avec les autres	0	1	2	<input type="checkbox"/>
71.	Montre peu d'intérêt aux choses qui l'entoure	0	1	2	<input type="checkbox"/>
72.	N'a pas assez peur d'être blessé	0	1	2	<input type="checkbox"/>
73.	Gêné ou timide	0	1	2	<input type="checkbox"/>
74.	Dort moins que les enfants de son âge pendant le jour	0	1	2	<input type="checkbox"/>
	et/ou la nuit, décrivez: _____				
75.	Joue avec ses selles, les étale	0	1	2	<input type="checkbox"/>
76.	Troubles de la parole, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
77.	Regarde dans le vide ou semble préoccupé	0	1	2	<input type="checkbox"/>
78.	A des maux ou crampes d'estomac (sans raison médicale)	0	1	2	<input type="checkbox"/>
79.	Accumule des objets dont il n'a pas besoin, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
80.	A un comportement bizarre, décrivez: _____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
81.	Est entêté, buté ou irritable	0	1	2	<input type="checkbox"/>
82.	Change soudainement d'humeur ou de sentiments	0	1	2	<input type="checkbox"/>
83.	Boude beaucoup	0	1	2	<input type="checkbox"/>
84.	Parle ou pleure dans son sommeil	0	1	2	<input type="checkbox"/>
85.	Crises de colère ou se fâche facilement	0	1	2	<input type="checkbox"/>
86.	Est trop préoccupé par l'ordre et la propreté	0	1	2	<input type="checkbox"/>
87.	Est trop peureux ou trop anxieux	0	1	2	<input type="checkbox"/>
88.	Ne coopère pas	0	1	2	<input type="checkbox"/>
89.	Est peu énergique, lent ou nonchalant	0	1	2	<input type="checkbox"/>
90.	Est malheureux, triste ou déprimé	0	1	2	<input type="checkbox"/>
91.	Est anormalement bruyant	0	1	2	<input type="checkbox"/>
92.	Est bouleversé par les personnes ou les situations	0	1	2	<input type="checkbox"/>
	nouvelles, décrivez: _____				
93.	Vomit (sans raison médicale)	0	1	2	<input type="checkbox"/>
94.	Se réveille souvent la nuit	0	1	2	<input type="checkbox"/>
95.	S'éloigne de la maison	0	1	2	<input type="checkbox"/>
96.	Exige beaucoup d'attention	0	1	2	<input type="checkbox"/>
97.	Est pleurnichard	0	1	2	<input type="checkbox"/>
98.	S'isole, ne s'implique pas avec les autres	0	1	2	<input type="checkbox"/>
99.	S'inquiète beaucoup	0	1	2	<input type="checkbox"/>
100.	Veuillez indiquer tout problème présenté par votre enfant qui n'est pas mentionné dans la liste.				
	_____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
	_____	0	1	2	<input type="checkbox"/>
	_____	0	1	2	<input type="checkbox"/>

VEUILLEZ VOUS ASSURER QUE VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS.

SOULIGNEZ TOUT ÉNONCÉ QUI VOUS PRÉOCCUPE.

ANNEXE II. Child Behavior Checklist, 4-17 ans

voici une liste de caractéristiques qui s'appliquent à des enfants ou des adolescents. À chaque énoncé qui s'applique à votre enfant, présentement ou depuis six mois, encerclez le chiffre 2 si le comportement décrit s'applique toujours ou souvent à votre enfant. Encerclez le 1 s'il applique plus ou moins ou parfois à votre enfant. S'il ne s'applique pas à votre enfant, encerclez le 0. Veuillez marquer tous les énoncés du mieux que vous le pouvez, même si certains d'entre eux semblent ne pas s'appliquer à votre enfant.

Écrire en lettres moulées.

0 = Ne s'applique pas (d'après ce que vous savez)

1 = Plus ou moins ou parfois vrai

2 = Toujours ou souvent vrai

0 1 2	1. A un comportement trop jeune pour son âge.	0 1 2	31. A peur d'avoir des pensées ou des comportements répréhensibles.
0 1 2	2. A une allergie (précisez): _____	0 1 2	32. A l'impression de devoir obligatoirement être parfait(e).
0 1 2	3. Est souvent en désaccord.	0 1 2	33. A l'impression que personne ne l'aime.
0 1 2	4. Souffre d'asthme.	0 1 2	34. A l'impression ou se plaint que les autres «veulent sa peau».
0 1 2	5. Agit comme une personne du sexe opposé.	0 1 2	35. Se sent inférieur(e) ou dévalorisé(e).
0 1 2	6. Défèque ailleurs qu'à la toilette.	0 1 2	36. Se blesse souvent, a souvent des accidents.
0 1 2	7. Se vante.	0 1 2	37. Se bagarre souvent.
0 1 2	8. A de la difficulté à se concentrer ou à porter attention de façon soutenue.	0 1 2	38. Se fait souvent taquiner.
0 1 2	9. Ne peut s'empêcher de penser à certaines choses; a des obsessions (précisez): _____	0 1 2	39. Se tient avec d'autres personnes qui «font des mauvais coups».
0 1 2	10. A de la difficulté à demeurer tranquillement assis(e), est agité(e) ou a un comportement hyperactif.	0 1 2	40. Entend des sons ou des voix qui n'existent pas (précisez): _____
0 1 2	11. S'accroche trop aux adultes ou dépend trop des autres.	0 1 2	41. Agit sans réfléchir ou impulsivement.
0 1 2	12. Se plaint de souffrir de solitude.	0 1 2	42. Préfère être seul(e) qu'être avec d'autres personnes.
0 1 2	13. Est confus(e) ou semble être perdu(e) dans la brume.	0 1 2	43. Ment ou triche.
0 1 2	14. Pleure beaucoup.	0 1 2	44. Se ronge les ongles.
0 1 2	15. Est cruel(le) envers les animaux.	0 1 2	45. Est une personne nerveuse ou tendue.
0 1 2	16. Se comporte cruellement ou méchamment envers les autres, brime ou harcèle les autres.	0 1 2	46. A des gestes nerveux ou convulsifs, des tics (précisez): _____
0 1 2	17. Rêvasse ou est souvent «dans la lune».	0 1 2	47. Fait des cauchemars.
0 1 2	18. Tente délibérément de se blesser ou de se tuer.	0 1 2	48. Les autres jeunes ne l'aiment pas.
0 1 2	19. Exige beaucoup d'attention.	0 1 2	49. Est constipé, ne défèque pas.
0 1 2	20. Détruit les choses qui lui appartiennent.	0 1 2	50. Est une personne trop craintive ou anxieuse.
0 1 2	21. Détruit les choses qui appartiennent à la famille ou aux autres.	0 1 2	51. A des étourdissements.
0 1 2	22. Désobéit à la maison.	0 1 2	52. Se sent trop coupable.
0 1 2	23. Désobéit à l'école.	0 1 2	53. Mange trop.
0 1 2	24. Ne mange pas bien.	0 1 2	54. Souffre d'épuisement.
0 1 2	25. Ne s'entend pas bien avec les autres jeunes.	0 1 2	55. Son poids est trop élevé.
0 1 2	26. Ne se sent pas coupable après s'être mal comporté(e).	0 1 2	56. A des problèmes de santé sans cause organique reconnue:
0 1 2	27. Devient facilement en proie à la jalousie.	0 1 2	a. Douleurs ou maux (à l'exclusion des maux de tête ou d'estomac).
0 1 2	28. Mange ou boit des substances qui ne sont pas des aliments. Précisez lesquelles (ne mentionnez pas les friandises): _____	0 1 2	b. Maux de tête.
1 2	29. A peur de certains animaux, de certaines situations ou de certains endroits autres que l'école (précisez): _____	0 1 2	c. Nausées.
0 1 2	30. A peur d'aller à l'école.	0 1 2	d. Problèmes oculaires (qui ne sont pas corrigés par des lunettes) (précisez): _____
		0 1 2	e. Éruptions ou autres problèmes cutanés.
		0 1 2	f. Maux ou crampes d'estomac.
		0 1 2	g. Vomissements.
		0 1 2	h. Autre (précisez): _____

Écrire en lettres moulées.

0 = Ne s'applique pas (d'après ce que vous savez)

1 = Plus ou moins ou parfois vrai

2 = Toujours ou souvent vrai

- | | | | |
|-------|---|-------|---|
| 0 1 2 | 57. Agresse physiquement les gens. | 0 1 2 | 84. A un comportement bizarre (précisez): _____ |
| 0 1 2 | 58. Se met les doigts dans le nez, s'arrache des morceaux de peau ou se gratte sur d'autres parties du corps (précisez):
_____ | 0 1 2 | 85. A des idées bizarres (précisez): _____ |
| 0 1 2 | 59. Joue avec ses parties génitales en public. | 0 1 2 | 86. Est têt(e), maussade ou irritable. |
| 0 1 2 | 60. Joue trop avec ses parties génitales. | 0 1 2 | 87. Change d'humeur soudainement. |
| 0 1 2 | 61. Son travail scolaire est de piètre qualité. | 0 1 2 | 88. Boude beaucoup. |
| 0 1 2 | 62. A des gestes peu coordonnés ou est maladroit(e). | 0 1 2 | 89. Est méfiant(e). |
| 0 1 2 | 63. Préfère être avec des jeunes plus âgés. | 0 1 2 | 90. Sacre ou dit des obscénités. |
| 0 1 2 | 64. Préfère être avec des jeunes moins âgés. | 0 1 2 | 91. Parle de se suicider. |
| 0 1 2 | 65. Refuse de parler. | 0 1 2 | 92. Parle durant le sommeil ou est somnambule (précisez):
_____ |
| 0 1 2 | 66. Répète certains gestes continuellement; a des compulsions (précisez): _____ | 0 1 2 | 93. Parle trop. |
| 0 1 2 | 67. Fait des fugues. | 0 1 2 | 94. Taquine beaucoup. |
| 0 1 2 | 68. Crie beaucoup. | 0 1 2 | 95. Fait des crises de colère. |
| 0 1 2 | 69. Est une personne cachottière ou renfermée. | 0 1 2 | 96. Pense trop au sexe. |
| 0 1 2 | 70. Voit des choses qui n'existent pas (précisez): _____ | 0 1 2 | 97. Fait des menaces aux gens. |
| 0 1 2 | 71. Est facilement gêné(e) ou embarrassé(e). | 0 1 2 | 98. Suce son pouce. |
| 0 1 2 | 72. Allume des feux. | 0 1 2 | 99. Se soucie trop de la propreté. |
| 0 1 2 | 73. A des problèmes sexuels (précisez): _____ | 0 1 2 | 100. Souffre d'insomnie (précisez): _____ |
| 0 1 2 | 74. Essaie d'impressionner les gens ou fait le clown. | 0 1 2 | 101. Fait l'école buissonnière, manque ses cours. |
| 0 1 2 | 75. Est timide. | 0 1 2 | 102. Est une personne peu active, lente ou manquant d'énergie. |
| 0 1 2 | 76. Dort moins que les autres jeunes. | 0 1 2 | 103. Est une personne malheureuse, triste ou déprimée. |
| 0 1 2 | 77. Dort plus que les autres jeunes pendant la journée ou la nuit (précisez): _____ | 0 1 2 | 104. Trop bruyant(e). |
| 0 1 2 | 78. Joue avec ses excréments. | 0 1 2 | 105. Consomme de l'alcool ou des médicaments pour des raisons autres que médicales (précisez): _____ |
| 0 1 2 | 79. Souffre d'un trouble de la parole (précisez): _____ | 0 1 2 | 106. Fait du vandalisme. |
| 0 1 2 | 80. A l'œil hagard. | 0 1 2 | 107. A des incontinences urinaires pendant le jour. |
| 0 1 2 | 81. Vole à la maison. | 0 1 2 | 108. A des incontinences urinaires la nuit. |
| 0 1 2 | 82. Vole à d'autres endroits qu'à la maison. | 0 1 2 | 109. A une voix plaintive. |
| 0 1 2 | 83. Accumule des objets dont il (elle) n'a pas besoin (précisez): _____ | 0 1 2 | 110. Souhaite être du sexe opposé. |
| | | 0 1 2 | 111. Est une personne repliée sur elle-même, ne se mêle pas aux autres. |
| | | 0 1 2 | 112. Est une personne inquiète. |
| | | 0 1 2 | 113. Veuillez indiquer tout autre problème qu'a votre enfant et qui ne figure pas ci-dessus:

_____ |

ASSUREZ-VOUS D'AVOIR RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS. SOULIGNEZ CELLES QUI VOUS INQUIÈTENT.

ANNEXE III. Familial Well-Being Assessment

Temps de mesure: _____

Code du sujet: _____

de dossier : _____

Répondant (père ou mère) : _____

Date d'aujourd'hui : _____

Évaluation du bien-être familial Version parents

La façon dont les membres d'une famille travaillent ensemble et s'appuient mutuellement comprend plusieurs éléments qui ne sont pas tous bien compris par les chercheurs. Les questions suivantes portent sur ce que c'est d'être un membre de votre famille. Lorsque vous remplissez ce questionnaire, soyez le plus franc possible, mais ne vous attardez pas trop sur chaque question. Les questions portent sur *votre rôle en tant que parent. Toutes vos réponses sont confidentielles.*

Ce questionnaire consiste en deux sections. Les catégories de réponses diffèrent quelque peu d'une section à l'autre. Avant de commencer une section, veuillez lire attentivement les catégories de réponses de la section et indiquer votre réponse en *encerclant* la réponse qui correspond le mieux à ce que vous ressentez depuis les 12 derniers mois.

Remarque : Le masculin est utilisé ici comme générique pour désigner à la fois les hommes et les femmes.

Les choix suivants s'appliquent à toutes les questions de la première section. Veuillez encercler la réponse qui décrit le mieux dans quelle mesure vous êtes d'accord ou en désaccord avec chaque énoncé.

OUI	=	FORTEMENT d'accord
Oui	=	Moyennement d'accord
oui	=	quelque peu d'accord
non	=	quelque peu en désaccord
Non	=	Moyennement en désaccord
NON	=	FORTEMENT en désaccord

1.	Je ne peux parfois accomplir mon travail sans faire des choses avec lesquelles mon conjoint serait en désaccord	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
2.	D'un jour à l'autre, je sais ce que ma famille attend de moi en tant que parent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
3.	La plupart du temps, les autres membres de la famille s'attendent à ce que je sois un meilleur parent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
4.	Ma famille prend régulièrement le temps de discuter de sujets qui touchent la famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
5.	Les membres de notre famille sont sous beaucoup de tension	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
6.	En général, ma famille est le genre auquel je veux appartenir	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
7.	Présentement, ma vie m'apporte beaucoup de satisfaction	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
8.	J'ai de la difficulté à satisfaire aux demandes discordantes des membres de ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
9.	Je sais exactement ce que ma famille attend de moi	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
10.	Si mon conjoint est malade ou absent, ma famille a de la difficulté à s'y adapter et à pourvoir aux besoins de ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
11.	Ma famille s'attend à ce que je fasse plus de choses à la maison que ce dont j'en suis capable	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
12.	J'exerce une influence sur ce qui se passe au sein de ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
13.	Je prends la plupart des décisions touchant la famille sans consulter mon conjoint	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
14.	Mon conjoint comprend que j'ai besoin de passer du temps seul avec mes amis	OUI	Oui	oui	non	Non	NON

15.	Je trouve que ma vie est pleine d'espoir présentement	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
16.	Je dirais sans hésitation que ma famille vit dans un climat stressant à la maison	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
17.	Je suis extrêmement satisfait de mon rôle en tant que parent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
18.	Je trouve que je vis une vie très solitaire en ce moment	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
19.	Mon conjoint et moi ne nous entendons pas sur la façon dont on devrait faire les choses	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
20.	Faute d'argent et de temps, je ne peux faire plusieurs choses pour ma famille, bien que je le voudrais	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
21.	On me donne assez d'information pour bien accomplir mes tâches en tant que parent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
22.	Même lorsque nous ne sommes pas ensemble, je sens que j'ai l'appui des membres de ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
26.	Ma vie est plutôt vide présentement	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
27.	Être parent me donne un sentiment de satisfaction profonde comparativement aux autres choses qui m'intéressent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
30.	Les autres membres de ma famille me trouvent compétent en tant que parent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
31.	Je pose des questions aux autres membres de ma famille et je fais souvent ce qu'ils suggèrent	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
32.	Je ne sais pas exactement ce que ma famille pense de moi	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
33.	Je dirais que chez nous il y a un climat de tension explosive	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
35.	La plupart de mes amis sont des amis de ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON

36.	Ma famille fait rarement des choses ensemble pour s'amuser	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
37.	Il m'est possible de paraître déteu et de ne pas montrer aux membres de ma famille que je me sens nerveux	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
38.	J'écoute attentivement les autres membres de ma famille pour qu'ils sachent que je les écoute	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
39.	J'ai trop de responsabilités à la maison	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
40.	Je n'ai pas été adéquatement préparé à assumer les tâches quotidiennes qu'un parent a à accomplir	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
41.	Ma vie est présentement très agréable	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
42.	Je trouve que ça ne vaut pas la peine pour moi de faire des suggestions concernant des sujets qui touchent la famille, parce qu'on prend des décisions sans tenir compte de mon opinion	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
43.	Si un(e) de mes bons(bonnes) amis(ies) m'annonçait qu'il(elle) est intéressé(e) à commencer sa propre famille, je serais porté, à cause de mon expérience personnelle, à lui exprimer des réserves sérieuses à ce sujet	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
44.	Je m'adapte rapidement aux changements qui surviennent dans ma famille	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
45.	Je trouve qu'être parent empiète sur les autres rôles que j'ai à assumer dans la vie	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
46.	Dans ma famille, la discipline des enfants est prise en charge par un seul parent/adulte	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
47.	Je trouve que j'ai du travail supplémentaire à la maison, au-delà de ce qui est raisonnable de s'attendre de moi	OUI	Oui	oui	non	Non	NON
48.	Mon conjoint et moi, nous nous sentons rarement frustrés dans notre rôle en tant que parents	OUI	Oui	oui	non	Non	NON

49. Je suis prêt à faire face à toute situation qui pourrait survenir au sein de ma famille OUI Oui oui non Non NON
50. Les différents membres de ma famille me demandent des choses incompatibles OUI Oui oui non Non NON
52. Si on me le demandait, je pourrais définir exactement ce en quoi consiste mon rôle en tant que parent OUI Oui oui non Non NON

Dans la section qui suit, vous trouverez des questions sur vos réactions, ainsi que celles des autres membres de votre famille, face à des situations familiales. Pour chaque question, veuillez encercler la réponse qui décrit le mieux ce qui se passe dans votre famille.

OUI	=	Presque <u>toujours</u>
Oui	=	Très souvent
oui	=	Souvent
non	=	À l'occasion
Non	=	Pas très souvent
NON	=	Presque <u>jamais</u>

54. J'ai des troubles d'estomac OUI Oui oui non Non NON
55. Mon conjoint m'appuie et se prononce en ma faveur de mes décisions devant les autres membres de la famille et nos amis OUI Oui oui non Non NON
56. J'ai de la difficulté à m'endormir ou à rester endormi OUI Oui oui non Non NON
57. Ma famille porte attention à ce que je dis OUI Oui oui non Non NON
59. Je suis troublé par des maux de tête OUI Oui oui non Non NON
60. Je me fais beaucoup de souci pour ma famille OUI Oui oui non Non NON
62. Les membres de ma famille se défendent mutuellement face aux personnes qui ne sont pas de la famille OUI Oui oui non Non NON

- | | | | | | | | |
|-----|--|------------|-----|-----|-----|-----|------------|
| 63. | Je suis troublée par des sentiments de nervosité ou de tension | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 65. | Dernièrement, j'ai pris ou perdu du poids | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 66. | Quand je ressens vraiment le besoin de parler à quelqu'un, les enfants de ma famille sont prêts à m'écouter | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 67. | Mon conjoint fait attention à ce que je dis | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 68. | Quand j'ai besoin de parler à mon conjoint, il est prêt à m'écouter | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 69. | Si je décidais de faire les choses contrairement à la coutume de ma famille, cela créerait beaucoup de tension au sein de la famille | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 70. | Le partage des responsabilités domestiques est une source de conflit pour mon conjoint et moi | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 71. | Ma famille me demande mon avis sur des sujets importants | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 72. | Je ne me sens pas prêt à assumer les tâches d'un parent | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 73. | On m'informe des choses importantes qui touchent ma famille | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |
| 74. | Je ne sais pas exactement quelles sont toutes les responsabilités que j'ai à assumer en tant que parent | OUI | Oui | oui | non | Non | NON |

ANNEXE IV. Documents liés à l'éthique

- 1- Lettre d'approbation du projet de thèse par la direction des affaires médicales et universitaires - 2010.
- 2- Idem – 2011
- 3- Lettre d'approbation du projet d'étude longitudinale par le Comité d'éthique du CHU Ste-Justine
- 4- Formulaire de consentement approuvé par le Comité d'éthique du CHU Ste-Justine, pour l'étude pilote *Impact à long terme des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë chez une population pédiatrique : projet pilote sur les effets secondaires au niveau neuro-psychologique et cellulaire chez des patients ayant reçu des traitements au CHU Ste-Justine.*

Le 2 mars 2010



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

Madame Sophie Marcoux
Unité modulaire (GRIP) Étage A, local 1560
CHU Sainte-Justine

Objet : Acceptation de votre projet de recherche

Madame,


C'est avec plaisir que nous acceptons votre demande de révision de dossiers médicaux dans le cadre de votre projet de recherche concernant des patients soignés au CHU Sainte-Justine pour une leucémie lymphoblastique aiguë - diagnostic entre 1993 et 1999.

Si vous deviez adresser votre projet au comité d'éthique à la recherche, nous vous recommandons d'y joindre cette lettre.

Par ailleurs, nous transmettons une copie de cette acceptation à la coordonnatrice des archives médicales, qui vous aidera dans votre démarche. Si plusieurs dossiers sont archivés à l'extérieur, elle vous en communiquera les frais.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

La Directrice des affaires médicales et universitaires,


Isabelle Amyot, M.D., F.R.C.P. (C)

IA/md

c. c. Coordonnatrice des archives médicales
M. Jean-Marie Therrien, président au comité d'éthique à la recherche

Tél.: 514 345-4625 / Téléc.: 514 345-4805

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

Le 16 mars 2011

Monsieur Philippe Robeay
Direction de la recherche
CHU Sainte-Justine



CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

Objet : Acceptation de votre projet de recherche

Monsieur,

C'est avec plaisir que nous acceptons votre demande de révision de dossiers médicaux dans le cadre de votre projet de recherche intitulé « Patients soignés au CHU Sainte-Justine pour une leucémie lymphoblastique aiguë. ». Cette étude se fera pour les dossiers ouverts entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1999. Cette recherche se fera en collaboration avec Mme Sophie Marcoux, Dr Maja Krajinovic et Dr Caroline Laverdière.

Par la présente, je vous autorise à prendre connaissance des dossiers à des fins d'étude ou d'enseignement, sans le consentement du titulaire de l'autorité parentale du patient concerné, en vertu de l'article 19.2 de la Loi dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Je comprends que votre projet respecte les normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues en matière d'étude ou d'enseignement et que vous respecterez le caractère confidentiel des renseignements que vous obtiendrez. De plus, nous vous demandons de prendre les moyens requis pour qu'aucun renseignement permettant d'identifier le patient ne soit utilisé ou communiqué lors de cette recherche.

Cette autorisation est valable jusqu'au 16 mars 2012 et ne vaut que pour les fins qui y sont énoncées.

Parallèlement, si vous deviez adresser votre projet au comité d'éthique à la recherche, nous vous recommandons d'y joindre cette lettre.

Par ailleurs, nous transmettons une copie de cette acceptation à la coordonnatrice des archives médicales, qui vous aidera dans votre démarche. Si plusieurs dossiers sont archivés à l'extérieur, elle vous en communiquera les frais.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Directeur des affaires médicales et universitaires,



Marc Girard, M.D.

MG/md

c. c. Coordonnatrice des archives médicales
M. Jean-Marie Therrien, président au comité d'éthique à la recherche

p.s. Veuillez vous présenter aux archives médicales avec cette lettre.

Tél.: 514 345-4625 / Téléc.: 514 345-4805

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

Le 29 novembre 2007

Sainte-Justine
1907-2007
100 ans
à faire grandir la vie.



CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants

Université
de Montréal

Dr Philippe Robaey
Psychophysiologie
Étage A Bloc 8

OBJET: Titre du projet: Functional, anatomical and neuropsychological brain toxicity after cranial radiation therapy in childhood leukemia.

Recrutement terminé. (Rapport annuel du 29 novembre 2007)

No. de dossier: 1295


Responsables du projet: Philippe Robaey M.D., Jean-Claude Décarie, M.D., Albert Moghrabi, M.D., Yves Théorêt, Ph.D., Véronique Bohbot, Ph.D.

Monsieur,

Votre projet cité en rubrique a été réapprouvé par le Comité d'éthique de la recherche en date d'aujourd'hui. Vous trouverez ci-joint la lettre de réapprobation du Comité. Étant donné qu'il était indiqué dans votre rapport annuel que le recrutement des participants était terminé, les membres du Comité n'ont pas réexaminé votre formulaire d'information et de consentement.

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réexaminés annuellement et la durée de l'approbation de votre projet sera effective jusqu'au 29 novembre 2008. Notez qu'il est de votre responsabilité de soumettre une demande au Comité pour le renouvellement de votre projet avant la date d'expiration mentionnée. Il est également de votre responsabilité d'aviser le Comité de toute modification à votre projet ainsi que de tout effet secondaire survenu dans le cadre de la présente étude.

Nous vous souhaitons bonne chance dans la réalisation de votre projet et vous prions de recevoir nos meilleures salutations.


Jean-Marie Thérien, Ph.D., ancien
Président du Comité d'éthique de la recherche

JMT/sg

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5
www.chu-sainte-justine.org

Le 29 juin 2010

Docteure Caroline Laverdière
Hémato/onco
Étage 2 Bloc 6



CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

OBJET : Titre du projet : Impact à long terme des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë chez une population pédiatrique: proposition de projet pilote pour tester les effets secondaires au niveau neurocognitif et cellulaire chez des patients ayant reçu des traitements au CHU Sainte-Justine
No de dossier : 3027
Responsable du projet : Caroline Laverdière M.D., chercheur responsable au CHU Sainte-Justine. Chercheur

Chère Docteure,

Votre projet cité en rubrique a été approuvé en partie. Notre approbation vaut pour les sections impliquant seulement le recrutement de patients vivants et leur fratrie. L'usage de tissus cutanés et cérébraux de patients décédés n'est pas approuvé en raison des enjeux éthiques, légaux et le fait que les chercheurs évaluent présentement une alternative pour ces tissus.

Notez également que le projet peut débuter mais qu'aucun transfert de données et de fonds ne doit être effectué avant que l'entente de collaboration ne soit finalisée avec l'UQAM.

Vous trouverez ci-joint la liste des documents approuvés ainsi que votre formulaire d'information et de consentement estampillé dont nous vous prions de vous servir d'une copie pour distribution.

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réexaminés annuellement et la durée de l'approbation de votre projet sera effective jusqu'au 29 juin 2011. Notez qu'il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que votre projet soit renouvelé avant la date d'expiration mentionnée. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet ainsi que de tout effet secondaire survenu dans le cadre de la présente étude.

Nous vous souhaitons bonne chance dans la réalisation de votre projet et vous prions de recevoir nos meilleurs salutations.


Jean-Marie Therrien, Ph.D., éthicien
Président du Comité d'éthique de la recherche
JMT/nd

CC : Bureau des ententes de recherche

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

ANNEXE V. Articles complémentaires

Ces articles, en lien avec les études doctorales de la candidate, sont parus ou étaient en préparation au moment du dépôt de la thèse.

- 1- (Article de vulgarisation scientifique, paru) Marcoux S, Un cordon d'espoir. 2008, *Dire*, 17(4), 6-10
- 2- (Article de vulgarisation scientifique, paru) Marcoux S, Quand je serai grand, je serai... guéri? Survol des problèmes de santé actuels chez les patients ayant reçu des traitements anti-cancer en bas âge. 2009, *Dire*, 18(3), 32-36
- 3- (Article de revue, sur invitation, soumis). Marcoux S, Langlois-Pelletier C, Robaey P, Laverdière C . Leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique et séquelles neuropsychologiques : Un aperçu des connaissances actuelles. *Médecine Sciences Amérique*
- 4- (Article scientifique de contribution originale, en préparation) Marcoux S , Chapdelaine A, Robaey P, Laverdière C, Comparaison des doses théoriques et effectives de glucocorticoïdes administrés dans le cadre du traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et toxicités associées.
- 5- (Article scientifique de contribution originale, en préparation) Marcoux S, Oahn Le, Beauséjour C, Nancy Cloutier, Robaey P, Laverdière C, Hatami A, Impact à long terme des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë chez une population pédiatrique : étude des effets secondaires neuropsychologiques et cellulaires.

ANNEXE VI. Preuves de parution/soumission des articles

Article 1 (Article paru)

DEVELOPMENTAL DISABILITIES
RESEARCH REVIEWS 14: 211–220 (2008)

PHARMACOGENETICS OF THE NEURODEVELOPMENTAL IMPACT OF ANTICANCER CHEMOTHERAPY

Philippe Robaey,^{1,2*} Maja Krajinovic,¹ Sophie Marcoux,¹ and Albert Moghrabi³

¹Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

²Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Ontario

³Service d'Hématologie-Oncologie, Hôpital de Verdun, Université de Montréal, Montréal, Québec

Article 2 (Preuve – révision soumise)

PBC-11-0344.R1 for Pediatric Blood & Cancer

Boîte de réception | X



✉ [redacted] à sophie.marcoux [afficher les détails](#) 9 août (Il y a 7 jours)

09-Aug-2011

PBC-11-0344.R1 - Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia

Dear Mrs. Marcoux:
The journal's Editor in Chief Dr. Robert Arceci asked me to let you know that he is going to ask the original reviewer who requested changes to also review the revision. We will be back in touch after that review is returned.

Martha Merrell
Pediatric Blood & Cancer

↳ Répondre ↳ Répondre à tous → Transférer

Article 3 (Preuve – article soumis)

From: "Journal Office" <journal.pediatrics@cchmc.org>
Date: 17 août 2011 12:26:44 HAE
To: [REDACTED]
Subject: Submission Confirmation for Role of NOS3 DNA variants in externalized behavioral problems observed in childhood leukemia survivors

Dear Dr Robaey,

Your submission entitled "Role of NOS3 DNA variants in externalized behavioral problems observed in childhood leukemia survivors" has been received by The Journal of Pediatrics. If you did not include a list of 5-7 possible reviewers in your Letter of Submission, please reply to this e-mail with a list of 5-7 appropriate reviewers for your submission (not needed for Letters to the Editor, Insights, or Editorials submissions); be sure to provide contact information—the e-mail address, at minimum—of the suggested reviewers. Not providing 5-7 potential reviewers may result in delays in the processing of your paper.

(...)

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned. Please refer to this number in all correspondence.

Thank you for submitting your work to The Journal of Pediatrics.

Sincerely,

The Journal of Pediatrics
Editorial Staff
journal.pediatrics@cchmc.org
<http://ees.elsevier.com/jped/>

ANNEXE VII. Curriculum vitae abrégé

Publications, présentations et communications

Articles scientifiques publiés

Robaey P., Krajinovic M., Marcoux S., Moghrabi A. Pharmacogenetic of neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy. 2008, *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 211-220

Diaz Z*, Mann KK*, Marcoux S*, Kourelis M, Colombo M, Komarnitsky PB, Miller WH Jr. A novel telomeric anti-tumor activity toward A2O3-resistant and MRP1/ABCC1-overexpressing cell lines. 2008, *Leukemia*, 22(10), 1853-1863 (* contribution égale)

Abrégés de communication publiés

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Laverdière C, Moghrabi A. Role of psychosocial, genetic and treatment modalities variables in adaptation problems following cancer: results from a pediatric experience. 2010, *Psycho-Oncology*, 19(Suppl. 2), 184

Autres publications

Marcoux S, Projet « Prévention de la négligence parentale » dans Hochelaga-Maisonneuve, Montréal. 2010, *Coup d'œil sur la recherche et l'évaluation – Ministère de la santé et des services sociaux du Québec*, 78, 1-2

Marcoux S, Quand je serai grand, je serai... guéri? Survol des problèmes de santé actuels chez les patients ayant reçu des traitements anti-cancer en bas âge. 2009, *Dire*, 18(3), 32-36

Marcoux S, Un cordon d'espoir. 2008, *Dire*, 17(4), 6-10

Rapports de recherche et d'évaluation

Marcoux S, Projet « Prévention de la négligence parentale » dans le quartier montréalais Hochelaga : rapport de recherche exploratoire, 2010, rapport préparé pour le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, Montréal, 48 pages.

Marcoux S, *Bilan 1999-2008 – Le réseau de pédiatrie sociale montréalais : un réseau qui grandit en santé!* 2008, rapport de recherche et d'évaluation préparé pour la Fondation pour la promotion de la pédiatrie sociale, Montréal, 79 pages.

Lizotte-Masson MH, Marcoux S, *Projet 'Parcs et ruelles animés' – Rapport d'évaluation et de recommandations.* 2008, rapport d'évaluation préparé pour la Fondation pour la promotion de la pédiatrie sociale. Réseau de formation en pédiatrie sociale, Montréal, 39 pages.

Présentations orales

Marcoux S, Problèmes d'adaptation chez les survivants d'un cancer pédiatrique: Étude des trajectoires individuelles et facteurs de risques psychosociaux, médicaux et génétiques associés. 79^e Congrès annuel de l'ACFAS (Association francophone pour le savoir). Sherbrooke, Québec. 9-13 mai 2011

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Laverdière C, Moghrabi A, Role of psychosocial, genetic and treatment modalities variables in adaptation problems following cancer : Results from a pediatric experience. 12e Congrès International en oncologie psychosociale. Québec, Québec. 25-29 mai 2010

Marcoux S, The β -globin nuclear compartment in development and erythroid differentiation – Review and critique of a paper published in Nature Genetics. Cours BIM6020 – Hémato-oncologie moléculaire (cours ouvert au public et aux chercheurs de l'Université de Montréal). Montréal, Québec. 14 novembre 2005

Marcoux S, Paquette Y, Tessier J, Petrucci M, Carmona E, Bonnardeaux A, Étude de l'incidence de néphropathies héréditaires en relation avec des mutations de la protéine de Tamm-Horsfall. 1^{ère} Journée des stagiaires de recherche du Centre de recherche Guy-Bernier/Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Montréal, Québec. 12 septembre 2003

Communications affichées choisies

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C. 8th American Psychosocial Oncology Society Annual Conference. Anaheim, Californie, USA. 17-19 février 2011

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C. Journée annuelle de la recherche du Département de Psychiatrie de l'Université de Montréal. Montréal, Québec. 29 octobre 2010

Marcoux S, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C, Robaey P. 11th International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer. Williamsburg, Virginia, USA. 11-12 juin 2010

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A. Quebec Child Mental Health Research Day – Montreal Children's Hospital. Montréal, Québec. 14 mai 2010

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Laverdière C, Moghrabi A. 26^e Congrès de la Société Française de psycho-oncologie. Montpellier, France. 4-6 novembre 2009

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A. Congrès annuel des étudiants gradués du CHU Ste-Justine. Montréal, Québec. 2 juin 2009

Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A. 77^e Congrès annuel de l'Association francophone pour le savoir (ACFAS). Ottawa, Ontario. 11-15 mai 2009

Prix, Bourses et Mentions spéciales

2010

- Récipiendaire; allocation de voyage du Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant, Université de Montréal (500\$)
- Récipiendaire; allocation de voyage du Centre de recherche du CHU Ste-Justine (1 200\$)
- Récipiendaire; concours de bourses de voyage de l'Institut du cancer des IRSC (1 000\$)

2009

- Récipiendaire; bourse doctorale Banting-Best IRSC (35 000\$ / an, pour 3 ans)
- Récipiendaire; bourse d'excellence du Centre de recherche CHU Ste-Justine (3 000\$)
- Récipiendaire; bourse d'excellence de la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal/Groupe financier Banque TD (5 000\$)
- Récipiendaire; allocation de voyage du Centre de recherche du CHU Ste-Justine (1 200\$)
- Récipiendaire; bourse doctorale FR SQ - Fonds de recherche en santé du Québec (20 000\$ / an, pour 3 ans)³⁴

2008

- Récipiendaire; bourse doctorale d'excellence de la Fondation de l'Hôpital Ste-Justine et de la Fondation des Étoiles (17 500\$)
- Récipiendaire; allocation de voyage du Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant, Université de Montréal (400\$)
- Récipiendaire; bourse d'excellence au doctorat du Département des sciences biomédicales de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal (3 000\$)

2006

- Récipiendaire; bourse du MCETC ('Montreal Centre for Experimental Therapeutics in Cancer') et CIHR/FRSQ Strategic Training, *Graduate Student Award* (17 500\$)
- Récipiendaire; bourse du MCETC ('Montreal Centre for Experimental Therapeutics in Cancer') et CIHR/FRSQ Strategic Training, *Summer Undergraduate Student Research Award* (3 000\$)

2005

- Récipiendaire; bourse du MCETC ('Montreal Centre for Experimental Therapeutics in Cancer') et CIHR/FRSQ Strategic Training, *Summer Undergraduate Student Research Award* (3 000\$)

2003

- 3^{ième} place; concours de présentations orales de la *Journée des stagiaires du Centre de Recherche Guy-Bernier* (Hôpital Maisonneuve-Rosemont)

2002

- Récipiendaire; 1^{er} prix d'excellence dans la catégorie Sciences de la santé au Gala Méritas du Cégep de Victoriaville (400\$)
- Récipiendaire; Bourse Gaston Miron pour l'excellence du français écrit (400\$)
- Récipiendaire; bourse d'excellence de la Fondation des Caisses populaires Desjardins (1 000\$)
- Récipiendaire; bourse d'excellence de la Compagnie de la Baie d'Hudson (1 000\$)

³⁴ Bourse déclinée par l'étudiante (cause : cumul de bourses non-autorisé)

ANNEXE VIII. Déclaration des coauteurs et droits d'auteurs

Présentés dans cet ordre, suivant la présente page :

Déclarations des coauteurs

- 1- Philippe Robaey
- 2- Maja Krajinovic
- 3- Caroline Laverdière
- 4- Albert Moghrabi
- 5- Annabel Gahier, Malgorzata Labuda, Julie Rousseau
- 6- Aurélie Chapdelaine

Permissions de reproduction

- 1- FIGURE 1
- 2- FIGURE 2
- 3- FIGURE 3
- 4- FIGURE 5
- 5- FIGURE 6
- 6- TABLEAU 1
- 7- ARTICLE 1

Licence non exclusive des thèses – Bibliothèque et Archives Canada

DÉCLARATION DE COAUTEUR – Dr PHILIPPE ROBAEY

Identification de l'étudiant et du programme

MARCOUX, Sophie
Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
Université de Montréal

Description des articles

Article 1 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Robaey P, Krajnovic M, Marcoux S, Moghrabi A.
Titre : Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of an anticancer chemotherapy
Revue: Cet article est paru dans la revue *Developmental Disabilities Research Reviews* (2008, 14, 211-220).
Une preuve de parution est disponible dans les annexes de la thèse.

Article 2 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Krajnovic M, Moghrabi A, Laverdière C.
Titre : Predictive factors of internalized and externalized adaptation problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Cancer*.

Article 3 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnott D, Moghrabi A, Laverdière C, Krajnovic M.
Titre : NOS3 variants and pediatric cancer patients' externalized adaptation problems
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Molecular Psychiatry*.

Déclaration de coauteur

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Sophie Marcoux inclue les articles identifiés ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquelles à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.



Dr Philippe Robaey, 14 décembre 2010

DÉCLARATION DE COAUTEUR – Dre MAJA KRAJINOVIC

Identification de l'étudiant et du programme

MARCOUX, Sophie
Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
Université de Montréal

Description des articles

Article 1 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Robaey P, Krajinovic M, Marcoux S, Moghrabi A.
Titre : Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of an anticancer chemotherapy
Revue: Cet article est paru dans la revue *Developmental Disabilities Research Reviews* (2008, 14, 211-220).
Une preuve de parution est disponible dans les annexes de la thèse.

Article 2 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C.
Titre : Predictive factors of internalized and externalized adaptation problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Cancer*.

Article 3 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnott D, Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M.
Titre : NOS3 variants and pediatric cancer patients' externalized adaptation problems
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Molecular Psychiatry*.

Déclaration de coauteur

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Sophie Marcoux inclue les articles identifiés ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquelles à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.



Dre Maja Krajinovic, 14 décembre 2010

DÉCLARATION DE COAUTEUR – Dre CAROLINE LAVERDIÈRE***Identification de l'étudiant et du programme***

MARCOUX, Sophie
Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
Université de Montréal

Description des articles**Article 2 de la thèse de la candidate.**

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C.
Titre : Predictive factors of internalized and externalized adaptation problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Cancer*.

Article 3 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnott D, Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M.
Titre : NOS3 variants and pediatric cancer patients' externalized adaptation problems
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Molecular Psychiatry*.

Déclaration de coauteur

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Sophie Marcoux inclue les articles identifiés ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquences à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.



Dre Caroline Laverdière, 14 décembre 2010

DÉCLARATION DE COAUTEUR – Dr ALBERT MOGHRABI

Identification de l'étudiant et du programme

MARCOUX, Sophie
Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
Université de Montréal

Description des articles

Article 1 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Robaey P, Krajinovic M, Marcoux S, Moghrabi A.
Titre : Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of an anticancer chemotherapy
Revue: Cet article est paru dans la revue *Developmental Disabilities Research Reviews* (2008, 14, 211-220).
Une preuve de parution est disponible dans les annexes de la thèse.

Article 2 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Krajinovic M, Moghrabi A, Laverdière C.
Titre : Predictive factors of internalized and externalized adaptation problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia.
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Cancer*.

Article 3 de la thèse de la candidate.

Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnett D, Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M.
Titre : NOS3 variants and pediatric cancer patients' externalized adaptation problems
Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Molecular Psychiatry*.

Déclaration de coauteur

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Sophie Marcoux inclue les articles identifiés ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquelles à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.



Dr Albert Moghrabi, 14 décembre 2010

DÉCLARATION DE COAUTEURS : **ANNABEL GAHIER**
MALGORZATA LABUDA
JULIE ROUSSEAU

Identification de l'étudiant et du programme

MARCOUX, Sophie
 Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
 Université de Montréal

Description de l'article

Article 3 de la thèse de la candidate.


Auteurs : Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, Sinnett D,
 Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M.
 Titre : NOS3 variants and pediatric cancer patients' externalized adaptation
 problems
 Revue: Cet article est en préparation pour une soumission à la revue *Molecular*
Psychiatry.

Déclaration des coauteurs

À titre de coauteurs de l'article identifié ci-dessus, nous sommes d'accord pour que Sophie Marcoux inclue l'article identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquences à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.


 Annabel Gahier,
 14 décembre 2010


 Malgorzata Labuda,
 14 décembre 2010


 Julie Rousseau,
 14 décembre 2010

DÉCLARATION DE COAUTEUR – AURÉLIE CHAPDELAINE

Identification de l'étudiant et du programme

MARCOUX, Sophie
Ph.D. en sciences biomédicales, option sciences psychiatriques
Université de Montréal

Description du matériel concerné

- 1) TABLEAU 7. Effets physiologiques principaux des GC.
- 2) TABLEAU 8. Effets pharmacologiques principaux des GC.

J'ai effectué la traduction de ces tableaux à partir de ELLIS M, SWAIN S M 2001. Steroid hormone therapies for cancer. Dans CHABNER BA, LONGO DL (ed.). Cancer Chemotherapy and Biotherapy : Principles and Practice, 3e édition. Wilkinson & Wilkins, Philadelphie, 90-91. Cette traduction a initialement été effectuée dans le cadre d'un rapport de stage d'été intitulé *Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique : résultats préliminaires d'une étude sur les doses de glucocorticoïdes administrées et les toxicités associées*, rédigé pour le Comité d'organisation du programme des stages d'été (COPSÉ, Faculté de médecine, Université de Montréal) en octobre 2010. Les tableaux correspondent respectivement aux tableaux 2 et 3 de mon rapport de stage.

Déclaration de coauteur

Par la présente, je confirme que je suis d'accord pour que Sophie Marcoux inclue le matériel identifié ci-dessus dans sa thèse de doctorat, qui a pour titre *Analyse des séquelles à long terme chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë*.



Aurélié Chapdelaine, 4 décembre 2010

ACCORD DE REPRODUCTION -**FIGURE 1:****MMWR Permission to Print/Use Information:**

All material in the MMWR Series is in the public domain and may be used and reprinted without permission; citation as to source, however, is appreciated.

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

ACCORD DE REPRODUCTION - FIGURE 2:**Licensed Content**

The New England Journal of Medicine Article Title:	Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia
The New England Journal of Medicine Authors:	Pui, Evans
Year of Publication:	2006
Article DOI:	10.1056/NEJMra052603

ACCORD DE REPRODUCTION - FIGURE 3 :

This is a License Agreement between Sophie Marcoux ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2558300071514
License date	Nov 29, 2010
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Oncogene
Licensed content title	The role of Smad signaling in hematopoiesis
Licensed content author	Jonas Larsson and Stefan Karlsson
Volume number	24
Issue number	37
Pages	
Year of publication	2005

ACCORD DE REPRODUCTION - FIGURE 5:

Permission is valid for use of the following AAAS material only:

Fig 3 from Chrousos and Kino. Intracellular glucocorticoid signaling: A formerly simple system turns stochastic. *Sci. STKE* 2005, pe48 (2005)

In the following work only:

ANALYSE DES SÉQUELLES À LONG TERME CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË published by in Dec 2010

FEE: Permission fees are waived in this instance. AAAS reserves the right to charge for reproduction of AAAS controlled material in the future.

ACCORD DE REPRODUCTION - FIGURE 6:

Le contenu du site Le Cerveau à tous les Niveaux ! est sous copyleft . [Différentes méthodes vous permettent donc de reproduire ce site en tout ou en partie](#) pour en faire bénéficier le plus grand nombre.

ACCORD DE REPRODUCTION - TABLEAU 1:

Comment accéder au contenu de la présente publication

Des copies électroniques de la publication, en français et en anglais, et certaines autres données statistiques ne figurant pas dans le rapport peuvent être obtenues en format PDF sur le site Web de la Société canadienne du cancer à www.cancer.ca/statistiques. Les versions sur PowerPoint des figures tirées de la publication en 2008 sont également disponibles à la même adresse (www.cancer.ca/statistiques). Le contenu de la présente publication peut être utilisé sans permission. Les renseignements exacts concernant la source à indiquer dans ce cas figurent au début du document.

ACCORD DE REPRODUCTION – Article 1 :

This is a License Agreement between Sophie Marcoux ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.


License Number	2558971346767
License date	Nov 30, 2010
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Developmental Disabilities Research Reviews
Licensed content title	Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy



THESES NON-EXCLUSIVE LICENSE

LICENCE NON EXCLUSIVE DES THÈSES

Surname / Nom de famille MARCOUX	Given Names / Prénoms SOPHIE
Full Name of University / Nom complet de l'université UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL	
Faculty, Department, School / Faculté, département, école FACULTÉ DE MÉDECINE, DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOMÉDICALES	
Degree for which thesis was presented / Grade pour lequel cette thèse a été présentée DOCTORAT (Ph.D.)	Date Degree Awarded / Date d'obtention du grade 2011
Date of Birth. In many cases it is essential to include information about year of birth in bibliographic records to distinguish between authors bearing the same or similar names. It is optional to supply your date of birth. If you choose to do so please note that the information will be included in the bibliographic record for your thesis.	Date de naissance. Dans bien des cas, il est essentiel de connaître l'année de naissance des auteurs afin de pouvoir faire la distinction entre des personnes qui ont le même nom ou des noms semblables. Vous avez le choix de fournir votre date de naissance. Si vous choisissez de la fournir veuillez noter que l'information sera incluse dans la notice bibliographique de votre thèse.
Thesis Title / Titre de la thèse ANALYSE DES SÉQUELLES À LONG TERME CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES ATEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÛ.	

In consideration of Library and Archives Canada making my thesis available to interested persons, I,	Considérant le fait que Bibliothèque et Archives Canada désire mettre ma thèse à la disposition des personnes intéressées, je,
hereby grant a non-exclusive, for the full term of copyright protection, royalty free license to Library and Archives Canada:	SOPHIE MARCOUX accorde par la présente à Bibliothèque et Archives Canada, une licence non exclusive et libre de redevance, et ce, pour toute la période protégée par mon droit d'auteur afin de :
(a) to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell my thesis (the title of which is set forth above) worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats;	(a) reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre ma thèse (dont le titre est indiqué ci-dessus) partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats;
(b) to authorize, sub-license, sub-contract or procure any of the acts mentioned in paragraph (a).	(b) autoriser, accorder une sous-licence ou une sous-traitance, ou engager toute mesure mentionnée à l'alinéa (a).
I undertake to submit my thesis, through my university, to Library and Archives Canada. Any abstract submitted with the thesis will be considered to form part of the thesis.	Je m'engage à ce que ma thèse soit remise à Bibliothèque et Archives Canada par mon université. Tout résumé analytique soumis avec la thèse sera considéré comme faisant partie de celle-ci.
I represent and promise that my thesis is my original work, does not infringe any rights of others, and that I have the right to make the grant conferred by this non-exclusive license. If third-party copyrighted material was included in my thesis, I have obtained written copyright permission from the copyright owners to do the acts mentioned in paragraph (a) above for the full term of copyright protection.	Je déclare sur mon honneur que ma thèse est mon œuvre originale, qu'elle n'empiète pas sur les droits de quiconque et que j'agis de plein droit en accordant cette licence non exclusive. Si le document d'une tierce personne étant protégé par un droit d'auteur est inclus dans ma thèse, j'aurai préalablement obtenu une permission écrite des détenteurs du droit d'auteur pour faire les actes mentionnés dans le paragraphe (a) ci-dessus, et ce, pour toute la période protégée par le droit d'auteur.
I retain copyright ownership and moral rights in my thesis, and may deal with the copyright in my thesis, in any way consistent with rights granted by me to Library and Archives Canada in this non-exclusive license.	Je conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ma thèse, et je peux disposer du droit d'auteur de toute manière compatible avec les droits accordés à Bibliothèque et Archives Canada par les présentes.
I further promise to inform any person to whom I may hereafter assign or license my copyright in my thesis of the rights granted by me to Library and Archives Canada in this non-exclusive license.	Je promets également d'informer toute personne à qui je pourrais ultérieurement céder mon droit d'auteur sur ma thèse ou à qui je pourrais accorder une licence, des droits non exclusifs accordés à Bibliothèque et Archives Canada par les présentes.
Signature 	Date 14 décembre 2010

RÉFÉRENCES

1. Marcoux, S., *Quand je serai grand, je serai... guéri? - Survol des problèmes de santé actuels chez les patients ayant reçu des traitements anti-cancer en bas âge*. *Dire* 2009. **18**(3): p. 32-36.
2. Barnes, E., *Caring and curing: Pediatric cancer services since 1960*. *European Journal of Cancer Care (English Language Edition)*, 2005. **14**: p. 373-380.
3. O'Leary, M., et al., *Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group*. *Seminars in Oncology* 2008. **35**(5): p. 484-493.
4. Askins, M.A. and B.D. Moore, *Psychosocial support of the pediatric cancer patient: lessons learned over the past 50 years*. *Current Oncology Reports*, 2008. **10**: p. 469-476.
5. Desandes, E., *Survival from adolescent cancer*. *Cancer Treatment Reviews*, 2007. **33**: p. 609-615.
6. Speechley, K.N., et al., *Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(16): p. 2536-2543.
7. Eshelman, D., et al., *Facilitating care for childhood cancer survivors : integrating children's oncology group long-term follow-up guidelines and health links in clinical practice*. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2004. **21**: p. 271-280.
8. Glover, D.A., et al., *Impact of CNS treatment on mood in adult survivors of childhood leukemia : a report from the children's cancer group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**: p. 4395-4401.
9. Hudson, M.M., et al., *Health status of adult long-term survivors of childhood cancer – A report from the childhood cancer survivor study*. *JAMA*, 2003. **290**(12): p. 1583-1592.
10. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(15): p. 1572-1582.
11. Geenen, M.M., et al., *Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer*. *Journal of the American Medical Association*, 2007. **297**(24): p. 2705-2715.
12. McGregor, L.M., et al., *Pediatric cancers in the new millenium: dramatic progress, new challenges*. *Oncology* 2007. **21**(7): p. 1-20.
13. Arceci, R.J., *Curing pediatric cancers: A success story reconsidered*. *Oncology* 2007. **21**(7): p. 1-6.
14. Meadows, A.T., *Pediatric cancer survivorship: research and clinical care*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(32): p. 5160-5165.
15. Linabery, A.M. and J.A. Ross, *Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004)*. *Cancer* 2008. **112**: p. 416-432.
16. Li, J., et al., *Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003*. *Pediatrics* 2008. **121**: p. e1470-e1477.
17. *Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada: Statistiques canadiennes sur le cancer 2008 - Sujet particulier: cancer chez les enfants* Société canadienne du cancer, Toronto, Canada. 115 p., 2008.
18. *Comité directeur de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2009 - Sujet particulier: Le cancer chez les adolescents et les jeunes adultes*. Société canadienne du cancer, Toronto, Canada. 135 p., 2009.

19. Couzin, J., *In their prime and dying of cancer*. Science 2007. **317**: p. 1160-1162.
20. Bleyer, A., *Adolescent and young adult (AYA) oncology: The first A*. Pediatric Hematology and Oncology, 2007. **24**: p. 325-336.
21. Penson, R.T., et al., *Between parent and child : negotiating cancer treatment in adolescents*. The Oncologist, 2002. **7**: p. 154-162.
22. Barr, R.D., *Common cancers in adolescents*. Cancer Treatment Reviews, 2007. **33**: p. 597-602.
23. DeAngelo, D.J., *The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia*. American Society of Hematology, 2005: p. 123-130.
24. Greaves, M., *Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia*. Nature Reviews Cancer, 2006. **6**: p. 193-203.
25. Li, C.K., et al., *Impact of SARS on development of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia 2007. **21**: p. 1353-1356.
26. Garssen, B., *Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research*. Clinical Psychology Review, 2004. **24**: p. 315-338.
27. Infante-Rivard, C. and M. El-Zein, *Parental alcohol consumption and childhood cancers : a review*. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2007. **10**(101-129).
28. Chen, Z., et al., *Risk of childhood germ cell tumors in association with parental smoking and drinking*. Cancer 2005. **103**: p. 1064-1071.
29. Infante-Rivard, C., et al., *Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes*. Epidemiology 2002. **13**: p. 277-281.
30. Couto, E., B. Chen, and K. Hemminki, *Association of childhood acute lymphoblastic leukaemia with cancers in family members*. British Journal of Cancer, 2005. **93**: p. 1307-1309.
31. Ip, S., et al., *Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries*. Evidence Report/Technology Assessment - Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. **153**: p. 1-183.
32. Abadi-Korek, I., et al., *Parental occupational exposure and the risk of acute lymphoblastic leukemia in offspring in Israel*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2006. **48**(2): p. 165-174.
33. Infante-Rivard, C., et al., *Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms*. Epidemiology 1999. **10**(5): p. 481-487.
34. Adelman, A.S., et al., *Residential mobility and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: An ecological study*. British Journal of Cancer, 2007. **97**: p. 140-144.
35. Alston, R.D., et al., *Cancer incidence patterns by region and socioeconomic deprivation in teenagers and young adults in England*. British Journal of Cancer, 2007. **96**: p. 1760-1766.
36. Smith, A., et al., *Childhood leukaemia and socioeconomic status : fact or artefact? A report from the United Kingdom childhood cancer study (UKCCS)*. International Journal of Epidemiology, 2006. **35**: p. 1504-1513.
37. Friedman, D.L., et al., *Increased risk of cancer among siblings of long-term childhood cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study*. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2005. **14**(8): p. 1922-1927.
38. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology - 5th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1780 pages. 2006.

39. Gast, A., et al., *Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study*. *Leukemia* 2007. **21**: p. 320-325.
40. Krajinovic, M., *MTHFD1 gene : role in disease susceptibility and pharmacogenetics*. *Pharmacogenomics*, 2008. **9**(7): p. 829-832.
41. Klotz, J., et al., *Population-based retrieval of newborn dried blood spots for researching paediatric cancer susceptibility genes*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2006. **20**: p. 449-452.
42. Krajinovic, M., et al., *Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms*. *Blood* 1999. **93**(5): p. 1496-1501.
43. Krajinovic, M., et al., *Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphism in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia*. *International Journal of Cancer*, 2002. **97**: p. 230-236.
44. Sherborne, A.L., et al., *Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk*. *Nature Genetics*, 2010. **42**(6): p. 494-494.
45. Mathonnet, G., et al., *Role of DNA mismatch repair genetic polymorphisms in the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *British Journal of Haematology*, 2003. **123**(1): p. 45-48.
46. Krajinovic, M., et al., *Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 2004. **103**: p. 252-257.
47. Krajinovic, M., D. Labuda, and D. Sinnett, *Glutathione S-transferase P1 genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *Pharmacogenetics*, 2002. **12**: p. 655-658.
48. Krajinovic, M., et al., *Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 1 and 2 and gene-gene interaction in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2000. **9**: p. 557-562.
49. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2000*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2000. **50**: p. 7-33.
50. Pui, C.-H. and W.E. Evans, *Treatment of acute lymphoblastic leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**: p. 166-178.
51. Henderson, T.O., D.L. Friedman, and A.T. Meadow, *Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care*. *Pediatrics* 2010. **126**(1): p. 129-136.
52. Henderson, T.O., et al., *Physician preferences and knowledge gaps regarding the care of childhood cancer survivors: a mailed survey of pediatric oncologists*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(5): p. 878-883.
53. Bober, S.L., et al., *Caring for cancer survivors – A survey of primary care physicians*. *Cancer* 2009. **115**(18 Suppl.): p. 4409-4418.
54. Hoffman, R., et al., *Hematology - Basic principles and practice - 5th Edition*. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2523 pages. 2009.
55. Larsson, J. and S. Karlsson, *The role of Smad signaling in hematopoiesis*. *Oncogene* 2005. **24**: p. 5676-5692.
56. Otten, J., et al., *The Children Leukemia Group: 30 years of research and achievements*. *European Journal of Cancer* 2002. **38**: p. S44-S49.
57. Schrappe, M., et al., *Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995*. *Leukemia* 2000. **14**: p. 2205-2222.
58. Tubergen, D.G., et al., *Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting*

- features: a Childrens Cancer Group phase III trial.* Journal of Clinical Oncology, 1993. **11**(3): p. 527-537.
59. Gaynon, P.S., et al., *Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106.* Journal of Clinical Oncology, 1993. **11**(11): p. 2234-2242.
 60. Kaleita, T.A., *Central nervous system-directed therapy in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and studies of neurobehavioral outcome: children's cancer group trials.* Current Oncology Reports, 2002. **4**(2): p. 131-141.
 61. Armstrong, D.F. and G.H. Reaman, *Psychological research in childhood cancer: The Children's Oncology Group Perspective.* Journal of Pediatric Psychology, 2005. **30**(1): p. 89-97.
 62. Dalle, J.-H., et al., *Second induction in pediatric patients with recurrent acute lymphoid leukemia using DCFI-ALL protocols.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2005. **27**: p. 73-79.
 63. Silverman, L.B., et al., *Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995).* Leukemia 2000. **14**: p. 2247-2256.
 64. Pui, C.H., et al., *Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia.* Leukemia 2010. **24**: p. 371-382.
 65. Brody, S.L., J.M. Larner, and K.P. Minneman, *Human pharmacology - Molecular to clinical - 3th edition, Mosby Elsevier Science, Toronto, 1001 pages.* 1998.
 66. Rang, H.P., et al., *Pharmacology - 5th Edition. Churchill Livingstone. Toronto, 797 pages.* 2003.
 67. Miketova, P., et al., *Oxidative changes in cerebral spinal fluid phosphatidylcholine during treatment for acute lymphoblastic leukemia.* Biological Research for Nursing, 2005. **6**(3): p. 187-195.
 68. Caron, J.E., et al., *Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.* Pediatric Blood Cancer, 2009. **53**(4): p. 551-556.
 69. Stenzel, S.L., et al., *Oxidative stress and neurobehavioral problems in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients undergoing chemotherapy.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2010. **32**: p. 113-118.
 70. Erhola, M., et al., *Effects of anthracyclin-based chemotherapy on total plasma antioxidant capacity in small cell lung cancer patients.* Free Radical Biology and Medicine, 1996. **21**(3): p. 383-390.
 71. Faure, H., et al., *5-hydroxymethyluracil excretion, plasma TBARS and plasma antioxidant vitamins in adriamycin-treated patients.* Free Radical Biology and Medicine, 1996. **20**(7): p. 979-983.
 72. Bomken, S.N. and J.H. Vormoor, *Childhood leukemia.* Paediatrics and Child Health, 2009. **19**(8): p. 345-350.
 73. Barbi, E., et al., *Attitudes of children with leukemia toward repeated deep sedations with propofol.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2005. **27**: p. 639-643.
 74. Jay, S., et al., *A comparative study of cognitive behavior therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children.* Pain 1995. **62**: p. 3-9.

75. Bearison, D.J. and R.K. Mulhern, *Pediatric psychooncology - Psychological perspectives on children with cancer*, Oxford University Press, New York, 247 pages. 1994.
76. Silverman, L.B., et al., *Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)*. *Leukemia* 2010. **24**: p. 320-334.
77. Waber, D.P., et al., *The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 1992. **10**(5): p. 810-817.
78. Waber, D.P., et al., *Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice*. *Journal of Clinical Oncology*, 1995. **13**(10): p. 2490-2496.
79. Waber, D.P., et al., *Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2000. **22**(3): p. 206-213.
80. Waber, D.P., et al., *Excellent therapeutic efficacy and minimal Late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia - A 7 year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute consortium protocol 87-01*. *Cancer* 2001. **92**(1): p. 15-22.
81. Waber, D.P., et al., *Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia : therapeutic efficacy and neurotoxicity*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(13): p. 2701-2707.
82. Waber, D.P., et al., *Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia : findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(31): p. 4914-4921.
83. Kishi, S., et al., *Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(16): p. 3084-3091.
84. Luvone, L., et al., *Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer* 2002. **95**(12): p. 2562-2570.
85. Carey, M.E., et al., *Brief report: Effect of intravenous methotrexate dose and infusion rate on neuropsychological function one year after diagnosis of acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Pediatric Psychology*, 2007. **32**(2): p. 189-193.
86. Carey, M.E., et al., *Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivor: A Voxel-based morphometry study*. *American Journal of Neuroradiology*, 2008.
87. Buizer, A.I., et al., *Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005. **11**: p. 554-565.
88. Duffner, P.K., *Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors*. *The Neurologist*, 2004. **10**: p. 293-310.
89. Antunes, N.L., et al., *Methotrexate leukoencephalopathy presenting as Klüver-Bucy syndrome and uncinat seizures*. *Pediatric Neurology*, 2002. **26**(4): p. 305-308.

90. Langer, T., et al., *CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III : Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL : Impairments of concentration, attention and memory*. Medical Pediatric Oncology, 2002. **38**: p. 320-328.
91. Krajinovic, M., et al., *Polymorphisms of genes controlling homocysteine levels and IQ scores following the treatment for childhood ALL*. Pharmacogenomics 2005. **6**(3): p. 293-302.
92. Madhyastha, S., et al., *Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2002. **80**: p. 1076-1084.
93. Chabner, B.A. and D.L. Longo, *Cancer chemotherapy & biotherapy - Principles and practice - 4th edition*, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 879 pages. 2006.
94. Clavell, L.A., et al., *Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia*. New England Journal of Medicine, 1986. **315**(11): p. 657-663.
95. Mitchell, C.D., et al., *Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia : results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial*. British Journal of Haematology, 2005. **129**: p. 734-745.
96. Stuart, F.A., T.Y. Segal, and S. Keady, *Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents*. Archives of Disease in Childhood, 2005. **90**: p. 500-506.
97. Kingma, A., et al., *No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: A prospective longitudinal study*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2002. **24**(2): p. 106-113.
98. Chrousos, G.P. and T. Kino, *Intracellular glucocorticoid signaling: A formerly simple system turns stochastic*. Science STKE, 2005. **48**.
99. Bear, M.F., B.W. Connors, and M.A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the brain, third Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 881 pages 2007.
100. Chabner, B.A. and D.L. Longo, *Cancer chemotherapy & biotherapy - Principles and practice - 3th edition*, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1140 pages. 2001.
101. Mitchell, A. and V. O'Keane, *Glucocorticoid steroids affect behaviour and mood*. British Medical Journal 1998. **316**: p. 244-245.
102. Hochhauser, C.J., et al., *Steroid-induced alterations of mood and behavior in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia*. Supportive Care in Cancer, 2005. **13**: p. 967-974.
103. Packan, D.R. and R.M. Sapolsky, *Glucocorticoid endangerment of the hippocampus: tissue, steroid and receptor specificity*. Neuroendocrinology, 1990. **51**(6): p. 613-618.
104. Wüst, S., et al., *Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004. **89**(2): p. 565-573.
105. Ouellet-Morin, I., et al., *Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins*. Archives of General Psychiatry, 2008. **65**(2): p. 211-218.
106. McEwen, B.S., *Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators*. European Journal of Pharmacology, 2008. **583**: p. 174-185.

107. De Lange, P., et al., *Expression in hematological malignancies of a glucocorticoid receptor splice variant that augments glucocorticoid receptor-mediated effects in transfected cells*. *Cancer Research*, 2001. **61**: p. 3937-3941.
108. Longui, C.A., et al., *Low glucocorticoid receptor α/β ratio in T-cell lymphoblastic leukemia*. *Hormone and Metabolic Research*, 2000. **32**: p. 401-406.
109. Fleury, I., et al., *Polymorphisms in genes involved in the corticosteroid response and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2004. **4**(5): p. 331-341.
110. Peedell, C., *Concise Clinical Oncology*. Elsevier Butterworth Heinemann, Toronto, 476 pages. 2005.
111. Moore, B.D., *Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer*. *Pediatric Psychology*, 2005. **30**(1): p. 51-63.
112. Lévy-Piedbois, C. and J.L. Habrand, *Radiothérapie des hémopathies malignes de l'enfant*. *Cancer/Radiothérapie*, 1999. **3**(181-186).
113. Byrne, J., et al., *Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatric Blood Cancer*, 2004. **42**: p. 589-597.
114. Van Beek, R.D., et al., *No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatric Blood Cancer*, 2006. **46**(88-93).
115. Neglia, J.P., et al., *New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(21): p. 1528-1537.
116. Anderson, V., et al., *Intellectual, educational, and behavioural sequelae after cranial irradiation and chemotherapy*. *Archives of Disease in Childhood*, 1994. **70**: p. 476-483.
117. Noll, R.B., et al., *Behavioral adjustment and social functioning of long-term survivors of childhood leukemia : parents and teacher reports*. *Journal of Pediatric Psychology*, 1997. **22**(6): p. 827-841.
118. Hill, J.M., et al., *A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial irradiation*. *Cancer* 1998. **82**: p. 208-218.
119. Zou, P., et al., *BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer*. *Neuroimage*, 2005. **24**: p. 61-69.
120. Appleton, R.E., et al., *Decline in head growth and cognitive impairment in survivors of acute lymphoblastic leukaemia*. *Archives of Disease in Childhood*, 1990. **65**: p. 530-534.
121. Nathan, P.C., et al., *Very high-dose methotrexate (33,6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144P*. *Leukemia and Lymphoma*, 2006. **47**(12): p. 2488-2504.
122. Recklitis, C.J., T. O'Leary, and L.R. Diller, *Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**: p. 787-792.
123. Anderson, V.A., et al., *Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: A longitudinal study*. *British Journal of Cancer*, 2000. **82**(2): p. 255-262.

124. Palmer, S.L., et al., *Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**: p. 2302-2308.
125. Pui, C.-H., et al., *Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**: p. 2730-2741.
126. Sallan, S.E., M. Schrappe, and L.B. Silverman, *Correspondance - Treating childhood leukemia without cranial irradiation*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(13): p. 1310-1312.
127. Clarke, M., et al., *CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(9): p. 1798-1809.
128. Forinder, U., C.M. Löf, and J. Winiarski, *Quality of life and health in children following allogeneic SCT*. Bone Marrow Transplantation, 2005. **36**: p. 171-176.
129. Barrera, M., et al., *Health-related quality of life of children and adolescents prior to hematopoietic progenitor cell transplantation: Diagnosis and age effects*. Pediatric Blood Cancer, 2006. **47**: p. 320-326.
130. Barrera, M., E. Atenafu, and J. Pinto, *Behavioral, social, and educational outcomes after pediatric stem cell transplantation and related factors*. Cancer 2009. **9**: p. 880-889.
131. Matthes-Martin, S., et al., *Organ toxicity and quality of life after allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients : a single centre retrospective analysis*. Bone Marrow Transplantation, 1999. **23**: p. 1049-1053.
132. Löf, C.M., U. Forinder, and J. Winiarski, *Risks factors for lower health-related QoL after allogenic stem cell transplantation in children*. Pediatric Transplantation, 2007. **11**: p. 145-151.
133. Forinder, U., *Bone marrow transplantation from a parental perspective*. Journal of Child Health Care, 2004. **8**(2): p. 134-148.
134. Goldsby, R.E., et al., *Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(2): p. 324-331.
135. Gaynon, P.S., *Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse*. British Journal of Haematology, 2005. **131**: p. 579-587.
136. Ansari, M., et al., *Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 4 is associated with outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood 2009. **114**: p. 1383-1386.
137. Ansari, M. and M. Krajcinovic, *Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy*. Current Opinion in Pediatrics, 2007. **19**: p. 15-22.
138. Armstrong, S.A. and T.A. Look, *Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(26).
139. Mandrell, B.M., *The genetic profile and monitoring of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents*. Journal of Pediatric Nursing, 2009. **24**(3): p. 173-178.
140. Gadner, H., et al., *The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop ('Ponte di Legno meeting') report: Vienna, Austria, April 27-28*. Leukemia 2006. **20**: p. 9-17.
141. Hurwitz, C.A., et al., *Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 2000. **88**: p. 1964-1969.

142. McCabe, M.A., H. Crowe, and R. Quinones, *Neurodevelopmental side effects of bone marrow transplantation : two case illustrations of identical twins*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1997. **19**(2): p. 145-150.
143. Chou, R.H., et al., *Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1996. **34**(4): p. 843-851.
144. Dobkin, P.L., et al., *Predictors of physical outcomes in pediatric bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplantation, 2000. **26**: p. 553-558.
145. Attia, J., et al., *How to use an article about genetic association - A - Background concepts*. Journal of the American Medical Association, 2009. **301**(1): p. 74-81.
146. Hall, I.P. and M. Pirmohamed, *Pharmacogenetics, Taylor & Francis, New York, 324 pages*. 2006.
147. Davies, S.M., *Pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized medicine: Are we there yet?* American Society of Hematology, 2006. **2006**: p. 111-117.
148. Attia, J., et al., *How to use an article about genetic association - C - What are the results and will they help me in caring for my patients?* Journal of the American Medical Association, 2009. **301**(3): p. 304-308.
149. Cheok, M. and W.E. Evans, *Acute lymphoblastic leukaemia: A model for the pharmacogenomics of cancer therapy*. Nature Reviews Cancer, 2006. **6**: p. 117-227.
150. Ross, J.A., et al., *Genetic Variation in the Leptin Receptor Gene and Obesity in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(17): p. 3558-3562.
151. Blanco, J.G., et al., *Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer*. Cancer 2008. **112**(12): p. 2789-2795.
152. Chen, S.H., et al., *Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010. **88**(2): p. 191-196.
153. Hosking, F.J., et al., *Genome-wide homozygosity signatures and childhood acute lymphoblastic leukemia risk*. Blood 2010. **115**(22): p. 4472-4477.
154. Rousseau, J., *Les polymorphismes de gènes encodant les protéines apoptotiques Bim et Bax: leur rôle dans la réponse thérapeutique chez les enfants ayant la leucémie lymphoblastique aiguë - Mémoire de maîtrise, in Département de Pharmacologie*. 2009, Université de Montréal: Montréal. p. 96.
155. Kraus, J.P., et al., *The human cystathionine B-synthase (CBS) gene: Complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms*. Genomics, 1998. **52**: p. 312-324.
156. Barbaux, S., R. Plomin, and A.S. Whitehead, *Polymorphisms of genes controlling homocysteine/folate metabolism and cognitive function*. Neuroreport, 2000. **11**: p. 1133-1136.
157. Costea, I., et al., *Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. Haematologia, 2006. **91**: p. 1113-1116.
158. Costea, I., A. Moghrabi, and M. Krajinovic, *The influence of cyclin D1 (CCND1) 870A>G polymorphism and CCND1-thymidylate synthase (TS) gene-gene interaction on the outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Pharmacogenetics, 2003. **13**: p. 577-580.

159. Davies, S.M., et al., *Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group*. Blood 2008. **111**: p. 2984-2990.
160. Al-Shakfa, F., et al., *DNA variants in region for noncoding interfering transcript of dihydrofolate reductase gene and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(22): p. 6931-6938.
161. Labuda, M., et al., *Polymorphisms in glucocorticoid receptor gene and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Leukemia Research, 2010. **34**: p. 492-497.
162. Gahier, A., *Polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme et la voie d'action des glucocorticoïdes chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë - Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 82 pages*. 2006.
163. Van West, D., et al., *Associations between common arginine vasopressin 1b receptor and glucocorticoid receptor gene variants and HPA axis responses to psychosocial stress in a child psychiatric population*. Psychiatry Research, 2010. **179**: p. 64-68.
164. Van Rossum, E.F.C., et al., *A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels*. Diabetes 2002. **51**: p. 3128-3134.
165. Russcher, H., et al., *Increased expression of the glucocorticoid receptor-A translational isoform as a result of the ER22/EK23 polymorphism*. Molecular Endocrinology, 2006. **19**(7): p. 1687-1696.
166. Van Rossum, E.F.C., et al., *Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression*. Biological Psychiatry, 2006. **59**: p. 681-688.
167. Van Rossum, E.F.C., et al., *Glucocorticoid receptor variant and risk of demetia and white matter lesions*. Neurobiology of Aging, 2008. **29**: p. 716-723.
168. Huizenga, N.A., et al., *A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998. **83**(1): p. 144-151.
169. Panarelli, M., et al., *Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998. **83**(6): p. 1846-1852.
170. Kumsta, R., et al., *Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid sensitivity of subdermal blood vessels and leukocytes*. Biological Psychology, 2008. **79**: p. 179-184.
171. Van Rossum, E.F.C., et al., *Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index*. Clinical Endocrinology, 2003. **59**: p. 585-592.
172. Brouwer, J.P., et al., *Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**: p. 1154-1163.
173. Kumsta, R., et al., *Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress*. Biological Psychiatry, 2007. **62**(8): p. 863-869.
174. Spijker, A.T., et al., *Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder*. Bipolar Disorders, 2009. **11**: p. 95-101.

175. Imanishi, H., et al., *Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma*. Journal of Human Genetics, 2007. **52**: p. 166-171.
176. Stanulla, M., et al., *Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study*. Blood, 2000. **95**: p. 1222-1228.
177. Mertens, A.C., et al., *XRCC1 and glutathione-S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to radiotherapy-related malignancies in survivors of Hodgkin disease: A report from the childhood cancer survivor study*. Cancer 2004. **101**(6): p. 1463-1472.
178. Anderer, G., et al., *Polymorphisms within glutathione S-transferase genes and initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Pharmacogenetics, 2000. **10**: p. 715-726.
179. Brüggemann, M., et al., *Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) gene polymorphisms and treatment response in adult acute lymphoblastic leukemia*. Blood 2009. **114**: p. 5400-5401.
180. Krajcinovic, M., et al., *Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pharmacogenomics Journal, 2004. **4**: p. 66-72.
181. Tantawy, A.G.A., et al., *Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2010. **21**: p. 28-34.
182. Aplenc, R., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Cancer Research, 2005. **65**(6): p. 2482-2487.
183. Pietrzyk, J.J., et al., *Additional genetic risk factor for death in children with acute lymphoblastic leukemia: A common polymorphism of the MTHFR gene*. Pediatric Blood Cancer, 2009. **52**: p. 364-368.
184. Shimasaki, N., et al., *Influence of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2008. **30**: p. 347-352.
185. Chiusolo, P., et al., *MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients*. Leukemia Research, 2007. **31**: p. 1669-1674.
186. Taub, J.W., et al., *Polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methotrexate sensitivity in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia 2002. **16**: p. 764-765.
187. Tong, N., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, serum methylenetetrahydrofolate reductase levels, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population*. Cancer Science, 2010. **101**: p. 782-786.
188. Kantar, M., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Leukemia and Lymphoma, 2009. **50**(6): p. 912-917.
189. Krull, K., et al., *Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors*. Journal of Pediatrics, 2008. **152**: p. 101-105.

190. Mahadeo, K.M., et al., *Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury*. Pediatric Hematology and Oncology, 2010. **27**: p. 46-52.
191. Strunk, T., et al., *Subacute leukencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism*. Medical Pediatric Oncology, 2003. **40**: p. 48-50.
192. Frosst, P., et al., *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nature Genetics, 1995. **10**: p. 111-113.
193. Van Der Put, N.M.J., et al., *A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects?* American Journal of Human Genetics, 1998. **62**: p. 1044-1051.
194. Wilson, A., et al., *A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (Vitamin B12) increases risk for spina bifida*. Molecular Genetics and Metabolism, 1999. **67**(317-323).
195. Gaughan, D.J., et al., *The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations*. Atherosclerosis, 2001. **157**: p. 451-456.
196. Nakayama, M., et al., *T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm*. Circulation 1999. **99**: p. 2864-2870.
197. Venturelli, E., et al., *The T-786C NOS3 polymorphism in Alzheimer's disease : association and influence on gene expression*. Neuroscience Letters, 2005. **382**: p. 300-303.
198. Rujescu, D., et al., *NOS-I and -III gene variants are differentially associated with facets of suicidal behavior and aggression-related traits*. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), 2008. **147B**: p. 42-48.
199. Veldman, B.A., et al., *The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide*. Journal of Hypertension, 2002. **20**: p. 2023-2027.
200. Joshi, M.S., et al., *Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear*. FASEB Journal, 2007. **21**: p. 2655-2663.
201. Sofowora, G., et al., *In vivo effects of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism*. Pharmacogenetics, 2001. **11**: p. 809-814.
202. Brown, K.S., et al., *Genetic evidence that nitric oxide modulates homocysteine: The NOS3 894TT genotype is a risk factor for hyperhomocysteinemia*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2003. **23**: p. 1014-1020.
203. Da Silva Silveira, V., et al., *Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and DNA repair genes and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia Research, 2009. **33**: p. 898-901.
204. Ashton, L.J., et al., *Reduced folate carrier and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: Associations with clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia 2009. **23**: p. 1348-1351.
205. Faganel Kotnik, B., et al., *Relationship of the reduced folate carrier gene polymorphism G80A to methotrexate plasma concentration, toxicity, and disease outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia and Lymphoma, 2010. **51**(4): p. 724-726.

206. Gregers, J., et al., *The association of reduced folate carrier 80G>Apolymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number*. *Blood* 2010. **115**(23): p. 4671-4677.
207. Shimasaki, N., et al., *Effects of methylenetetrahydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 polymorphisms on high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoma*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2006. **28**: p. 64-68.
208. Robert, P., *Le Petit Robert - Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. 1993, Dictionnaires Le Robert - Paris: Paris. p. 2551.
209. Lupien, S.J., et al., *Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition*. *Nature Reviews Neurosciences*, 2009. **10**: p. 434-445.
210. Achenbach, T.M., *Empirically based assessment and taxonomy: Applications to clinical research*. *Psychological Assessment*, 1995. **7**(3): p. 261-274.
211. Caldwell, S.M., *Measuring family well-being; conceptual model, reliability, validity, and use*. In: Waltz CF, Strickland OL (eds), *Measurements of nursing outcomes: Measuring client outcomes*. Springer Publishing, New York, pp 396-416. 1988.
212. Fearnow-Kenney, M. and W. Kliever, *Threat appraisal and adjustment among children with cancer*. *Journal of Psychosocial Oncology*, 2000. **18**(3): p. 1-17.
213. Moore, I.M., et al., *Behavioral adjustment of children and adolescents with cancer: teacher, parent, and self-report*. *Oncology Nursing Forum*, 2003. **30**(5): p. E84-E91.
214. Jurbergs, N., et al., *Adaptive style and differences in parent and child report of health-related quality of life in children with cancer*. *Psycho-Oncology*, 2008. **17**: p. 83-90.
215. Dowling, J.S., M. Hockenberry, and R.L. Gregory, *Sense of humour, childhood cancer stressors, and outcomes of psychosocial adjustment, immune functions, and infections*. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2003. **20**(6): p. 271-292.
216. Clarke, S.-A., et al., *Parental communication and children's behaviour following diagnosis of childhood leukaemia*. *Psycho-Oncology*, 2005. **14**: p. 274-281.
217. Earle, E.A. and C. Eiser, *Children's behaviour following diagnosis of acute lymphoblastic leukemia : a qualitative longitudinal study*. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 2007. **12**(2): p. 281-293.
218. Chao, C.-C., et al., *Psychosocial adjustment among pediatric cancer patients and their parents*. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2003. **57**: p. 75-81.
219. Von Essen, L., et al., *Self-esteem, depression and anxiety among Swedish children and adolescents on and off cancer treatment*. *Acta Paediatrica* 2000. **89**(229-236).
220. Phipps, S. and D.K. Srivastava, *Repressive adaptation in children with cancer*. *Health Psychology*, 1997. **16**(6): p. 521-528.
221. Brown, R.T., et al., *Parental psychopathology and children's adjustment to leukemia*. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1993. **32**(3): p. 554-561.
222. McGrath, P., M.A. Paton, and N. Huff, *Beginning treatment for pediatric acute myeloid leukemia: the family connection*. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, 2005. **28**(2): p. 97-114.
223. Kupst, M.J., et al., *Family coping with childhood leukemia: one year after diagnosis*. *Journal of Pediatric Psychology*, 1982. **7**(2): p. 157-174.

224. Sawyer, M., A. Crettenden, and I. Toogood, *Psychological adjustment of families of children and adolescents treated for leukemia*. American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1986. **8**(3): p. 200-207.
225. Kupst, M.J. and J.L. Schulman, *Long-term coping with perdiatric leukemia: A six-year follow-up study*. Journal of Pediatric Psychology, 1988. **13**(1): p. 7-22.
226. Kupst, M.J., *Family Coping - Supportive and obstructive factors*. Cancer, 1993. **71**(10): p. 3337-3341.
227. Rocha-García, A., et al., *The emotional response of families to children with leukemia at the lower socio-economic level in central Mexico : a preliminary report*. Psycho-Oncology, 2003. **12**: p. 78-90.
228. Goldbeck, L., *The impact of newly diagnosed chronic paediatric conditions on parental quality of life*. Quality of Life Research, 2006. **15**: p. 1121-1131.
229. Birenbaum, L., *Family coping with childhood cancer*. The Hospice Journal, 1990. **6**(3): p. 17-33.
230. Kupst, M.J., et al., *Family coping with pediatric leukemia: ten years after treatment*. Journal of Pediatric Psychology, 1995. **20**(5): p. 601-617.
231. Brown, R.T., et al., *Psychiatric and family functioning in children with leukemia and their parents*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1992. **31**(3): p. 495-502.
232. Kazak, A.E. and A.T. Meadow, *Families of young adolescents who have survived cancer: Social-emotional adjustment, adaptability, and social support*. Journal of Pediatric Psychology, 1989. **14**(2): p. 175-191.
233. Klassen, A., et al., *Developing a literature base to understand the caregiving experience of parents of children with cancer: a systematic review of factors related to parental health and well-being*. Supportive Care in Cancer, 2007. **15**: p. 807-818.
234. Grootenhuis, M.A. and B.F. Last, *Adjustment and coping by parents of children with cancer: a review of the literature*. Supportive Care in Cancer, 1997. **5**: p. 466-484.
235. Vrijmoet-Wiersma, C.M.J., et al., *Assessment of parental psychological stress in pediatric cancer : a review*. Journal of Pediatric Psychology, 2008. **33**(7): p. 694-706.
236. Phipps, S., et al., *Psychosocial predictors of distress in parents of children undergoing stem cell or bone marrow transplantation*. Journal of Pediatric Psychology, 2005. **30**(2): p. 139-153.
237. Dahlquist, L.M., D.I. Czyzewski, and C.L. Jones, *Parents of children with cancer: A longitudinal study of emotional distress, coping style, and marital adjustment two and twenty months after diagnosis*. Journal of Pediatric Psychology, 1996. **21**(4): p. 541-554.
238. Hovén, E., et al., *The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2008. **30**: p. 807-814.
239. Kazak, A.E. and L.P. Barakat, *Brief report : parenting stress and quality of life during treatment for childhood leukemia predicts child and parent adjustment after treatment ends*. Journal of Pediatric Psychology, 1997. **22**(5): p. 749-758.
240. Hung, J.W., Y.-H. Wu, and C.-H. Yeh, *Comparing stress levels of parents of children with cancer and parents of children with physical disabilities*. Psycho-Oncology, 2004. **13**: p. 898-903.
241. Wijnberg-Williams, B.J., et al., *Psychological adjustment of parents of pediatric cancer patients revisited: five years later*. Psycho-Oncology, 2006. **15**: p. 1-8.

242. Santacroce, S., *Uncertainty, anxiety, and symptoms of posttraumatic stress in parents of children recently diagnosed with cancer*. Journal of Pediatric Oncology Nursing, 2002. **19**(3): p. 104-111.
243. Norberg, A.L., F. Lindblad, and K.K. Boman, *Support-seeking, perceived support, and anxiety in mothers and fathers after children's cancer treatment*. Psycho-Oncology, 2006. **15**: p. 335-343.
244. Hoekstra-Weebers, J.E.H.M., et al., *Psychological adaptation and social support of parents of pediatric cancer patients: a prospective longitudinal study*. Journal of Pediatric Psychology, 2001. **26**(4): p. 225-235.
245. Wijnberg-Williams, B.J., et al., *Psychological distress and the impact of social support on fathers and mothers of pediatric cancer patients : long-term prospective results*. Journal of Pediatric Psychology, 2006. **31**(8): p. 785-792.
246. Abbe, M., et al., *A survey of language barriers from the perspective of pediatric oncologists, interpreters, and parents*. Pediatric Blood Cancer, 2006. **47**: p. 819-824.
247. Patistea, E. and F. Babatsikou, *Parent's perceptions of the information provided to them about their child's leukaemia*. European Journal of Oncology Nursing, 2003. **7**(3): p. 172-181.
248. Best, M., et al., *Parental distress during pediatric leukemia and posttraumatic stress symptoms (PTSS) after treatment ends*. Journal of Pediatric Psychology, 2001. **26**(5): p. 299-307.
249. Axia, G., et al., *Post-traumatic stress symptoms during treatment in mothers of children with leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(14): p. 2216-2217.
250. Yalug, I., et al., *Posttraumatic stress disorder and risk factors in parents of children with a cancer diagnosis* Pediatric Hematology and Oncology, 2008. **25**: p. 27-38.
251. Kazak, A.E., et al., *Posttraumatic stress symptoms during treatment in parents of children with cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**: p. 7405-7410.
252. Sawyer, M., et al., *Childhood cancer: A 4-year prospective study of the psychological adjustment of children and parents*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2000. **22**(3): p. 214-220.
253. Barlow, J.H. and D.R. Ellard, *The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: An overview of the research evidence base*. Child: Care, Health and Development, 2006. **32**(1): p. 19-31.
254. Labey, L.E. and G.A. Walco, *Brief report : empathy and psychological adjustment in siblings of children with cancer*. Journal of Pediatric Psychology, 2004. **29**(4): p. 309-314.
255. Buizer, A.I., et al., *Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumour*. Cancer 2006. **106**: p. 2067-2075.
256. Houtzager, B.A., et al., *Coping and family functioning predict longitudinal psychological adaptation of siblings of childhood cancer patients*. Journal of Pediatric Psychology, 2004. **29**(8): p. 591-605.
257. Wellisch, D.K., et al., *Psychosocial impacts of a camping experience for children with cancer and their siblings*. Psycho-Oncology, 2006. **15**: p. 56-65.
258. Bass, H.P., N. Trocmé, and G. Leverger, *Réflexions concernant un groupe de fratries d'enfants malades dans un service d'oncologie pédiatrique*. Revue francophone de psycho-oncologie, 2005. **2**: p. 90-95.

259. Lackner, H., et al., *Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years*. European Journal of Pediatrics, 2000. **159**: p. 750-758.
260. Mody, R., 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): p. 5515-5523.
261. Robison, L.L., et al., *Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study : A multi-institutional collaborative project*. Med Pediatr Oncol, 2002. **38**: p. 229-239.
262. Stovall, M., et al., *Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: gonadal dose reconstruction*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2004. **60**(2): p. 542-552.
263. Herbig, U., et al., *Cellular senescence in aging primates*. Science 2006. **311**: p. 1257.
264. Sedelnikova, O.A., et al., *Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks*. Nature Cell Biology, 2004. **6**(2): p. 168-170.
265. Wang, C., et al., *DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice*. Aging Cell, 2009. **8**: p. 311-323.
266. Sharpless, N.E. and R.A. DePinho, *How stem cells age and why this makes us grow old*. Nature Reviews Cell Biology, 2007. **8**: p. 703-713.
267. Rossi, D.J., et al., *Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age*. Nature 2007. **447**: p. 725-730.
268. Wang, Y., et al., *Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence*. Blood 2006. **107**: p. 358-366.
269. Le, O.N.L., et al., *Ionizing radiation-induced long-term expression of senescence markers in mice is independent of p53 and immune status*. Aging Cell, 2010. **9**(3): p. 398-409.
270. Aguilera, A. and B. Gomez-Gonzalez, *Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences*. Nature Reviews Genetics, 2008. **9**: p. 204-217.
271. Ciccica, A. and S.J. Elledge, *The DNA damage response: Making it safe to play with knives*. Molecular Cell Review, 2010. **40**: p. 179-204.
272. Taylor, R.C., S.P. Cullen, and S.J. Martin, *Apoptosis: controlled demolition at the cellular level*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008. **9**: p. 231-241.
273. Campisi, J. and F. D'Adda di Fagagna, *Cellular senescence: When bad things happen to good cells*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007. **8**: p. 729-740.
274. Schwartz, C.L., et al., *Survivors of childhood and adolescent cancer - A multidisciplinary approach, 2nd Edition*. 2005, St-Louis: Springer. 348.
275. Von Der Weid, N.X., *Adult life after surviving lymphoma in childhood*. Support Care Cancer, 2007.
276. Armstrong, G.T., et al., *Long-term health status among survivors of childhood cancer: Does sex matter?* . Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(28): p. 4477-4489.
277. Bhatia, S., *Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2003. **31**: p. 84-92.
278. Çetingül, N., et al., *Neuropsychologic sequelae in the long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatric Hematology and Oncology, 1999. **16**(3): p. 213-220.
279. Warner, J.T., *Body composition, exercise and energy expenditure in survivors of acute lymphoblastic leukemia*. Pediatric Blood Cancer, 2008. **50**: p. 456-461.

280. Oeffinger, K.C., et al., *Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**: p. 1359-1365.
281. Ciesielski, K.T., et al., *Cerebellar hypoplasia and frontal lobe cognitive deficits in disorders of early childhood*. Neuropsychologia, 1997. **35**(5): p. 643-655.
282. Meeske, K., et al., *Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumours and acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 2004. **101**: p. 2116-2125.
283. Atkinson, S.A., *Vitamin D status and bone biomarkers in childhood cancer*. Pediatric Blood Cancer, 2008. **50**: p. 479-482.
284. Hockenberry, M., et al., *Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2007. **29**: p. 535-539.
285. Lussier, F. and J. Flessas, *Neuropsychologie de l'enfant - Troubles développementaux et de l'apprentissage*, Dunod, Paris, 593 pages. 2009.
286. Von Der Weid, N., et al., *Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences*. European Journal of Cancer, 2003. **39**: p. 359-365.
287. Apter, A., I. Farbstein, and I. Yaniv, *Psychiatric aspects of pediatric cancer*. Child and adolescent psychiatric clinics of North America, 2003. **12**: p. 473-492.
288. Butler, R.W., et al., *Interventions to improve neuropsychological functioning in childhood cancer survivors*. Developmental Disabilities Research Reviews, 2008. **14**: p. 251-258.
289. Campbell, L.K., et al., *Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia*. Journal of Pediatric Psychology, 2009. **34**(3): p. 317-327.
290. Olson, A.L., et al., *Overall function in rural childhood cancer survivors - the role of social competence and emotional health*. Clinical Pediatrics, 1993. **32**(6): p. 334-342.
291. Schultz, K.A.P., et al., *Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(24): p. 3649-3656.
292. Michalowski, M., et al., *Emotional and behavioral symptoms in children with acute leukemia*. Haematologia, 2001. **86**(8): p. 821-826.
293. Rourke, M.T. and A.E. Kazak, *Psychological aspects of long-term survivorship; in Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, Survivors of childhood and adolescent cancer – A multidisciplinary approach*. Springer, Berlin, Heidelberg. 350 p. 2005: p. 295-304.
294. Dejong, M. and E. Fombonne, *Depression in paediatric cancer : an overview*. Psycho-Oncology, 2006. **15**: p. 553-566.
295. Zebrack, B.J., et al., *Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: A report from the childhood cancer survivor study*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(6): p. 999-1006.
296. Recklitis, C.J., et al., *Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(4): p. 655-661.
297. Barrera, M., et al., *Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics*. Cancer 2005. **104**: p. 751-760.

298. Hill, J., et al., *Adult psychosocial functioning following childhood cancer : the different roles of sons' and daughters' relationships with their fathers and mothers*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2003. **44**(5): p. 752-762.
299. Laverdière, C., et al., *Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of the National Cancer Institute, 2009. **101**(16): p. 1131-1140.
300. Langevelt, N., et al., *Educational achievement, employment and living situation in long-term young adult survivors of childhood cancer in the Netherlands*. Psycho-Oncology, 2003. **12**: p. 213-225.
301. Campbell, L.K., et al., *A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia*. Pediatric Blood Cancer, 2007. **49**: p. 65-73.
302. Stehbens, J.A., et al., *CNS Prophylaxis of Childhood Leukemia: What Are the Long-Term Neurological, Neuropsychological, and Behavioral Effects?* Neuropsychology Review, 1991. **2**(2): p. 147-177.
303. Cousens, P., et al., *Cognitive effects of cranial irradiation in leukemia: A survey and meta-analysis*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 1988. **29**(6): p. 839-852.
304. Lee, E.-S.Y., et al., *Estrogen and tamoxifen protect against Mn-induced toxicity in rat cortical primary cultures of neurons and astrocytes*. Toxicologic Science, 2009. **110**(1): p. 156-167.
305. Zhang, Q.-G., et al., *Estrogen attenuates ischemic oxidative damage via an estrogen receptor alpha-mediated inhibition of NADPH oxidase activation*. Journal of Neurosciences 2009. **29**(44): p. 13823-13836.
306. Calabrese, P. and U. Schlegel, *Neurotoxicity of treatment; in Von Deimling A, Gliomas – Recent results in cancer research, Volume 171. Springer, Berlin, Heidelberg, 260 pages*. 2009: p. 165-174.
307. Hampton, T., *Studies reveal underlying mechanism for chemotherapy's adverse effects on brain*. JAMA, 2008. **299**(21): p. 2494.
308. Hede, K., *Chemobrain is real but may need new name*. Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(3): p. 162-164.
309. Meyers, C.A. and J.R. Perry, *Cognition and cancer*. 2008, Cambridge: Cambridge University Press. 341.
310. Dickens, W.T. and J.R. Flynn, *Heritability estimates versus large environmental effects: the IQ paradox resolved*. Psychological Review, 2001. **108**(2): p. 346-369.
311. Maruish, M.E.E., *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment - 2nd Edition*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, New Jersey, 1507 pages. 1999.
312. Achenbach, T.M., *Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile*. Burlington, Vermont, University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
313. Achenbach, T.M., *Manual for the child behavior checklist/2-3 and 1992 profile*. Burlington, Vermont, University of Vermont, Department of Psychiatry, 1992.
314. Ivanova, M.Y., et al., *Testing the 8-syndrome structure of the Child Behavior Checklist in 30 societies*. Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology, 2007. **36**(3): p. 405-417.
315. Rescorla, L.A., et al., *International comparisons of behavioral and emotional problems in preschool children: Parents' reports from 24 societies*. Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology, 2011. **40**(3): p. 456-467.

316. Crijnen, A.A.M., T.M. Achenbach, and F.C. Verhulst, *Problems reported by parents of children in multiple cultures: The Child Behavior Checklist syndrome constructs*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**: p. 569-574.
317. Bravo, G., et al., *Correlates of care quality in long-term care facilities: A multilevel analysis*. Journal of Gerontology, 1999. **54B**(3): p. 180-188.
318. Andrews Espy, K., et al., *Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study*. Journal of Pediatric Psychology, 2001. **26**(1): p. 1-9.
319. Hox, J., *Multilevel analysis - Techniques and applications*. 2002, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 299.
320. Singer, J.D. and J.B. Willett, *Applied longitudinal data analysis - Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press, New York, 644 pages. 2003.
321. Raftery, A.E., *Bayesian model selection in social research*. Sociological Methodology, 1995. **25**: p. 111-163.
322. Weiss, B., *Chemobrain: A translational challenge for neurotoxicology*. Neurotoxicology, 2008. **29**(5): p. 891-898.
323. Anderson-Hanley, C., et al., *Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2003. **9**: p. 967-982.
324. Hermann, D.M., et al., *Role of Drug Efflux Carriers in the Healthy and Diseased Brain*. Annals of Neurology, 2006. **60**: p. 489-498.
325. Erdelyi, D.J., et al., *Synergistic interaction of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms predicts the prevalence of toxic encephalopathy during anticancer chemotherapy*. Pharmacogenomics Journal, 2008. **8**: p. 321-327.
326. Finkelstein, J.D. and J.J. Martin, *Inactivation of betaine-homocysteine methyltransferase by adenosylmethionine and adenosylethionine*. Biochemistry and Biophysical Research Community, 1984. **118**(1): p. 14-19.
327. Olteanu, H. and R. Banerjee, *Human Methionine Synthase Reductase, a Soluble P-450 Reductase-like Dual Flavoprotein, Is Sufficient for NADPH-dependent Methionine Synthase Activation*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(38): p. 35558-35563.
328. Arinze, I.J., *Facilitating understanding of the purine nucleotide cycle and the one-carbon pool - Part II: Metabolism of the one-carbon pool*. Biochemistry and Molecular Biology Education, 2005. **33**(4): p. 255-259.
329. Fotoohi, A.K. and F. Albertioni, *Mechanisms of antifolate resistance and methotrexate efficacy in leukemia cells*. Leukemia and Lymphoma, 2008. **49**(3): p. 410-426.
330. Kay, H.E.M., et al., *Encephalopathy in acute leukaemia associated with methotrexate therapy*. Archives of Disease in Childhood, 1972. **47**: p. 344-354.
331. Rubnitz, J.E., et al., *Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 1998. **12**: p. 1176-1181.
332. Allen, J.C., et al., *Leukoencephalopathy following high-dose iv methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue*. Cancer Treatment Reports, 1980. **64**(12): p. 1261-1273.
333. Jaffe, N., et al., *Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment*. Cancer 1985. **56**(6): p. 1356-1360.
334. Poskitt, K.J., P. Steinbok, and O. Flodmark, *Methotrexate leukoencephalopathy mimicking cerebral abscess on CT brain scan*. Childs Nervous System, 1988. **4**(2): p. 119-121.

335. Hoffman, D.R., W.E. Cornatzer, and J.A. Duerre, *Relationship between tissue levels of S-adenosylmethionine, S-adenylhomocysteine, and transmethylating reactions*. Canadian Journal of Biochemistry, 1979. **57**(1): p. 56-65.
336. Kennedy, B.P., et al., *Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: Influence on methyltransferases and cognitive function*. Journal of Neural Transmission, 2004. **111**: p. 547–567.
337. Stamler, J.S., et al., *Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen*. Journal of Clinical Investigation, 1993. **91**: p. 308-318.
338. Loscalzo, J., *The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia*. Journal of Clinical Investigation, 1996. **98**(1): p. 5-7.
339. Mudd, S.H. and H.L. Levy, *Plasma homocyst(e)ine or homocysteine?* New England Journal of Medicine, 1995. **333**(5): p. 325.
340. Starkebaum, G. and J.M. Harlan, *Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine*. Journal of Clinical Investigation, 1986. **77**: p. 1370-1376.
341. Misra, H.P., *Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols*. Journal of Biological Chemistry, 1974. **249**(7): p. 2151-2155.
342. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1987. **84**: p. 9265-9269.
343. Azuma, H., M. Ishikawa, and S. Sekizaki, *Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation*. British Journal Pharmacology, 1986. **88**: p. 411-415.
344. Radomski, M.W., R.M. Palmer, and S. Moncada, *Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium*. Lancet 1987. **2**(8567): p. 1057-1058.
345. Fukuo, K., et al., *Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells*. Journal of Clinical Investigation, 1995. **95**: p. 669-676.
346. Zylberstein, D.E., et al., *Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease: A 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg*. Circulation, 2004. **109**: p. 601-606.
347. Folsom, A.R., et al., *Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. Circulation 1998. **98**: p. 204-210.
348. Wald, D.S., M. Law, and J.K. Morris, *Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a metaanalysis*. BMJ, 2002. **325**: p. 1202.
349. Stehouwer, C.D.A., et al., *Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men : A 10-year follow-up*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1998. **18**: p. 1895-1901.
350. Whincup, P.H., et al., *Serum total homocysteine and coronary heart disease: Prospective study in middle aged men*. Heart, 1999. **82**: p. 448–454.
351. Cui, R., et al., *Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC Study*. Arteriosclerosis, 2008. **198**: p. 412-418.
352. Teunissen, C.E., et al., *Homocysteine in relation to cognitive performance in pathological and non-pathological conditions*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2005. **43**(10): p. 1089–1095.

353. Seshadri, S., et al., *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(7): p. 476-483.
354. Quinn, C.T., et al., *Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(8): p. 2800-2806.
355. Becker, A., et al., *Marked elevation in homocysteine and homocysteine sulfonic acid in the cerebrospinal fluid of lymphoma patients receiving intensive treatment with methotrexate*. International Journal of Pharmacology and Therapeutics, 2007. **45**(9): p. 504-515.
356. Sterba, J., et al., *Pretreatment plasma folate modulates the pharmacodynamic effect of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma: "folate overrescue" concept revisited*. Clinical Chemistry, 2006. **52**(4): p. 692-700.
357. Quinn, C.T., et al., *Effects of intraventricular methotrexate on folate, adenosine, and homocysteine metabolism in cerebrospinal fluid*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2004. **26**(6): p. 386-388.
358. Valik, D., et al., *Severe encephalopathy induced by the first but not the second course of high-dose methotrexate mirrored by plasma homocysteine elevations and preceded by extreme differences in pretreatment plasma folate*. Oncology 2005. **69**(3): p. 269-272.
359. Selhub, J., *Homocysteine metabolism*. Annual Review of Nutrition, 1999. **19**: p. 217-246.
360. Frosst, P., et al., *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nature Genetics, 1995. **10**: p. 111-113.
361. Weisberg, I., et al., *A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity*. Molecular Genetics and Metabolism, 1998. **64**: p. 169-172.
362. Girelli, D., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: Evidence for an important genetic-environmental interaction*. Blood 1998. **91**: p. 4158-4163.
363. Jacques, P.F., et al., *Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations*. Circulation 1996. **93**(1): p. 7-9.
364. Rozen, R., *Molecular genetic aspects of hyperhomocysteinemia and its relation to folic acid*. Clinical and Investigative Medicine, 1996. **19**(3): p. 171-178.
365. Goyette, P., et al., *Seven Novel Mutations in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene and Genotype/Phenotype Correlations in Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency*. American Journal of Human Genetics, 1995. **56**: p. 1052-1059.
366. Das, P.M. and R. Singal, *DNA methylation and cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(22): p. 4632-4642.
367. Dutta, S., et al., *Screening for methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Indian patients with idiopathic mental retardation*. Nutritional Neuroscience 2008. **11**(1): p. 18-24.
368. Martinez-Frias, M.-L., et al., *Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the*

- risk for having a child with down syndrome?* American Journal of Medical Genetics Part A, 2006. **140A**: p. 987–997.
369. Scala, I., et al., *Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring.* Genetics in Medicine, 2006. **8**(7): p. 409-416.
370. Chango, A., et al., *No association between common polymorphisms in genes of folate and homocysteine metabolism and the risk of Down's syndrome among French mothers.* British Journal of Nutrition, 2005. **94**: p. 166-169.
371. Chango, A., et al., *A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its association with folate status and homocysteinemia.* Molecular Genetics and Metabolism, 2000. **70**: p. 310-315.
372. Coppedè, F., et al., *Folate gene polymorphisms and the risk of Down Syndrome pregnancies in young Italian women.* American Journal of Medical Genetics Part A, 2006. **140A**: p. 1083-1091.
373. Guéant, J.-L., et al., *Homocysteine and related genetic polymorphisms in Down's syndrome IQ.* Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2005. **76**: p. 706-709.
374. Kara, I., et al., *Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk.* Molecular Brain Research, 2003. **111**: p. 84–90.
375. Scher, A.I., et al., *Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample.* Annals of Neurology, 2006. **59**(2): p. 372-375.
376. Lea, R.A., et al., *The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura.* BMC Medecine, 2004. **2**: p. 1-8.
377. Oterino, A., et al., *MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs.* Cephalalgia, 2004. **24**: p. 491-494.
378. Kowa, H., et al., *The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine.* American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics), 2000. **96**: p. 762–764.
379. Kawamoto, R., et al., *An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke.* Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2005. **14**(2): p. 67-74.
380. Brattström, L., et al., *Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: The result of a meta-analysis.* Circulation, 1998. **98**: p. 2520-2526.
381. Trabetti, E., *Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk.* Journal of Applied Genetics, 2008. **49**(3): p. 267–282.
382. Sebastio, G., et al., *The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in italian families, and report of four novel mutations.* American Journal of Human Genetics, 1995. **56**: p. 1324-1333.
383. Kluijtmans, L.A.J., et al., *A common 844INS68 insertion variant in the cystathionine β -synthase gene.* Biochemical and Molecular Medicine, 1997. **62**: p. 23-25.
384. De Stefano, V., et al., *Linkage disequilibrium at the cystathionine β synthase (CBS) locus and the association between genetic variation at the CBS locus and plasma levels of homocysteine.* Annals Human Genetics, 1998. **62**: p. 481-490.
385. Dekou, V., et al., *Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men.* Thrombosis and Haemostasis, 2001. **85**(1): p. 67-74.

386. Zhang, G. and C. Dai, *Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases*. Thrombosis Research, 2001. **104**: p. 187–195.
387. Leclerc, D., et al., *Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders*. Human Molecular Genetics, 1996. **5**(12): p. 1867–1874.
388. Ma, J., et al., *A polymorphism of the methionine synthase gene: Association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk*. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 1999. **8**: p. 825-829.
389. Bosco, P., et al., *Methionine synthase (MTR) 2756 (A→G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down Syndrome*. American journal of Medical Genetics, 2003. **121A**: p. 219-224.
390. Laraqui, A., et al., *Relation between plasma homocysteine, gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes, and angiographically proven coronary artery disease*. European Journal of Internal Medicine, 2007. **18**: p. 474–483.
391. Laraqui, A., et al., *Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease*. Acta Cardiologica, 2006. **61**(1): p. 51-61.
392. Linnebank, M., et al., *Acute methotrexate-induced encephalopathy - Causal relation to homozygous allelic state for MTR c.2756A>G (D919G)?* Journal of Chemotherapy, 2007. **19**(4): p. 455-457.
393. Leclerc, D., et al., *Molecular cloning, expression and physical mapping of the human methionine synthase reductase gene*. Gene, 1999. **240**: p. 75-88.
394. Van Der Linden, I.J.M., et al., *The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida*. Journal of Molecular Medicine, 2006. **84**: p. 1047–1054.
395. Bethke, L., et al., *Functional polymorphisms in folate metabolism genes influence the risk of meningioma and glioma*. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2008. **17**(5): p. 1195-1202.
396. Yoshimura, M., et al., *A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese*. Human Genetics, 1998. **103**: p. 65–69.
397. Henskens, L.H.G., et al., *Association of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C and the Endothelial NO Synthase G894T Gene Polymorphisms With Silent Subcortical White Matter Lesions in Essential Hypertension*. Stroke, 2005. **36**: p. 1869-1873.
398. Tanus-Santos, J.E., et al., *Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on platelet function, nitric oxide release, and interactions with estradiol*. Pharmacogenetics, 2002. **12**(5): p. 407-413.
399. Brown, K.S., et al., *Genetic evidence that nitric oxide modulates homocysteine: The NOS3 894TT genotype is a risk factor for hyperhomocystenemia*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2003. **23**: p. 1014-1020.
400. Heil, S.G., et al., *The 894 G > T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004. **2**: p. 750-753.

401. Kerkeni, M., et al., *Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease*. *Clinical Chemistry*, 2006. **52**(1): p. 53–58.
402. Rossi, G.P., et al., *The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype Is a novel risk factor for coronary artery disease in caucasian patients of the GENICA study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **41**(6): p. 930-937.
403. Shimizu, T., et al., *Protective role of glutathione synthesis on radiation-induced DNA damage in rabbit brain*. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 1998. **18**(3): p. 299-310.
404. Guo, G., et al., *Manganese Superoxide Dismutase-Mediated Gene Expression in Radiation-Induced Adaptive Responses*. *Molecular and Cellular Biology*, 2003. **23**(07): p. 2362-2378.
405. Spitz, D.R., et al., *Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: A unifying concept in stress response biology*. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2004. **23**: p. 311–322.
406. Rubin, P., et al., *Disruption of the blood-brain barrier as the primary effect of CNS irradiation*. *Radiotherapy and Oncology*, 1994. **31**(1): p. 51-60.
407. Soloviev, A.I., et al., *Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: Selective impairment of the nitric oxide component of endothelium-dependent vasodilation*. *British Journal of Pharmacology*, 2003. **138**: p. 837-844.
408. Qi, F., et al., *Functional and morphological damage of endothelium in rabbit ear artery following irradiation with cobalt*. *British Journal of Pharmacology*, 1998. **123**: p. 653-660.
409. Sugihara, T., et al., *Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation*. *Circulation Research*, 1999. **100**: p. 635-641.
410. Zhang, X.-H., et al., *Normalization by edaravone, a free radical scavenger, of irradiation-reduced endothelial nitric oxide synthase expression*. *European Journal of Pharmacology*, 2003. **476**: p. 131– 137.
411. Joshi, G., et al., *Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: Insight into chemobrain*. *Free Radical Research* 2005. **39**: p. 1147–1154.
412. Joshi, G., et al., *Glutathione elevation by c-glutamyl cysteine ethyl ester as a potential therapeutic strategy for preventing oxidative stress in brain mediated by in vivo administration of adriamycin: implication for chemobrain*. *Journal of Neuroscience Research*, 2007. **85**: p. 497–503.
413. Alsbeih, G., et al., *Radiosensitivity of human fibroblasts is associated with amino acid substitution variants in susceptible genes and correlates with the number of risk alleles*. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 2007. **68**(1): p. 229-235.
414. Andreassen, C.N., et al., *Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes*. *Radiotherapy and Oncology*, 2003. **69**: p. 127-135.
415. Jankovic, M., et al., *Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. ISPACC. International Study Group on Psychosocial Aspects of Childhood Cancer*. *Lancet* 1994. **344**(8917): p. 224-227.
416. Spiegler, B.J., et al., *Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation*

- or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(24): p. 3858-3864.
417. Mantadakis, E., P.D. Cole, and B.A. Kamen, *High-dose methotrexate in acute lymphoblastic leukemia: Where is the evidence for its continued use?* *Pharmacotherapy*, 2005. **25**(5): p. 748-755.
 418. Mullenix, P.J., et al., *Interactions of steroid, methotrexate, and radiation determine neurotoxicity in an animal model to study therapy for childhood leukemia.* *Pediatrics Research*, 1994. **35**(2): p. 171-178.
 419. Mustafa, S., et al., *5-fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus.* *European Journal of Neuroscience*, 2008. **28**: p. 323-330.
 420. Redish, A.D., *The hippocampal debate: Are we asking the right questions?* *Behavioural Brain Research*, 2001. **127**: p. 81-98.
 421. Het, S., G. Ramlow, and O.T. Wolf, *A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory.* *Psychoneuroendocrinology*, 2005. **30**: p. 771-784.
 422. Roozendaal, B., *Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval.* *Neurobiology of Learning and Memory*, 2002. **78**: p. 578-595.
 423. Herman, J.P., et al., *Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness.* *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2003. **24**: p. 151-180.
 424. Gaynon, P.S. and A.L. Carrel, *Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia.* *Advanced Experimental Medicine and Biology*, 1999. **457**: p. 593-605.
 425. De Kloet, R.E., M. Joëls, and F. Holsboer, *Stress and the brain: From adaptation to disease.* *Nature Reviews Neuroscience*, 2005. **6**: p. 463-475.
 426. Fleury, I., et al., *Characterization of the Bcl1 polymorphism in the glucocorticoid receptor gene.* *Clinical Chemistry* 2003. **49**(9): p. 1528-1531.
 427. Tissing, W.J.E., et al., *Genetic variations in the glucocorticoid receptor gene are not related to glucocorticoid resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia.* *Clinical Cancer Research*, 2005. **11**(16): p. 6050-6056.
 428. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th Edition, Washington, D.C.* 1994.
 429. Williams, J.B., *A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale.* *Archives of General Psychiatry*, 1988. **45**(8): p. 742-747.
 430. Heuser, I., A. Yassouridis, and F. Holsboer, *The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders.* *Journal of Psychiatry Research*, 1994. **28**(4): p. 341-356.
 431. Van Rossum, E.F.C. and S.W.J. Lamberts, *Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition.* *Recent Progress in Hormone Research*, 2004. **59**: p. 333-357.
 432. Kirschbaum, C., K.M. Pirke, and D.H. Hellhammer, *The 'Trier Social Stress Test' - A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting.* *Neuropsychobiology*, 1993. **28**(1-2): p. 76-81.
 433. Drigan, R., A. Spirito, and R.D. Gelber, *Behavioral effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukemia.* *Medical Pediatric Oncology*, 1992. **20**(1): p. 13-21.
 434. Harris, J.C., et al., *Intermittent high dose corticosteroid treatment in childhood cancer: behavioral and emotional consequences.* *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 1986. **25**(1): p. 120-124.

435. DeRijk, R.H. and R.E. De Kloet, *Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience*. European Journal of Pharmacology, 2008. **583**: p. 303-311.
436. Meissner, B., et al., *The GSTT1 deletion polymorphism is associated with initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia 2004. **18**(11): p. 1920-1923.
437. Tomlinson, E.S., et al., *In vitro metabolism of dexamethasone (DEX) in human liver and kidney: the involvement of CYP3A4 and CYP17 (17,20 LYASE) and molecular modelling studies*. Biochemistry and Pharmacology, 1997. **54**(5): p. 605-611.
438. Dollery, C., *Beyond Genomics*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2007. **82**(4): p. 366-370.
439. Blomgren, K., M. Leist, and L. Groc, *Pathological apoptosis in the developing brain*. Apoptosis, 2007. **12**: p. 93-1010.
440. Volpe, J.J., *Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis*. Seminars in Pediatric Neurology, 1998. **5**(3): p. 135-151.
441. Szyf, M., I. Weaver, and M. Meaney, *Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior*. Reproductive Toxicology, 2007. **24**: p. 9-19.
442. Mulhern, R.K., et al., *Social competence and behavioral adjustment of children who are long-term survivors of cancer*. Pediatrics 1989. **83**: p. 18-25.
443. Noll, R.B., et al., *Social, emotional, and behavioral functioning of children with cancer*. Pediatrics 1999. **103**: p. 71-78.
444. Holmbeck, G.N., E.F. Bruno, and B. Jandasek, *Longitudinal research in pediatric psychology: an introduction to the special issue*. Journal of Pediatric Psychology, 2006. **31**(10): p. 995-1001.
445. Copeland, D.R., et al., *Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: A longitudinal study*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**: p. 2826-2835.
446. Sawyer, M., et al., *Childhood cancer: a two-year prospective study of the psychological adjustment of children and parents*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1997. **36**(12): p. 1736-1743.
447. Silverman, L.B., et al., *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01*. Blood 2001. **97**: p. 1211-1218.
448. Baron, R.M. and D.A. Kenny, *The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations*. Journal of Personality and Social Psychology, 1986. **51**(6): p. 1173-1182.
449. Meikle, W.A. and F.H. Tyler, *Potency and duration of action of glucocorticoids: effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function*. American Journal of Medicine, 1977. **63**(2): p. 200-207.
450. Ito, C., et al., *Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**: p. 2370-2376.
451. Saracco, P., et al., *Steroid withdrawal syndrome during steroid tapering in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2005. **27**: p. 141-144.
452. Bostrom, B.C., et al., *Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute*

- lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group.* Blood 2003. **101**: p. 3809-3817.
453. Igarashi, S., et al., *No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol.* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(27): p. 6489-6498.
454. Kadan-Lottick, N.S., et al., *A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.* Blood 2009. **114**: p. 1746-1752.
455. Zukauskienė, R., et al., *Evaluating behavioral and emotional problems with the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report scales : cross-informant and longitudinal associations.* Medicina 2004. **40**(2): p. 169-177.
456. Robaey, P., et al., *Pharmacogenetics of the neurodevelopmental impact of anticancer chemotherapy* Developmental Disabilities Research Reviews, 2008. **14**: p. 211-220.
457. De Rijk, R.H. and R.E. De Kloet, *Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity.* Endocrine 2005. **28**(3): p. 263-269.
458. Hayashi, R., et al., *Effects of glucocorticoids on gene transcription.* European Journal of Pharmacology, 2004. **500**: p. 51-62.
459. McKay, L.I. and J.A. Cidlowski, *Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: Mechanisms of mutual antagonism.* Molecular Endocrinology, 1998. **12**: p. 45-56.
460. Abrams, M.T., et al., *Inhibition of glucocorticoid-induced apoptosis by targeting the major splice variants of BIM mRNA with small interfering RNA and short hairpin RNA.* Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(53): p. 55809-55817.
461. Wang, Z., et al., *Microarray analysis uncovers the induction of the proapoptotic BH3-only protein Bim in multiple models of glucocorticoid-induced apoptosis.* Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(26): p. 23861-23867.
462. Stephens, M., N.J. Smith, and P. Donnelly, *A new statistical method for haplotype reconstruction from population data.* American Journal of Human Genetics, 2001. **68**: p. 978-989.
463. Stephens, M. and P. Donnelly, *A comparison of Bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data.* American Journal of Human Genetics, 2003. **73**: p. 1162-1169.
464. Naber, C.K., et al., *Relevance of the NOS3 T-786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man.* Basic Research in Cardiology, 2005. **100**: p. 453-460.
465. Halliwell, B. and J.M.C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine, 3rd Edition.* 2002, Toronto: Oxford University Press. 936.
466. Demas, G.E., et al., *Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase.* Journal of Neuroscience 1999. **19**(RC30): p. 1-5.
467. Hafezi-Moghadam, A., et al., *Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase.* Nature Medicine, 2002. **8**(5): p. 473-479.
468. Gulati, K., A. Chakraborti, and A. Ray, *Modulation of stress-induced neurobehavioral changes and brain oxidative injury by nitric oxide (NO) mimetics in rats.* Behavioural Brain Research, 2007. **183**: p. 226-230.

469. Tsujita, Y., et al., *Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study*. *Journal of Hypertension*, 2001. **19**: p. 1941-1948.
470. Kajiyama, N., et al., *Lack of association between T-786→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension*. *Hypertension Research*, 2000. **23**: p. 561-565.
471. Reif, A., et al., *Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans*. *Archives of General Psychiatry*, 2009. **66**(1): p. 41-50.
472. Retz, W., et al., *Association of a functional variant of neuronal nitric oxide synthase gene with self-reported impulsiveness, venturesomeness and empathy in male offenders*. *Journal of Neural Transmission*, 2010. **117**: p. 321-324.
473. Mestan, K.K.L., et al., *Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**: p. 23-32.
474. Ellis, J.A., *Psychosocial adjustment to cancer treatment and other chronic illnesses*. *Acta Paediatrica* 2000. **89**: p. 134-141.
475. Audet-Lapointe, M., *Le processus d'accommodation (coping) de l'enfant et de l'adolescent confrontés à des situations stressantes: Stress de la vie quotidienne ou leucémie*, in *Département de Psychologie*. 2004, Université de Montréal: Montréal. p. 203.
476. Caspi, A., et al., *Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits*. *American Journal of Psychiatry*, 2010. **167**: p. 509-527.
477. Caspi, A., et al., *Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. *Science* 2003. **301**(5631): p. 386-389.
478. Medh, R.D., et al., *Gene expression profile of human lymphoid CEM cells sensitive and resistant to glucocorticoid-evoked apoptosis*. *Genomics*, 2003. **81**: p. 543-555.
479. Schwartz, C.L., et al., *Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. **19**: p. 1040-1046.
480. Eden, T.O., et al., *Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children*. *British Journal of Haematology*, 2010. **149**(5): p. 722-733.
481. Webb, S.J., C.S. Monk, and C.A. Nelson, *Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development*. *Developmental Neuropsychology*, 2001. **19**(2): p. 147-171.
482. Shaw, P., et al., *Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex*. *Journal of Neuroscience* 2008. **28**(14): p. 3586-3594.
483. Zilles, K., N. Palomero-Gallagher, and A. Schleicher, *Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex*. *Journal of Anatomy*, 2004. **205**: p. 417-432.
484. Najman, J.M., et al., *Bias influencing maternal reports of child behaviour and emotional state*. *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2001. **36**: p. 186-194.
485. Bingham, R.C., et al., *Parental ratings of son's behavior problems in high-risk families: Convergent validity, internal structure, and interparent agreement*. *Journal of Personality Assessment*, 2003. **80**(3): p. 237-251.

486. Glatz, K., et al., *Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promoter-linked polymorphic region*. Journal of Neurochemistry, 2003. **86**(5): p. 1072-1078.
487. Kinnally, E.L., et al., *Effects of early experience and genotype on serotonin transporter regulation in infant rhesus macaques*. Genes and Brain Behavior 2008. **7**(4): p. 481-486.
488. Barr, C.S., et al., *Functional CRH variation increases stress-induced alcohol consumption in primates*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009. **106**(34): p. 14593-14598.
489. Barr, C.S., et al., *CRH haplotype as a factor influencing cerebrospinal fluid levels of corticotropin-releasing hormone, hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, temperament, and alcohol consumption in rhesus macaques*. Archives of General Psychiatry, 2008. **65**(8): p. 934-944.
490. Cascorbi, I., *Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs*. Pharmacology and Therapeutics 2006. **112**(2): p. 457-473.
491. Selhub, J. and I.H. Rosenberg, *B vitamins and the aging brain*. Nutrition Reviews, 2010. **68**(Suppl. 2): p. S112-S118.
492. Wachs, T.D., *Models linking nutritional deficiencies to maternal and child mental health*. American Journal of Clinical Nutrition, 2009. **89**: p. 935S-939S.
493. McGowan, P.O., M.J. Meaney, and M. Szyf, *Diet and epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior*. Brain research 2008. **1237**: p. 12-24.
494. McGowan, P.O. and M. Szyf, *The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes*. Neurobiology of Disease, 2010. **39**: p. 66-72.
495. Masri, S. and P. Sassone-Corsi, *Plasticity and specificity of the circadian epigenome*. Nature Neuroscience, 2010. **13**(11): p. 1324-1329.
496. Wong, C.C.Y., et al., *A longitudinal study of epigenetic variation in twins*. Epigenetics, 2010. **5**(6): p. 516-526.
497. Nugent, B.M., J.M. Schwarz, and M.M. McCarthy, *Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: Implications for sexual differentiation*. Hormones and Behavior, 2010. **E-pub ahead of print**.
498. Silingardi, D., et al., *Epigenetic treatments of adult rats promote recovery from visual acuity deficits induced by long-term monocular deprivation*. European Journal of Neuroscience, 2010. **31**: p. 2185-2192.
499. Iskandar, B.J., et al., *Folate regulation of axonal regeneration in the rodent central nervous system through DNA methylation*. Journal of Clinical Investigation, 2010. **120**(5): p. 1603-1616.
500. Champagne, D.L., et al., *Maternal care and hippocampal plasticity: Evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress*. Journal of Neuroscience 2008. **28**(23): p. 6037-6045.
501. Grimaldi, B., et al., *Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1*. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2009. **41**: p. 81-86.
502. Devlin, A.M., et al., *Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth*. PLoS One, 2010. **5**(8): p. e12201(1-8).

503. Conklin, H.M., et al., *Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of child cancer: A randomized, double-blind, cross-over trial*. Journal of Pediatric Psychology, 2007. **32**(9): p. 1127-1139.
504. Robison, L.L., et al., *Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer*. Cancer, 2005. **104**(11): p. 2557-2564.
505. Park, E.R., et al., *Health Insurance Coverage in Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(36): p. 9187-9197.
506. Zebrack, B.J., et al., *Psychological distress in long-term survivors of solid tumors diagnosed in childhood: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Pediatric Blood Cancer, 2007. **49**: p. 47-51.
507. Zeltzer, L.K., et al., *Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2008. **17**(2): p. 435-446.
508. Krull, K.R., et al., *Adolescent behavior and adult health status in childhood cancer survivors*. Journal of Cancer Survivorship 2010. **4**: p. 210–217.
509. Zeltzer, L.K., et al., *Psychological status in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(14): p. 2396-2404.
510. Kadan-Lottick, N.S., et al., *Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood cancer survivor study*. JAMA, 2002. **287**(14): p. 1832-1839.
511. Oeffinger, K.C., et al., *Health care of young adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study*. Annals of Family Medicine, 2004. **2**: p. 61-70.
512. Shaw, A.K., et al., *Use of health care services by survivors of childhood and adolescent cancer in Canada*. Cancer, 2006. **106**: p. 1829-1837.
513. Castellino, S.M., et al., *Minority adult survivors of childhood cancer: A comparison of long-term outcomes, health care utilization, and health-related behaviors from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(27): p. 6499-6507.
514. Mertens, A.C., et al., *Characteristics of childhood cancer survivors predicted their successful tracing*. Journal of Clinical Epidemiology, 2004. **57**: p. 933–944.
515. Ness, K.K., et al., *Characteristics of responders to a request for a buccal cell specimen among survivors of childhood cancer and their siblings*. Pediatric Blood Cancer, 2010. **55**: p. 165–170.
516. Ness, K.K., et al., *Assessment of selection bias in clinic-based populations of childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Pediatric Blood Cancer, 2009. **52**(3): p. 379–386.