



**HAL**  
open science

# ONCO CPET, une étude sur l'adaptation métabolique à l'effort des enfants ayant reçu une chimiothérapie ou une greffe de moelle osseuse : approche scientifique et perspective

Vincent Dubard

## ► To cite this version:

Vincent Dubard. ONCO CPET, une étude sur l'adaptation métabolique à l'effort des enfants ayant reçu une chimiothérapie ou une greffe de moelle osseuse : approche scientifique et perspective. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03325066

**HAL Id: dumas-03325066**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03325066v1>

Submitted on 24 Aug 2021

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

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



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

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER NÎMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par  
**Vincent DUBARD**

Le 18 juin 2021

**TITRE :**

ONCO CPET, une étude sur l'adaptation métabolique à l'effort des enfants ayant reçu  
une chimiothérapie ou une greffe de moelle osseuse :

Approche scientifique et perspective

Directeur de thèse : Dr Gavotto Arthur

**JURY**

Président : Pr SIRVENT Nicolas

Assesseur : Dr AMEDRO Pascal et Dr GAVOTTO Arthur

Membre invité : Pr MATECKI Stephan

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER NÎMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par  
**Vincent DUBARD**

Le 18 juin 2021

**TITRE :**

ONCO CPET, une étude sur l'adaptation métabolique à l'effort des enfants ayant reçu  
une chimiothérapie ou une greffe de moelle osseuse :

Approche scientifique et perspective

Directeur de thèse : Dr Gavotto Arthur

**JURY**

Président : Pr SIRVENT Nicolas

Assesseur : Dr AMEDRO Pascal et Dr GAVOTTO Arthur

Membre invité : Pr MATECKI Stephan

### Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	LARREY Dominique
BLANC François	LE QUELLEC Alain
BONAFE Alain	MARES Pierre
BOULENGER Jean- Philippe	MAUDELONDE Thierry
BOURREL Gérard	MAURY Michèle
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel DAVY Jean Marc	MOURAD Georges PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
ELEDJAM Jean- Jacques	RIBSTEIN Jean SCHVED Jean- François
GROLLAUX RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

### Docteurs Émérites

PRAT Dominique	PUJOL Joseph
----------------	--------------

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Éric – Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick – Parasitologie et mycologie  
BEREGI Jean-Paul – Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BOULOT Pierre – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAPDEVILA Xavier – Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard – Rhumatologie  
COSTES Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques  
COTTALORDA Jérôme – Chirurgie infantile  
COUBES Philippe – Neurochirurgie  
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CRAMPETTE Louis – Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul – Biochimie et biologie moléculaire  
CYTEVAL Catherine – Radiologie et imagerie médicale  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel – Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Éric – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie  
DE WAZIERES Benoît – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques – Chirurgie viscérale et digestive  
DUFFAU Hugues – Neurochirurgie  
ELIAOU Jean François – Immunologie  
FABRE Jean Michel – Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
HAMAMAH Samir – Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ;  
gynécologie médicale  
HERISSON Christian – Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir – Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier – Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian – Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier – Biophysique et médecine nucléaire  
LABAUGE Pierre – Neurologie  
LEFRANT Jean-Yves – Anesthésiologie-réanimation  
LEHMANN Sylvain – Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge – Biochimie et biologie moléculaire  
MERCIER Jacques – Physiologie  
MEUNIER Laurent – Dermato-vénérologie  
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis – Pédiatrie  
PAGEAUX Georges – Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PUJOL Pascal – Biologie cellulaire  
QUERE Isabelle – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine  
vasculaire)  
RENARD Éric – Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie  
médicale  
REYNES Jacques – Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIPART Jacques – Anesthésiologie-réanimation  
SOTTO Albert – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
SCHVED Jean François – Hématologie ; Transfusion  
TAOUREL Patrice – Radiologie et imagerie médicale  
TOUITOU Isabelle – Génétique  
VANDE PERRE Philippe – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc – Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia – Hématologie ; transfusion  
ASSENAT Éric – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
AVIGNON Antoine – Nutrition  
AZRIA David – Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria – Pédiopsychiatrie ; addictologie  
BLANC Pierre – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric – Chirurgie digestive  
BOURDIN Arnaud – Pneumologie ; addictologie  
CAMBONIE Gilles – Pédiatrie  
CAMU William – Neurologie  
CANOVAS François – Anatomie  
CAPTIER Guillaume – Anatomie  
CARTRON Guillaume – -Hématologie ; transfusion  
CAYLA Guillaume – Cardiologie  
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation  
CORBEAU Pierre – Immunologie  
COULET Bertrand – Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe – Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
DADURE Christophe – Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves – Physiologie  
DE TAYRAC Renaud – Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DE VOS John – Cytologie et histologie  
DEMARIA Roland – Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DROUPY Stéphane – Urologie  
DUCROS Anne – Neurologie  
DUPEYRON Arnaud – Médecine physique et réadaptation  
FESLER Pierre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie  
GENEVIEVE David – Génétique  
GUILLAUME Sébastien – Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
GUIU Boris – Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice – Physiologie

HOUEDE Nadine – Cancérologie ; radiothérapie  
KLOUCHE Kada – Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel – Génétique moléculaire  
KOUYOUMDJIAN Pascal – Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LAFFONT Isabelle – Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry – Cytologie et histologie  
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière  
LEMOING Vincent – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LECLERCQ Florence – Cardiologie  
MARIANO-GOULART Denis – Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan – Physiologie  
MORANNE Olivier – Néphrologie  
MOREL Jacques – Rhumatologie  
NAVARRO Francis – Chirurgie générale  
NOCCA David – Chirurgie viscérale et digestive  
PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PERNEY Pascal – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
PRUDHOMME Michel – Anatomie  
PUJOL Jean Louis – Pneumologie ; addictologie  
PURPER-OUAKIL Diane – Pédiopsychiatrie ; addictologie  
ROGER Pascal – Anatomie et cytologie pathologiques  
TRAN Tu-Anh – Pédiatrie  
VERNHET Hélène – Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline – Cancérologie ; radiothérapie  
CANAUD Ludovic – Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CLARET Pierre-Géraud – Médecine d'urgence  
COLOMBO Pierre-Emmanuel – Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent – Radiologie et imagerie médicale  
DAIEN Vincent – Ophtalmologie



DORANDEU Anne – Médecine légale  
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie  
FUCHS Florent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
GABELLE DELOUSTAL Audrey – Neurologie  
GAUJOUX Viala Cécile – Rhumatologie  
GODREUIL Sylvain – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILPAIN Philippe – Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie  
IMMEDIATO DAIEN Claire – Rhumatologie  
JACOT William – Cancérologie ; Radiothérapie  
JEZIORSKI Éric – Pédiatrie  
JUNG Boris – Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas – Chirurgie infantile  
LACHAUD Laurence – Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin – Oto-rhino-laryngologie  
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
LETOUZEY Vincent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LONJON Nicolas - Neurologie  
LOPEZ CASTROMAN Jorge – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric – Rhumatologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas – Radiologie et imagerie médicale  
MILLET Ingrid – Radiologie et imagerie médicale  
MURA Thibault – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NAGOT Nicolas – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Émilie – Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
NOCCA David – Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio – Chirurgie générale  
PARIS Françoise – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PELLESTOR Franck – Histologie, embryologie et cytogénétique

PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia – Physiologie  
POUDEROUX Philippe – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
RIGAU Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François – Pédiatrie  
ROSSI Jean François – Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François – Cardiologie  
SEBBANE Mustapha – Anesthésiologie-réanimation  
SIRVENT Nicolas – Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme – Biologie cellulaire  
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie  
SULTAN Ariane – Nutrition  
THOUVENOT Éric – Neurologie  
THURET Rodolphe – Urologie  
TUAILLON Édouard – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
VENAIL Frédéric – Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max – Ophtalmologie  
VINCENT Denis – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry – Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne – Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques – Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes  
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila – Biochimie et biologie moléculaire  
VISIER Laurent – Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe  
AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine**

BESSIS Didier – Dermato-vénérologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

QUANTIN Xavier – Pneumologie

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

VIEL Éric – Soins palliatifs et traitement de la douleur

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno – Médecine palliative

SEGONDY Michel – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOUX Stéphanie – Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère – Génétique

CARRIERE Christian – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

#### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin – Anatomie

BOUDOUSQ Vincent – Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline – Hématologie biologique

BROUILLET Sophie – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
COSSEE Mireille – Génétique Moléculaire  
LAVIGNE Géraldine – Hématologie ; transfusion  
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail  
MARTRILLE Laurent – Médecine légale et droit de la santé  
MATHIEU Olivier – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MOUZAT Kévin – Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIERES Catherine – Biologie cellulaire  
RAVEL Christophe – Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris – Physiologie  
STERKERS Yvon – Parasitologie et mycologie  
YACHOUH Jacques – Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUIGNOUX Anne – Génétique  
CHIRIAC Anca – Immunologie  
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation  
DU THANH Aurélie – Dermato-vénéréologie  
FITENI Frédéric – Cancérologie ; radiothérapie  
GOUZI Farès – Physiologie  
HERRERO Astrid – Chirurgie générale  
HUBERLANT Stéphanie – Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale  
KUSTER Nils – Biochimie et biologie moléculaire  
MAKINSON Alain – Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie  
ROUBILLE Camille – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

### **MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Éric – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

CHAZAL Nathalie – Biologie cellulaire

### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine – Neurosciences

BERNEX Florence – Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine – Sciences du médicament et des autres produits de santé

DELABY Constance – Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HERBET Guillaume – Neurosciences

LADRET Véronique – Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
 LAINE Sébastien – Sciences du Médicament et autres produits de santé  
 LE GALLIC Lionel – Sciences du médicament et autres produits de santé  
 LOZZA Catherine – Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
 MAIMOUN Laurent – Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
 MOREAUX Jérôme – Science biologiques, fondamentales et cliniques  
 MORITZ-GASSER Sylvie – Neurosciences  
 MOUTOT Gilles – Philosophie  
 PASSERIEUX Émilie – Physiologie  
 RAMIREZ Jean-Marie – Histologie  
 RAYNAUD Fabrice  
 TAULAN Magali – Biologie Cellulaire

#### **PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BIRON-ANDREANI	CASSINOTTO
AKKARI Mohammed	Christine	Christophe
ALRIC Jérôme	BLANC Brigitte	CATHALA Philippe
AMEDRO Pascal	BLANCHARD Sylvie	CAZABAN Michel
AMOUREUX Cyril	BLANCHET Catherine	CHARBIT Jonathan
ANTOINE Valéry	BLATIERE Véronique	CHEVALLIER Thierry
ARQUIZAN Caroline	BOBBIA Xavier	CHEVALLIER-
ATTALIN Vincent	BOGE Gudrun	MICHAUD Josyane
AYRIGNAC Xavier	BOURRAIN Jean Luc	COLIN Olivier
BADR Maliha	BOUYABRINE Hassan	CONSEIL Mathieu
BAIS Céline	BRINGER-DEUTSCH	CORBEAU Catherine
BARBAR Saber Davide	Sophie	COROIAN Flavia-Oana
BASSET Didier	BRINGUIER	COURDRAY Sarah
BATIFOL Dominique	BRANCHEREAU	CRANSAC Frédéric
BATTISTELLA Pascal	Sophie	CUNTZ Danielle
BAUCHET Luc	BRISOT Dominique	DARDALHON Brigitte
BENEZECH Jean Pierre	BRONER Jonathan	DAVID Aurore
BENNYS Karim	CADE Stéphane	DE BOUTRAY Marie

BERNARD Nathalie	LAZERGES Cyril	RAPIDO Francesca
BERTRCHANSKY Ivan	LE GUILLOU Cédric	RIBRAULT Alice
BIBOULET Philippe	LEGLISE Marie	RICHAUD-MOREL
DENIS Hélène	Suzanne	Brigitte
DEVILLE de PERIERE	CAIMMI Davide Paolo	RIDOLFO Jérôme
Gilles	CARR Julie	RIPART Sylvie
DE LA TRIBONNIERE	CARTIER César	RONGIERES Michel
Xavier	CASPER Thierry	ROULET Agnès
DJANIKIAN Flora	MARGUERITE	RUBENOVITCH Josh
DONNADIEU-RIGOLE	Emmanuel	SANTONI Fannie
Hélène	MARTIN Lucille	DEBIEN Blaise
FAIDHERBE Jacques	MATTATIA Laurent	DELPONT Marion
FATTON Brigitte	MEROUEH Fadi	SASSO Milène
FAUCHERRE Vincent	MEYER Pierre	SCHULDINER Sophie
FILLERON Anne	MILESI Christophe	SEGURET Fabienne
FITENI Frédéric	MORAU Estelle	SENESSE Pierre
FOURNIER Philippe	MOSER Camille	SKALLI El Mehdi
GAILLARD Nicolas	MOUSTY Eve	SOLA Christelle
GALMICHE Sophie	MOUTERDE Gaël	SOULLIER Camille
GENY Christian	PANSARD Nicole	STOEBNER
GERONIMI Laetitia	PERNIN Vincent	DELBARRE Anne
GINIES Patrick	PERRIGAULT Pierre	TEOT Luc
GRECO Frédéric	François	THIRION Marina
GUEDJ Anne Marie	PEYRON Pierre-	VACHIERY-LAHAYE
GUYON Gaël	Antoine	Florence
HENRY Vincent	PICARD Éric	VERNES Eric
JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	VINCENT Laure
JEDRYKA François	PIERONI Laurence	WAGNER Laurent
JREIGE Riad	POQUET Hélène	ZERKOWSKI Laetitia
KINNE Mélanie	PUJOL Sarah-Lise	
LABARIAS Coralie	PUPIER Florence	
LACAMBRE Mathieu	QUANTIN Xavier	
LANG Philippe	RAFFARD Laurence	

## **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

BARATEAU Lucie – Physiologie

BASTIDE Sophie – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

CAZAUBON Yoann – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;  
addictologie

DAGNEAUX Louis – Chirurgie orthopédique et traumatologique

DUFLOS Claire – Biostatistiques ; informatique médicale et technologies de la  
communication

GOULABCHAND Radjiv – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

LATTUCA Benoit – Cardiologie

MARIA Alexandre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

MIOT Stéphanie – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SARRABAY Guillaume – Génétique

SOUICHE François-Régis – Chirurgie viscérale et digestive



**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	JOURDAN Jacques	PAGES Michel
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	KLEIN Bernard	PEGURET Claude
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	LAFFARGUE François	PELISSIER Jacques
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	LALLEMANT Jean	PETIT Pierre
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	Gabriel	POUGET Régis
ASTRUC Jacques	D'ATHIS Françoise	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
AUSSILLOUX Charles	DEMAILLE Jacques	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
AVEROUS Michel	DESCOMPS Bernard	LESBROS Daniel	RAMUZ Michel
AYRAL Guy	DIMEGLIO Alain	LOPEZ François Michel	REBOUL Jean
BAILLAT Xavier	DUBOIS Jean Bernard	LORiot Jean	RIEU Daniel
BALDET Pierre	DUMAS Robert	LOUBATIERES Marie	ROCHFORT Henri
BALDY-MOULINIER Michel	DUMAZER Romain	Madeleine	ROUANET DE VIGNE
BALMES Jean-Louis	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE	LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	FABRE Serge	BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	FREREBEAU Philippe	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER
BILLIARD Michel	GALIFER René Benoît	MARY Henri	Hélène
BLARD Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SANY Jacques
BLAYAC Jean Pierre	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SEGNARBIEUX François
BLOTMAN Francis	GUILHOU Jean- Jacques	MICHEL François- Bernard	SENAC Jean-Paul
BONNEL François	HEDON Bernard	MION Charles	SERRE Arlette
BOUDET Charles	HERTAULT Jean	MION Henri	SOLASSOL Claude
BOURGOIS Jean- Marie	HUMEAU Claude	MIRO Luis	VIDAL Jacques
BOUSQUET Jean	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice	VISIER Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	JANBON Charles	NAVRATIL Henri	
BUREAU Jean-Paul	JANBON François	OTHONIEL Jacques	
	JARRY Daniel		

## REMERCIEMENT

### **A mon jury,**

Au Pr Nicolas Sirvent, pour présider mon Jury, pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet très transversal, qui m'a questionné et qui me questionne de moins en moins, merci.

A Pascal Amedro, pour m'avoir bien aiguillé sur les chemins ardu de l'écriture d'article. La LCA est plus facile que la production de science ... je m'en souviendrai, c'est un apprentissage nécessaire et profitable.

A Arthur Gavotto, le 1<sup>er</sup> à m'avoir proposé ce travail, j'étais ton interne et j'espère être devenu un ami. Merci de ton temps et de ses échanges mails rapides et efficaces.

Au Pr Stefane Matecki, éminent professeur de physiologie aux chemises qui égaye, avec qui j'ai apprécié passer du temps à l'analyse des courbes des épreuves d'efforts.

### **A ma famille (nombreuse),**

Maman et papa, sans qui rien de ce que vous lirez après n'aurait pu voir le jour. Ils m'ont élevé dans les meilleures conditions. L'hommage leur ai rendu en ce jour. Merci, je vous aime inconditionnellement

Mes sœur, Alexandra Olivia et Iléa, pour m'avoir supporté. Nous ne fonctionnons pas pareil mais l'amour de la fraternité ou sororité est présent. Je vous dédie également ce travail.

Papi André, tu n'as plus la capacité de lire ce document mais je pense que tu serais fier du chemin parcouru, toi le féru d'école et qui en a fait ton métier.

Mamie Des Iles (Daisy), encore un nom donné par un petit enfant apprenant le langage mais qui reste gravé dans le dictionnaire tant il a de sens. Je vous aime toi et papi.

Papi Roland, je me demandais d'où venait mon tempérament mais je l'ai assurément hérité de toi dans certaine partie. Tu m'as en partie élevé avec mamie Sylvaine alors je t'en remercie. Je t'aime

Mamie Sylvaine, tu n'es plus parmi nous. Mais l'épreuve traversée avec toi sur les derniers instants à du participer à la vocation. Merci, je t'aime également.

Mon parrain, Jean Lou, dont les messages ont heureusement pu se frayer un chemin dans ma tête blindée d'adolescent. Merci de m'avoir poussé à aller aussi loin dans les études (même si je le faisais de bon cœur).

Ma marraine, Chantal, pour son soutien pendant mon enfance, sa participation à m'élever.

Mes tantes paternelles, Ketty, Véro, Martine ces drôles de dame qui sont tombés dans une marmite de potion de rire quand elles étaient petites. Et à mes tontons, Dominique, JP et Loulou.

A toutes mes oncles et tantes maternels, Eric, Betty, Corinne, Pascal, Frédérique, merci à tous

Mes cousins, Antonin et Julie pour ces heures et heures de vidéos des Inconnus regardées, ces heures de chanson paillardes écoutées, ces 2 voyages à la Réunion.

A mon cousin Romain pour les bagarres, les déracinements de plantes dans le jardin du grand-père, les vacances passées ensemble. Merci

### **La réunion lé la !!!**

#### **A mes amis**

A la meilleure de toute, Stéfane, quand une relation commence par « tu veux être mon ami ? » en CE2 et se continue par 23 ans d'amour, malgré la distance. Je t'aime.

A ma deuxième maison, Valérie et Christophe et toi aussi Doud', de m'avoir accueilli sous votre toit quasi n'importe quand, comme un fils. Ah oui et d'avoir permis ma première transformation en drag queen. Je vous considère comme ma famille.

A mon meilleur, Florian, que j'ai rencontré plus tard mais on a déjà consommé nos 9 vies de chat. On en reprendra donc 9 ! Serveurs ?!

How GIIIIRL ! Je t'aime

A mes proches amis du collèges et lycée : Mélo, Sandra, Steph, Marine (Boow) pour la flopée de concerts assisté, l'infini nombre de sortie à Disney Village, les kilomètre parcouru dans Pontault Combault pour tuer les kilogrammes de fast-food ingurgité. Merci d'avoir compris mes indisponibilités des dernières années.

A mes amis Pontellois : Marco, Khrys, Aurélia, Laura, Léonard et les autres parce qu'aller à « La colline » c'était l'autre bout du monde et du sport en somme. Ça valait le coup. On a bu, on a ri et puis on a grandi. Bises

A mes compères de boîtes : Vincent et Romain, je regrette que la distance ait eu cet effet sur nos relations. C'est en partie expliqué par ma SMS phobie chronique. Vous êtes des gens géniaux avec des conversations très riches. Bises à vous deux.

A mes copains de Paris Descartes, ces grands enfants, j'essaie toujours de compter les pintes à la Gueuze, les gages fait, les CRIT, les heures passées à la Biblio...de la P1 à la D4. Merci aussi pour la franche rigolade.:

La bande originelle : Antoine AdP, Alexandre, Tatiana, Pauline G, Pauline D

Le labo photo : Thiziri T . Merci d'avoir insuffler l'inspiration.

La bandes de beauif (<3) : Mich-Mich, Fauvet, Yidir, Marie, Yachar, Maxime, Louis-Charles, Zézon, Alice, Yvan Pitou, Emmanuel, Fialho, Emma, Thizy, Sylvie, Bayb, Tim, Marine Glo, Gaby, Johanna, Lisou

Mes fillots (faluche): Margaux (ma 1ere fille), Alexandra I, Ernest, Julien K, Gautier Gelly, , Antoine Mare, Matthieu Monge, Pierre

Mes parrains (faluche): Laura Commien, Charles Ouazana

Aux montpelliérain découvert par l'intermédiaire de Cyril : YaYa, Quentin, Camille, Lisa, Eva, Marielle.

### **A ma famille Montpelliéraine, le St Elove**

Les 20 enfants de ma colonie de vacances à St Eloi, on ne peut rêver meilleur début d'internat. Ce ne sont pas les locaux qui font le foyer mais les gens qui y sont.

Alors merci Kenzouille, mon Demi-Cerveau, JB (aka Briac), Mot d'Hier, le Biziou, Sof le ouf et Con'pote (DARKElove), Mimi, Toto, Léa, Chloé, Antoine (et son groupe =P), Quentin, Sonia, Asma

Hugues qui les a rejoints plus tard, et Céline l'instagrammeuse (en cours de sevrage) =D

Ps : Merci la cul'oc 1ere et 2<sup>e</sup> édition =D

### **A l'équipe Perpi' et la coloc 4 ¾**

Le plus au Sud possible alors merci à :

Amelie (JE SUIS TA SOEEEUR ?), Jules (que je connais depuis ces belles années à Paris Descartes), Quentin, Paul, Melissa. Merci pour ces beaux améliorés, ces paillottes, ces sessions de wake board (où je participais rarement)

### **A ma moitié et sa famille**

A l'homme avec qui partage ma vie depuis maintenant 2 ans. Cyril, merci de m'avoir supporté pendant la période de rédaction. Merci d'avoir accepté le pari du PACS et de sauter le pas de la vie commune. Je t'aime.

A ma belle-famille, des gens si accueillants, très soutenant. Merci Florence, Eric, Marion, Patrice, Celyann, Mélina, Sébastien, Emilie, Léa et Lilou,

### **A mes collègues et amis pédiatre :**

Le semestre du love : Chloé D (aka Lisa), Pauline PP (aka PPP), Maud Bernier (aka Sista), David Lavilledieu (et sa folie), Damien Spitals (et ces soirées ... et sa folie), Anaïs, Vincent Brodeau (aka Vincent de Clermont), Pauline Bouric

Les rencontres exceptionnelles: Barbara Lormeau, Charline Sintes, Alice Gauthier, Floriane Socchi

### Plus si néo interne:

Aziz, pour avoir été chevalier des SIP (Sancho et pedro), des urgences de Perpi et de la neuroped.

Lison, pour ta cuisine, pour tes apéros et pour ta bienfaisance... tu fais aussi de super bulletin météo rythmologie

Essia pour ton franc parler, tes envies de TEUUUUF !, tes défis « courbe de croissance », les soirées plage, pour le concentré de love

Juliette pour m'avoir aidé à me débrouiller avec mes fonctions exécutives pourries (post WEI), pour avoir été une super co interne

Elaura et ça même si tu es parti prendre une dose de rayon X

Raphaëlle pour aimer Christine and the Q et avoir chanté dessus ensemble ... comme des copains

Aymeric, Marion, Margot

Cécile parce qu'être en dernier et avant dernier de promo nous a glissé dessus « comme l'eau sur les plumes d'un canard »

Caroline (pour les cours de DES avec tes gifs ... haha)

Diane (Dianouuuu !) pour ton franc parler aussi et nous représenter, pour m'engueuler quand j'abuse d' « être désagréable » 😊

L'équipe des urgences pédiatrique été 2020 : Adèle, Alice, Vincent, Quentin L, Just Fab ! et Marina pour notre trouvaille et nos moultes retrouvailles

### **Aux différents chefs de clinique, PH, assistant que j'ai croisé**

Renaud Mesnage, pour cette patiente incroyable que tu as eue pour me voir enfin compléter un dossier (et en entier !), pour ces débats sur la vie et d'autre théorie (que je n'ai jamais vérifier d'ailleurs !), pour l'encadrement, pour avoir joué Homer dans les SIPsons

Odile Pidoux, pour ta gentillesse, ton humour, ta présence

Stéphanie Biscaye aussi pour avoir été une chef de clinique incroyable pour mon 1<sup>er</sup> semestre

Pénélope Thaler et Laurene Gautheyrou pour cette garde de Noël 2017 ensemble, pour votre sympathie, vous mettez à l'aise rapidement un petit interne de 1<sup>er</sup> semestre

Sabine Durand pour son calme en garde et la transmission de celui-ci.

Catherine Tiprez, Frédérique Duquesne, Laura Marty, Fanny Gaillard de Perpignan. Merci pour m'avoir enseigné la pédiatrie générale.

Sarah Dutronc et Morgane Hancart, pour votre écoute et votre envie de nous autonomiser.

Oscar Werner pour les discussions environnementales et économiste, la plancha et nous faire découvrir Kennedy. Un homme très drôle et un ami.

Ryad Chelabi, merci mon ami.

Marie Catherine Renoux pour tes prises en charge, pour être nature/peinture et tes compliments. Ça fait du bien.

Gaël Tourniaire, Maria Cottier, Valérie Duflos, Séverine Ladet et Brigitte Blanc pour ce semestre aux urgences incroyable en été 2020

A l'équipe du CAMSP de Montpellier, dans son ensemble, pour m'avoir aussi bien accueilli. J'espère retravailler avec vous à l'avenir.

A François Rivier et Pierre Meyer pour m'avoir permis de participer au DIU des troubles neurodéveloppementaux et leurs échanges avec moi sur mon projet professionnel.

**Aux Professionnels paramédicaux**, merci d'avoir supporté le chat noir, merci de vos conseils

De néonatalogie (Agnès, Marion, Alexandra et les 90 autres, vous ne m'en voudrez pas)

Des urgences de Perpignan (Gaïane, Krystelle, Simon)

De pédiatrie générale (Loïse, Dodo, Florence, Clarisse, Céline, Christelle, Marine and co.)

D'oncohématologie (Julie, Mathilde, Gaëlle, Coralie, Maëva, Laura, Delphine, Elsa, Audrey, Aurélie)

De cardio pédiatrie (Aurore (the craziest), Camille, Audrey, Debo, Aurélie, Marie, Aimée (et les graines pour le potager =D), Carole (la bonne humeur), Sabine and co.)

Des urgences pédiatriques (Maryann, Perrine, MP, Fanny, Sandrine, Emeline, Emilie, Sylvain, Fanny, Selma, Sandrine, Stéphanie, Mandy, Natasha and co)

Du pool (Christine et Véronique).

**Et bien sûr** merci à ce petit de 7 ans à l'IUH de Necker qui m'a révélé la passion de la pédiatre. Merci à tous les petits patients que j'ai rencontré de l'avoir renforcée.

Si après avoir lu ces remerciements vous vous sentez oubliés/abandonnés, sachez que c'est que vous avez contribué à mon développement et que c'est probablement un oubli involontaire.

**Merci à tous alors**

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	24
<b>I. L'ÉTUDE ONCO CPET</b> .....	25
A. Genèse de la recherche et choix de la population .....	25
B. Déroulement de l'épreuve d'effort cardio respiratoire .....	27
C. Design et objectif principal de l'étude.....	28
D. Autorisation et enregistrement de la recherche .....	29
E. Présentation et publication .....	30
<b>II. ÉLÉMENT DE RATIONALITÉ SCIENTIFIQUE</b> .....	30
A. Prévalence des risques cardiovasculaires en suivi oncologique .....	30
B. Sédentarité, comportement à l'effort et barrières à la participation de l'activité physique des enfants suivis en oncologie .....	31
C. Implication et participation aux comportements protecteurs : la notion de "fenêtre thérapeutique" .....	33
D. Prévalence de l'obésité, lien entre composition physique et syndrome métabolique.....	34
<b>III. VARIABLES ÉTUDIÉES</b> .....	35
A. VO <sub>2</sub> : une mesure objective et faisable chez l'enfant ayant reçu un traitement de chimiothérapie 35	
B. Variables oncologique choisies et étudiées.....	36
1. Type de pathologie .....	36
2. Chimiothérapie, radiothérapie et greffe de moelle osseuse .....	36
3. Durée d'hospitalisation.....	37
<b>IV. RÉSULTATS PRINCIPAUX : ADAPTATION À L'EFFORT DES PATIENTS</b> .....	38
A. Objectif principal : La VO <sub>2max</sub> .....	38
B. Objectif secondaire : pertinence clinique du seuil ventilatoire .....	38
C. Données secondaires : pertinence clinique des facteurs explicatifs.....	39
<b>V. PERSPECTIVES OUVERTES PAR ONCO-CPET</b> .....	39
A. Programme précoce de réhabilitation physique .....	40
B. Épreuve fonctionnelle respiratoire .....	40
C. Facteurs explicatifs associés à la VO <sub>2max</sub> au seuil ventilatoire .....	41
Conclusion .....	41
REFERENCES .....	43
ANNEXES .....	48
Annexe n°1 : Article original (Soumission prévue à la revue Blood Advance).....	48
Annexe n°2 : Figure de l'article original et « Visual abstract » .....	72



Annexe n°3 : Figures et tableaux du corpus .....	84
Annexe n°4 : IRB délivrée pour ONCO CPET .....	95
Annexe n°5 : CLINICAL TRIAL délivrée pour ONCO CPET.....	96
Annexes n°6 : Lettre de soumission à la revue BLOOD ADVANCE.....	101

## **INTRODUCTION**

Les progrès en oncologie pendant le XXe siècle ont été considérables pour le pronostic des cancers infantiles<sup>1</sup>. L'avènement des protocoles de chimiothérapie et la maîtrise de la greffe de cellules souches hématopoïétiques ont permis d'augmenter considérablement la survie chez ses enfants<sup>2</sup>. Cette augmentation de la survie nous questionne sur le devenir de ces patients. La cohorte de survivants de cancer pédiatrique s'agrandit et leurs besoins de mener une vie en bonne santé sont fondamentaux. Une partie de la recherche en oncologie doit alors s'intéresser aux nouveaux défis du XXIe siècle que sont la qualité de vie et la santé globale<sup>3</sup>. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. La santé est ainsi prise en compte dans sa globalité et est associée à la notion de bien-être ». Pour l'enfant, la vie devrait ressembler à jouer avec ses amis, pouvoir aller à l'école, entrer dans les apprentissages, vivre dans son foyer, façonner sa propre vie. Le cancer, comme toutes les maladies chroniques, vient perturber ce schéma de croissance en bien des points. L'entrée dans la maladie se fait par l'annonce du diagnostic qui est en soi un facteur de vulnérabilité psychologique, s'ensuit le traitement et les hospitalisations fréquentes pour des cycles de cure et la gestion des effets secondaires ou complications, l'arrêt de l'école, l'arrêt de la fréquentation des lieux connus par l'enfant, l'arrêt de l'activité physique en groupe ou individuelle. Il a été montré que l'apparition d'une maladie chronique dans cette population, sans rapport avec une rechute oncologique, était un frein à la qualité de vie chez les patients survivants de cancer<sup>4,5</sup>, et il en est de même pour la limitation dans l'activité physique<sup>6</sup>. Pour cette dernière limitation, nous sommes intéressés aux capacités aérobies de l'enfant survivant à des pathologies malignes ou non malignes nécessitant une chimiothérapie (donner exemple) pour faire un état des lieux de leur condition physique. De nombreuses preuves dans la littérature font état de la grande

prévalence de la sédentarité chez ces patients et de leur sensibilité accrue aux facteurs de risque cardiovasculaires. La restriction de leur activité physique semble être liée à une moins bonne perception de leur capacité à l'effort, ce qui impacte fortement leur qualité de vie et leurs fonctions essentielles au développement<sup>7-9</sup>. De plus, il semble que des études s'intéressant à la capacité aérobie maximale à l'effort ( $VO_{2max}$ ) des jeunes adultes survivant à un cancer pédiatrique montrent une différence avec leurs pairs indemnes. Nous avons donc tenté de les objectiver en mesurant la  $VO_{2max}$  de ces patients à un âge pédiatrique pour apporter notre contribution à la littérature scientifique internationale et poser les prérequis scientifiques pour la réhabilitation à l'effort de cette population.

Je propose dans ce travail de thèse de vous présenter et justifier l'intérêt de l'étude que nous avons menée et la proposition d'une prise en charge précoce qui pourrait en découler.

## **I. L'ÉTUDE ONCO CPET**

### **A. Genèse de la recherche et choix de la population**

Notre travail s'inscrit dans ce qui est communément appelé chez les anglo-saxons "supportive care" ou soin de support. L'objectif de l'étude est de faire un état des lieux des conditions physiques des enfants survivants à un cancer, ou à une chimiothérapie pour hémopathie bénigne nécessitant une greffe, par la mesure de la  $VO_{2max}$  lors d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire. Cette composante s'avère être un facteur de risque cardio vasculaire indépendant et impacte également la qualité de vie d'autres enfants porteurs de maladie chronique<sup>10</sup>. La consommation d'oxygène n'est que le reflet de l'endurance d'un organisme à l'effort et non un reflet des performances physiques propres. Il permet l'exploration des voies métaboliques mises en place à l'effort.

De nombreuses études dans le domaine des explorations physiologiques de l'effort étudient des adultes à distance du traitement oncologique. Nous savons que pour certaines maladies chroniques de l'enfant, l'adaptation aérobie à l'effort mesurée par la  $VO_{2max}$  est associée à la qualité de vie. Ceci est bien documenté dans la littérature pour des patients atteints de cardiopathies congénitales pour ne donner qu'un exemple<sup>10-12</sup>. La qualité de vie est une perspective importante à prendre en considération pour les patients durant leur suivi, surtout quand se posent les questions d'autonomie des jeunes adultes. Les actions précoces semblent nécessaires sur la diminution de la capacité aérobie car c'est une condition bien documentée chez les adultes survivant de cancer, elle semble persister dans le temps et montrer une tendance à l'aggravation<sup>13-15</sup>.

La population sélectionnée pour notre étude, est issue de l'hôpital du CHU de Montpellier, centre de compétence régional de traitement du cancer pédiatrique, également centre de greffe hématopoïétique. Notre cohorte est constituée de patients pédiatriques et de jeunes adultes âgés de 6 à 25 ans traités selon les protocoles oncologiques en vigueur. Nous avons sélectionné l'ensemble des patients suivis en oncologie et pour lesquels une épreuve d'effort cardiorespiratoire sur le CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier avait été réalisée.

Cette cohorte, que nous avons définie comme "youth in remission", est constituée d'enfants et jeunes adultes considérés comme en rémission, ayant reçu un traitement de chimiothérapie complet associé ou non à une greffe de moëlle osseuse. Les témoins, quant à eux, étaient des enfants ou jeunes adolescents ayant passé une épreuve d'effort pour l'exploration de symptômes mineurs (palpitation, dyspnée ou douleur thoracique à l'effort). La condition retenue pour la participation à l'étude était d'avoir réalisé lors du suivi oncologique au moins une épreuve d'effort, encadré par des techniciens formés à celle-ci au plateau technique d'explorations physiologiques pédiatriques du CHU Arnaud de Villeneuve (Montpellier).

## **B. Déroulement de l'épreuve d'effort cardio respiratoire**

L'épreuve d'effort est réalisée, pour les cas étudiés, uniquement au CHU Arnaud de Villeneuve. L'épreuve est réalisée sur un vélo ergonomique calibré à la taille du patient. L'épreuve se déroule sur une durée de 8 à 12 minutes, commence par une partie d'échauffement de 3 minutes à une puissance de 20 Watts, se poursuit avec une incrémentation de puissance entre 15 et 30 Watts par paliers d'une minute et se termine par une phase de récupération active de 2 minutes à une puissance de 20 Watt puis une récupération passive de 3 minutes. La mesure des échanges gazeux (O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>) pendant l'inspiration et l'expiration est recueillie par un masque et un appareil de mesure calibré avant chaque épreuve. Une mesure de la spirométrie (étude du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF)) est effectuée avant chaque épreuve pour fournir les données servant de base aux calculs des variables de fonction respiratoire. Il existe 2 appareils d'épreuve d'effort cardio-respiratoire selon l'époque considérée, JLAB (2010 à 2015) COSMED (2015 à 2020).

L'enfant est installé sur le vélo, raccordé via des électrodes à un enregistreur électrocardiographique à 12 dérivation permettant de surveiller l'apparition de troubles du rythme ou de conduction ou pour rechercher des signes d'ischémie à l'effort. Il permet également de mesurer la fréquence cardiaque tout au long de l'examen. Les échanges gazeux à l'effort sont mesurés par masque avec échangeur étalonné avant le test. L'épreuve d'effort cardio respiratoire répond à des critères de maximalité où 1 seul est nécessaire pour l'affirmer parmi : épuisement malgré des encouragements actifs, fréquence cardiaque maximale atteinte (définie par la formule :  $FC = 210 - 0,65 \times \text{âge} \pm 10\%$ ), quotient respiratoire (QR) supérieur à 1,1 ou plateau de VO<sub>2</sub> atteint.

La  $VO_{2max}$  correspond à la quantité maximale d'oxygène utilisée par les muscles à l'effort. Sa valeur est dépendante à la fois du fournisseur en oxygène (poumon et fonction ventilatoire) du transport en  $O_2$  dans l'organisme (médié par l'hémoglobine et débit cardiaque) et l'extraction par le muscle. Une  $VO_{2max}$  pathologique doit amener le clinicien à rechercher un facteur mesurable permettant d'établir la causalité entre la  $VO_2$  et les fonctions d'absorption, distribution ou extraction.

La  $VO_2$  au seuil ventilatoire anaérobie (SV1) correspond au moment de l'exercice où la circulation sanguine ne parvient pas à délivrer suffisamment d'oxygène pour le travail musculaire et le métabolisme anaérobie supplée à l'augmentation d'ATP. Ainsi, les lactates fabriqués sont tamponnés par les bicarbonates dans le sang. Ces bicarbonates sont convertis en eau et en  $CO_2$  qui vont s'ajouter au  $CO_2$  de la respiration pour maintenir le pH sanguin. Ceci entraîne une augmentation non linéaire de la courbe  $VCO_2$  par rapport à la  $VO_2$ . Chez le sujet normal, le SV1 apparaît entre 60 et 70 % de la  $VO_2$  max. Le seuil ventilatoire est parfois difficile à déterminer. La méthode la plus classique est la méthode graphique visuelle (Beaver's method) basée sur l'évaluation des courbes de ventilation (VE), de volume d' $O_2$  ( $VO_2$ ), de volume de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) ou des équivalents respiratoires. Dans notre étude, tous les seuils ont été lus par la même personne pour harmoniser l'évaluation. Le SV1 est également fortement corrélé à la  $VO_{2max}$ <sup>11</sup>.

### **C. Design et objectif principal de l'étude**

L'objectif que nous avons poursuivi est de faire un ajout à la littérature scientifique pré existante sur l'étude de la réponse métabolique à l'effort d'une cohorte française d'âge pédiatrique avec un effectif plus important. Au total, nous avons collecté les données de 77 survivants ayant complété une épreuve d'effort pour les comparer à 400 contrôles sains de la base de données de

l'exploration physiologique pédiatrique. Cette étude est observationnelle, transversale, et contrôlée avec un appariement entre malades et contrôles pour l'âge et le sexe en cluster et ajusté sur l'IMC pouvant influencer l'épreuve d'effort.

Le critère de jugement principal défini dans le cadre de cette étude est la mesure de la consommation d'oxygène au maximum de l'effort, défini par la variable  $VO_{2max}$  prenant en compte le calcul de la différence entre la quantité de dioxygène entre inspiration et expiration du sujet à travers le calculateur gazométrique étalonné. L'objectif principal de l'étude est de mesurer l'aptitude aérobie ( $VO_{2max}$ ) des patients d'une cohorte oncologique et de la comparer à un groupe contrôle. Les objectifs secondaires définis dans le cadre de l'étude était de comparer le SV1 entre les malades et les contrôles, et de définir les déterminants de ces 2 paramètres ( $VO_{2max}$  et SV1) dans la population malade.

Nous nous devons de définir des seuils de signification pour la nature pathologique de ces deux données. La définition d'une  $VO_{2max}$  ou d'un SV1 pathologique a été définie par rapport à une valeur maximale théorique, dite norme pédiatrique de Cooper, respectivement  $VO_{2max}$  mesuré/ $VO_{2max}$  théorique <80% et SV1 mesuré/ $VO_{2max}$  Théorique <55%.

#### **D. Autorisation et enregistrement de la recherche**

Notre étude a été approuvée par le comité local d'éthique (IRB - international review board, Annexes n°4 IRB). La rédaction de la demande comprenait l'objectif précis de la démarche scientifique, un rationnel bibliographique basé sur des études antérieures. La partie bibliographique fut essentielle pour faire état des connaissances actuelles. L'utilisation des données médicales à visée de recherche a dû faire l'objet d'une commission pour définir le cadre. Avant publication, notre étude a été enregistrée dans la base de données internationale

CLINICAL TRIAL.gov (Annexe N°5 : Clinical Trial) qui référence les productions scientifiques.

Le recueil des données a été effectué sur les dossier médicaux des patients, sur des variables définies par différentes réunions scientifiques (au nombre de 4) en coordination avec l'équipe d'oncohématologie pédiatrique du CHU. Cette coopération s'est avérée essentielle pour les décisions relatives aux traitements et filtrage des données complexes lié aux traitements de ces patients.

### **E. Présentation et publication**

Ce travail a fait l'objet d'une presentation au Congrès National de la Société Française de pédiatrie qui s'est déroulé du 19 au 21 mai 2021 pour une communication orale et une séance de question. Une demande de soumission pour publication s'est faite dans la revue **BLOOD ADVANCE (Impact factor : 4,6)**.

## **II. ÉLÉMENT DE RATIONALITÉ SCIENTIFIQUE**

### **A. Prévalence des risques cardiovasculaires en suivi oncologique**

Le rationnel de cette étude se justifie par la nature importante du retentissement des facteurs liés à la condition physique, des risques cardiovasculaires et comportementaux. L'interaction et l'interdépendance entre ces facteurs de risque et leurs impacts sur des fonctions même éloignées des pures performances physiques, notamment cognitives, est à évaluer. Il est important de signaler que cette population de patients est particulièrement sujette à développer des maladies cardiovasculaires ou une maladie chronique à l'âge adulte (Annexes, Tab.4). De nos jours, on considère une prévalence cumulée de 60% de maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaire (par exemple : Dysfonction cardiaque, RR 15) chez des jeunes adultes



survivants de cancer à 30 ans du diagnostic de leur maladie princeps, ce qui constitue un âge relativement jeune pour ces survivants. (Annexes n°3, Fig.4)<sup>16</sup>

Ces maladies sont induites par l'installation, la persistance de facteurs de risques cardiovasculaires parmi lesquels, on retrouve la prédominance du syndrome métabolique comme facteur de risque cardiovasculaire majeur. De plus, on notera que les patients ayant reçus une allogreffe de moelle osseuse dans le traitement oncologique sont encore plus sensibles à l'apparition de ces facteurs de risque cardio-vasculaires<sup>17,18</sup>.

Dans l'étude de Kodama et al.<sup>19</sup>, la conclusion des auteurs est l'individualisation de la  $VO_{2max}$  comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Leur analyse permet de mettre en évidence qu'une augmentation de 3,5 ml/kg/min sur la  $VO_{2max}$  basal (= 1 MET) permet de diminuer le risque de développer une maladie cardio vasculaire ou mortalité de toute causes à distance de 13%. Cette découverte d'une  $VO_2$  plus basse comme facteur de risque indépendant de mortalité cardio-vasculaire, paramètre objectif et mesurable, permet d'entrevoir un axe de motivation dans la prévention des facteurs de risques cardiovasculaires modifiables. De plus, cette étude permet de comparer la morbi-mortalité cardiovasculaire ou toute cause par niveau de capacité aérobie (haute, modérée et faible) (Annexe n°3, Fig.5 et 6)

Cette diminution de la  $VO_{2max}$  a pu être mise en évidence chez les adultes survivants de cancer pédiatrique<sup>20-22</sup> et dans certaines études pédiatriques<sup>23</sup>.

## **B. Sédentarité, comportement à l'effort et barrières à la participation de l'activité physique des enfants suivis en oncologie**

De nombreuses études comportementales sur les enfants suivis en oncologie pédiatrique font état, chez les survivants de cancer, de barrières à la mise en place d'une activité physique régulière. L'OMS recommande une activité physique régulière d'une durée d'au minimum 60

minutes par jour d'intensité modérée chez les enfants et jeunes gens âgés de 5 à 17 ans (comme des pratiques d'endurance) avec incorporation d'activité soutenue d'environ 3 fois par semaine, pour avoir un bénéfice sur le plan de la santé. Pour l'adulte, ces recommandations sont applicables avec un temps alloué aux activités physique supérieur de 150 minutes en total, fractionnable avec des périodes de 10 minutes d'endurance et des plages de temps d'activité soutenue. Il est considéré à l'âge adulte qu'une activité physique égale ou supérieure à 300 minutes par semaine apporte un bénéfice à la santé.

A l'âge pédiatrique, on peut déjà constater l'apparition de cette sédentarité avec une tendance à la restriction de participation dans les cours d'éducation physique et sportive<sup>24,25</sup>. A l'âge adulte, il a été montré qu'une population homogène de survivants de cancer pédiatrique n'atteignait pas ces objectifs en termes de participation à une activité physique. Cette limitation dans l'activité physique a pu également être montrée (comparativement à une population contrôle de même âge) dans plusieurs études faisant partie d'une méta analyse de Antwi et al.<sup>26</sup>. Cette activité physique a pu être mesurée dans des conditions expérimentales avec actimètre mais aussi par des auto-questionnaires sur la participation.

Cette notion pourrait être intéressante pour compléter l'apport de notre approche pour l'étude des fonctions aérobies d'autant plus qu'une étude très récente, de d'Ivar Fosslund et al. (2020), fait un lien entre  $VO_{2max}$  abaissé et diminution de la participation aux activités physiques<sup>27</sup> et qu'un effet protecteur sur les fonctions aérobiques ( $VO_{2max}$ ) de l'activité physique a été démontré par la cohorte norvégienne HUNT en 2011<sup>28</sup>. (Annexe n°3, Fig 7-9)

Chez les malades survivants à une chimiothérapie, cette limitation du niveau d'activité serait à l'origine de leur perception d'une moins bonne santé physique et mentale. Les principaux facteurs limitants mis en lumière sont la perception de l'effort, l'exposition aux écrans (qui a une composante générationnelle), la fatigue ressentie<sup>29,30</sup>.

Dans l'étude de Hoffman et al.<sup>31</sup>, la moyenne de temps passée à la réalisation d'activité physique était de 89 minutes (Annexe n°3, Tab 5) et certaines constantes sont individualisables :

- **La réduction de performance physique avec un impact significatif sur** les fonctions d'endurance chez les survivants dans cette population par rapport à des contrôles de même âge, IMC et sexe. Les fonctions de performance lié à la force semblent, quant à elle, préservée<sup>32</sup>. (Annexe n°3, Fig 10.)
- **Une diminution établie de la participation à des activités physiques** et demeurant en dessous de ce qui est attendu par les recommandation de l'OMS <sup>26</sup>. (Annexe n°3, Tableau. 5 et Fig 9.)

L'importance d'un recueil de données sur l'activité physique et intégrer la perception à l'effort des jeunes survivants sont également déterminants dans l'établissement d'un projet de soin centré sur une réhabilitation. On peut imaginer des consultations conjointes entre cardiologues et oncologues permettant l'évaluation de ces composantes, ou même l'intervention d'un bilan par un enseignant en activité physique adapté pour déterminer les besoins spécifiques de ces enfants.

Ces observations suggèrent que la VO<sub>2</sub> serait un facteur de risque et un acteur à part entière du cercle vicieux du déconditionnement et à la restriction de participation dans une activité physique recommandée dans cette population. Le réinvestissement de ces enfants survivants de manière précoce semble alors un impératif pour l'amélioration de la qualité de vie de ces futurs adultes.

### **C. Implication et participation aux comportements protecteurs : la notion de “fenêtre thérapeutique”**

Il est important de situer plusieurs périodes dans le développement de ces enfants à partir du moment où ils ont complété un traitement oncologique. L'implication des jeunes adolescents dans l'engagement vers un style de vie conférant une protection est indépendante de leur perception de leur état de santé, de leur vulnérabilité et du niveau du contrôle présumé sur sa santé. En revanche, cet état d'esprit est soumis à la notion de "fenêtre d'action". L'âge et le délai post traitement semble jouer un rôle majeur sur cette dynamique de prise de contrôle sur la santé<sup>33</sup>. Lorsque l'on regarde sur le plan de l'activité physique, qui fait partie des comportements protecteurs, surtout vis à vis des maladies cardiovasculaires, cette fenêtre s'applique également. L'implication dans les activités physiques semble plus élevée en termes de quantité (malgré le peu d'information apporté par les études sur la nature de l'activité) à l'adolescence qu'à l'âge adulte.

#### **D. Prévalence de l'obésité, lien entre composition physique et syndrome métabolique**

De profondes modifications dans la composition du corps se font chez l'enfant lors du traitement. L'obésité est la cible idéale pour les facteurs de risques cardio-vasculaires par son caractère modifiable. Effectivement, chez l'enfant ayant reçu une chimiothérapie, des changements dans la répartition des compartiments de la masse sont observés. La tendance de ces enfants est à une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre avec un rôle majeur des traitements dans cette modification. Ces deux composantes jouent un rôle dans l'altération de la capacité aérobie car elles sont respectivement corrélées négativement et positivement à la VO<sub>2</sub>. Nous reviendrons ci-après sur l'effet physiopathologique sur les performances des adultes lors des activités physiques. D'autre part, certaines études tendent à montrer que l'apparition d'un syndrome métabolique fait encourir un sur-risque aux survivants sur le plan cardiovasculaire<sup>34</sup>. Ce facteur de risque, également modifiable et accessible à des

mesures diététiques, fait partie des cibles d'action pour un dépistage précoce et une prise en charge par une activité physique recommandée et adaptée.

En pratique, l'indice de masse corporelle élevé (obésité ou surpoids) avait déjà une corrélation négative avec les tests d'endurance classique (test de marche 6 minutes)<sup>26</sup> (Annexe n°3, Fig.11) et notre étude a pu montrer son association à la  $VO_{2max}$  dans les survivants de notre cohorte.

### **III. VARIABLES ÉTUDIÉES**

#### **A. $VO_2$ : une mesure objective et faisable chez l'enfant ayant reçu un traitement de chimiothérapie**

La mesure de la  $VO_2$  est déjà documentée chez les patients survivants de cancer aussi bien adulte que pédiatrique. En revanche, le caractère innovant de cette étude réside en l'ampleur de notre effectif, une distance assez proche de la fin de traitement (permettant une intervention précoce), la mesure directe de la  $VO_{2max}$  et l'absence de scission selon des critères cliniques spécifiques liés à une pathologie cardiovasculaire ou respiratoire significative.

La  $VO_2$  a longtemps été évaluée de façon approximative par l'extrapolation d'un test de marche de 6 minutes. Une différence entre la  $VO_2$  calculée et la  $VO_2$  réelle est un risque pris par les auteurs des études l'utilisant. Le biais de ces études peut amener à conclure à l'absence de différence entre une population contrôle et une population témoin. Nous avons vu que la  $VO_2$  n'est pas indépendante de la composition corporelle, de l'activité physique et des pathologies cardiovasculaires ou respiratoires de l'individu. Mesurer la  $VO_2$  chez ces enfants est faisable<sup>35</sup>, dès lors qu'ils sont capables de pédaler. Aucun effet indésirable grave n'est à relever pour notre cohorte.

La perspective est alors claire. Le dépistage précoce des capacités aérobies permettrait-il d'entrevoir des interventions précoces de réhabilitation ? Cette réhabilitation permettrait-elle de

réinvestir l'enfant dans la participation aux activités physiques ? Augmenterait-il sa capacité aérobie par le réentraînement et in fine diminuerait l'incidence des maladies chroniques de cause cardiovasculaire à un âge relativement jeune ? Ces questions restent ouvertes.

## **B. Variables oncologique choisies et étudiées**

### **1. Type de pathologie**

Le choix des pathologies étudiées se veut large pour compléter les études déjà publiées. Malheureusement, pour des questions de prévalence, le cancer pédiatrique est une maladie rare dont la majorité des diagnostics restent la leucémie aiguë lymphoblastique. On peut noter que les lymphomes arrivent en deuxième position car l'échantillon choisi comprend également des adolescents et des jeunes adultes. Néanmoins, nous étions conscients qu'un recueil exhaustif de la population pédiatrique de survivants de cancer, à un stade précoce post traitement n'est pas forcément réalisable. Premièrement, du fait de l'âge des patients au diagnostic pour certaines pathologies qui sont plus fréquentes dans la petite enfance. En effet, l'épreuve d'effort est conçue pour des enfants aux alentours de 6 ans, ce qui explique la répartition en âge de notre population. En outre, les cliniciens ont la tendance de n'indiquer l'épreuve d'effort qu'en présence d'un point d'appel à l'effort, si tant est qu'il est recherché en consultation de suivi ou spontanément exprimé par les enfants ou la famille. Ce deuxième aspect est sous tendu par l'absence d'indication plus que par la contre-indication à réaliser une épreuve d'effort chez ces enfants. Notre travail par ses données de faisabilité permettra peut-être dans un futur proche de proposer un protocole local de surveillance post traitement incluant au moins une épreuve d'effort pour ces enfants.

### **2. Chimiothérapie, radiothérapie et greffe de moelle osseuse**

Nous avons volontairement choisi certains traitements, en collaboration scientifique avec l'équipe d'oncologie pédiatrique du CHU d'Arnaud de Villeneuve, pouvant impacter les fonctions nécessaires à l'effort et aux activités physiques. La corticothérapie nous a paru un bon candidat pour les modifications qu'il entraîne dans le changement de la composition du corps en inversant le rapport masse maigre et masse grasse, participant à l'utilisation des réserves protéique musculaire en situation d'état nutritionnel précaire et son impact sur la croissance. Une prise de poids clinique s'observe lors des phases de traitement par corticothérapie à haute dose cumulé <sup>36</sup>. Nous avons également choisi les anthracyclines, auxquelles nous avons apparenté la mitoxantrone, connue pour altérer à long ou moyen terme la fonction cardiaque, vasculaire et musculaire<sup>37-39</sup>. Nous avons également souhaité une analyse en ce qui concerne la succession de régime après rechute ou progression de la maladie.

L'association de la thérapie cellulaire et surtout la greffe de moelle osseuse constitue une piste d'analyse tant cette population est sujette au développement de risques cardiovasculaires à l'âge adulte <sup>40</sup>. Nous avons considéré également, au même titre que les chimiothérapies conventionnelles, l'évaluation de l'impact d'allogreffes successives.

L'association à une irradiation thérapeutique a été considérée, sans pour autant avoir de notion de la dose de rayonnement reçue par le patient.

### **3. Durée d'hospitalisation**

L'alitement prolongé est considéré comme un facteur impactant l'autonomie et corrélé positivement à la diminution de la masse maigre et l'augmentation de la masse grasse. La durée d'hospitalisation constitue un modèle de sédentarité imposé à l'individu. Cette sédentarité est connue pour diminuer la masse musculaire, surtout des fibres permettant le travail aérobie. En

revanche, par raison statistique, son association avec la lourdeur des traitements reçus par le patient constituait un biais d'analyse notamment avec la greffe de moëlle osseuse.

#### **IV. RÉSULTATS PRINCIPAUX : ADAPTATION À L'EFFORT DES PATIENTS**

##### **A. Objectif principal : La $VO_{2max}$**

Notre étude a pu corroborer la littérature existante sur ce sujet. L'aptitude aérobie des survivants de notre cohorte est plus basse qu'une population de contrôle de même âge, sexe et ajusté sur l'indice de masse corporelle. La proportion de  $VO_{2max}$  inférieure au seuil fixé de 80% de la valeur théorique pour l'âge et le sexe était, de façon inattendue, très au-dessus de celle observée chez d'autre malade chronique, notamment pour des cohortes de patients porteurs de cardiopathie congénitale opérée. Pour rappel, cette valeur de  $VO_2$  est dépendante de l'activité physique en terme qualitatif. Malheureusement, par manque de recueil sur cette activité physique, nous n'avons pas pu affiner les clusters. Malgré cela, la corrélation de nos résultats avec les données de la littérature scientifique permet de valider l'intérêt d'une étude sur des programmes de réhabilitation chez ces patients.

##### **B. Objectif secondaire : pertinence clinique du seuil ventilatoire**

Les résultats sur la  $VO_2$  au seuil ventilatoire ont conforté nos attentes et a permis de porter pour plus d'un tiers de notre population au diagnostic de déconditionnement musculaire ( $VO_2$  au seuil ventilatoire < 55% de la  $VO_2$  max théorique attendu).

Cette altération semblait secondaire à un déconditionnement musculaire (SV1 abaissée, puissance maximale abaissée) et non secondaire à un problème respiratoire (fréquence respiratoire similaire, volume courant maximal, pression partielle de  $CO_2$  de fin d'expiration, réserve respiratoire) ou à un problème cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche



normal, fréquence cardiaque maximale similaire et légère différence dans le pouls d'oxygène). Les paramètres sous-maximaux allaient dans ce sens avec une très petite différence pour la pente VE / VCO<sub>2</sub> (qui est sensible aux troubles de la ventilation pulmonaire ou aux problèmes de perfusion pulmonaire) et une différence significative pour l'« oxygen uptake efficiency slope » (OUES ou fonction approchant l'extraction tissulaire d'O<sub>2</sub>) (qui est très fortement corrélée avec VO<sub>2</sub>max). Le seuil ventilatoire semble constituer un paramètre clinique puissant pour la prescription d'activité physique adaptée et d'affiner les objectifs d'une réhabilitation physique. Le renforcement musculaire de ces patients semble être un objectif de travail. Dans la littérature, aucune référence bibliographique n'explore le seuil ventilatoire chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une greffe de moëlle. En revanche, l'effet d'une prise en charge chez des enfants, tout venant, sur ce paramètre est rapporté dans la littérature <sup>41</sup>. Sa corrélation à la VO<sub>2</sub> pourrait expliquer à lui seul la variation de la VO<sub>2</sub>max.

### **C. Données secondaires : pertinence clinique des facteurs explicatifs**

Le processus de la recherche nous a amené à rechercher des facteurs explicatifs de la diminution de la VO<sub>2</sub>max chez les patients de notre cohorte. Un modèle statistique univarié et multivarié nous a permis de faire ressortir que l'âge, le genre féminin, l'augmentation de l'indice de masse corporelle, le fait d'avoir reçu une radiothérapie et/ou une greffe de moëlle soient des déterminants cliniques de la diminution des capacités d'adaptation à l'effort. Il est important de noter que la plupart de ces déterminants restent non modifiables mais semblent être des facteurs pouvant orienter le dépistage des fonction aérobiques. L'IMC reste la cible principale de réduction du risque cardio vasculaire

## **V. PERSPECTIVES OUVERTES PAR ONCO-CPET**

## **A. Programme précoce de réhabilitation physique**

L'importance majeure et la conséquence des données apportées par l'étude menée sur notre population de patients survivant à un cancer permettent d'ajouter une justification scientifique à l'élaboration d'un projet de réhabilitation pédiatrique pour ces enfants. L'intuition du clinicien étayée par la réalisation d'une exploration de l'effort permet de penser, conceptualiser d'autres études sur l'évaluation d'un programme de réhabilitation pour leur population. Dans la littérature actuelle, des études ont prouvé le bénéfice de cette forme de réhabilitation et notamment de programmes à domicile pour ces patients dont la fragilité infectieuse ne permet pas de programme en collectivité. Les habitudes des services d'oncologie, de faire appel à des enseignants en activité physique adaptée en milieu hospitalier, ouvre également la voie pour la mise en place de ce type de programme. Des études solides et notamment randomisées pour évaluer la mise en place d'activité physique adaptée pour ces enfants pourrait permettre des avancées importantes en pratique clinique pour les soins de support en oncologie : savoir prescrire une activité adaptée, connaître leurs indications dans la cohorte de chaque oncologue, savoir en évaluer l'efficacité comme chaque traitement mis en place. Le projet QUALI REHAB ONCO est en cours de déploiement pour une étude multicentrique française de l'effet de la réhabilitation à domicile pour ces patients.

## **B. Épreuve fonctionnelle respiratoire**

Faisant partie des données secondaires, les données obtenues par la courbe débit volume réalisé par les enfants avant la réalisation de l'épreuve d'effort maximale a été informative. Nous avons pu constater l'amputation harmonieuse des volumes pulmonaires chez l'enfant survivant de cancer sur le VEMS et la CVF sans différence sur le rapport de VEMS/CVF. Cette tendance parmi les survivants laisse à penser une prévalence plus importante des troubles ventilatoires

restrictifs. Ces informations sont concordantes avec la littérature scientifique. Les pistes de recherche seraient d'évaluer la capacité pulmonaire totale (CPT) comme moyen de diagnostic précoce de trouble ventilatoire, et l'évaluation du lien entre CPT et caractéristique du traitement oncologique. Nous n'avons pas mesuré la CPT dans notre étude ce qui aurait nécessité une étude des volumes pulmonaires en pléthysmographie. Elle pourrait faire l'objet d'une future investigation scientifique.

### **C. Facteurs explicatifs associés à la VO<sub>2</sub>max au seuil ventilatoire**

Malgré le degré de significativité de certaines variables étudiées, il est important de reconnaître que l'étude ONCO CPET n'a pas permis de conclure sur des variables très spécifiques au traitement. L'étendu de notre cohorte ne le permettait pas. D'autres études sont nécessaires avec un plus grand effectif pour explorer l'effet des chimiothérapies et de la radiothérapie. Néanmoins nous avons pu déjà individualiser une sous population plus sensible au déconditionnement, les greffés et les patients ayant eu une radiothérapie, ce qui nous permet d'indiquer l'épreuve d'effort dans un dépistage systématique des fonctions cardio-vasculaires pour ces patients.

### **Conclusion**

Notre étude ONCO CPET est partie d'un rationnel scientifique. Celui, dans l'expression de la littérature, d'une tendance aux jeunes adultes survivant à une chimiothérapie ou à une greffe a expérimenté une moindre qualité de vie par la confrontation aux limitations liées à l'installation des maladies chroniques et l'impact de la sédentarité sur leur niveau d'activité physique. La prévalence du déconditionnement musculaire suspecté dans la littérature nous a permis d'établir un schéma expérimental pour tendre à la démontrer. Nos découvertes sur une cohorte, comportant une part non négligeable de patients d'âge pédiatrique, d'une diminution des

capacités aérobies maximales et sous maximales nous a permis de réfléchir à la prochaine étape. Cette prochaine investigation devra évaluer la mise en place d'un programme de réhabilitation se basant sur la qualité de vie.

## REFERENCES

1. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1541–1552 (2015).
2. Kazak, A. E. *et al.* A revision of the intensity of treatment rating scale: Classifying the intensity of pediatric cancer treatment: Intensity of Treatment Rating Scale. *Pediatr. Blood Cancer* **59**, 96–99 (2012).
3. Smith, M. A. *et al.* Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2625–2634 (2010).
4. Rueegg, C. S. *et al.* Health-related quality of life in survivors of childhood cancer: the role of chronic health problems. *J. Cancer Surviv.* **7**, 511–522 (2013).
5. Kanellopoulos, A., Hamre, H. M., Dahl, A. A., Fosså, S. D. & Ruud, E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma: QoL After Childhood ALL and Lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer* **60**, 849–855 (2013).
6. Hartman, A. *et al.* Health-related fitness in very long-term survivors of childhood cancer: A cross-sectional study. *Pediatr. Blood Cancer* **65**, e26907 (2018).
7. Nayiager, T., Anderson, L., Cranston, A., Athale, U. & Barr, R. D. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *Qual. Life Res.* **26**, 1371–1377 (2017).
8. Phillips, N. S. *et al.* Physical fitness and neurocognitive outcomes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime cohort. *Cancer* **126**, 640–648 (2020).

9. Gendron, É. *et al.* The effect of cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **37**, 582–598 (2020).
10. Amedro, P. *et al.* Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. *Int. J. Cardiol.* **9** (2016).
11. Amedro, P. *et al.* Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart* **104**, 1026–1036 (2018).
12. Abassi, H. *et al.* Health-related quality of life in children with congenital heart disease aged 5 to 7 years: a multicentre controlled cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes* **18**, 366 (2020).
13. Miller, A. M. *et al.* Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: An analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr. Blood Cancer* **60**, 663–668 (2013).
14. Berkman, A. M. & Lakoski, S. G. Treatment, Behavioral, and Psychosocial Components of Cardiovascular Disease Risk Among Survivors of Childhood and Young Adult Cancer. *J. Am. Heart Assoc.* **4**, (2015).
15. Lemay, V. *et al.* Physical Activity and Sedentary Behaviors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **42**, 53–60 (2020).
16. Oeffinger, K. C., Kawashima, T., Friedman, D. L., Kadan-Lottick, N. S. & Robison, L. L. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* **11** (2006).
17. Armenian, S. H. *et al.* Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* **120**, 4505–4512 (2012).

18. Armenian, S. H. *et al.* Cardiovascular Function in Long-Term Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **23**, 700–705 (2017).
19. Kodama, S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis. *JAMA* **301**, 2024 (2009).
20. Schmid, D. & Leitzmann, M. F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* **26**, 272–278 (2015).
21. van Brussel, M., Takken, T., Lucia, A., van der Net, J. & Helders, P. J. M. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* **19**, 13–17 (2005).
22. Järvelä, L. S. *et al.* Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J. Cancer Surviv.* **4**, 339–345 (2010).
23. Yildiz Kabak, V., Calders, P., Duger, T., Mohammed, J. & van Breda, E. Short and long-term impairments of cardiopulmonary fitness level in previous childhood cancer cases: a systematic review. *Support. Care Cancer* **27**, 69–86 (2019).
24. Alias, H., Mohd Nazi, N. A. & Lau Sie Chong, D. Participation in Physical Activity and Physical Education in School Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Intensive Chemotherapy. *Front. Pediatr.* **7**, 73 (2019).
25. Trudeau, F., Laurencelle, L. & Shephard, R. J. Is Fitness Level in Childhood Associated with Physical Activity Level as an Adult? *Pediatr. Exerc. Sci.* **21**, 329–338 (2009).
26. Antwi, G. O., Jayawardene, W., Lohrmann, D. K. & Mueller, E. L. Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: a meta-analysis of observational studies. *Support. Care Cancer* **27**, 3183–3194 (2019).

27. Moa, I. F., Berntsen, S. & Lagestad, P. Cardiorespiratory Fitness Is Associated With Drop Out From Sport in Norwegian Adolescents. A Longitudinal Study. *Front. Public Health* **8**, 502307 (2020).
28. Aspenes, S. T., Nauman, J., Nilsen, T. I. L., Vatten, L. J. & Wisløff, U. Physical Activity as a Long-Term Predictor of Peak Oxygen Uptake: The HUNT Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **43**, 1675–1679 (2011).
29. Mizrahi, D. *et al.* How physically active do Australian and New Zealander childhood cancer survivors perceive themselves? A report from the ANZCHOG survivorship study. *Complement. Ther. Med.* **44**, 196–203 (2019).
30. Arroyave, W. D. *et al.* Childhood Cancer Survivors' Perceived Barriers to Improving Exercise and Dietary Behaviors. *Oncol. Nurs. Forum* **35**, 121–130 (2008).
31. Hoffman, M. C. *et al.* Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2799–2805 (2013).
32. Braam, K. I. *et al.* Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Support. Care Cancer* **24**, 2259–2268 (2016).
33. Tyc, V. L., Hadley, W. & Crockett, G. Prediction of health behaviors in pediatric cancer survivors. *Med. Pediatr. Oncol.* **37**, 42–46 (2001).
34. Nottage, K. A. *et al.* Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br. J. Haematol.* **165**, 364–374 (2014).
35. Kim, S., Song, I.-C. & Jee, S. Cardiopulmonary Exercise Test in Leukemia Patients After Chemotherapy: A Feasibility Study. *Ann. Rehabil. Med.* **41**, 456 (2017).



36. Fuemmeler, B. F. *et al.* Diet, Physical Activity, and Body Composition Changes During the First Year of Treatment for Childhood Acute Leukemia and Lymphoma: *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **35**, 437–443 (2013).
37. Gousspillou, G. *et al.* Anthracycline-containing chemotherapy causes long-term impairment of mitochondrial respiration and increased reactive oxygen species release in skeletal muscle. *Sci. Rep.* **5**, 8717 (2015).
38. Trachtenberg, B. H. *et al.* Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr. Cardiol.* **32**, 342–353 (2011).
39. Chow, A. Y., Chin, C., Dahl, G. & Rosenthal, D. N. Anthracyclines Cause Endothelial Injury in Pediatric Cancer Patients: A Pilot Study. *J. Clin. Oncol.* **24**, 925–928 (2006).
40. Slater, M. E. *et al.* Physical Activity, Fitness, and Cardiometabolic Risk Factors in Adult Survivors of Childhood Cancer with a History of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 1278–1283 (2015).
41. Mahon, A. D. & Vaccaro, P. Ventilatory threshold and VO<sub>2</sub>max changes in children following endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **21**, 425–431 (1989).

## ANNEXES

### **Annexe n°1 : Article original (en cours de correction et soumission prévue à la revue Blood Advance)**

**Title:** Aerobic physical fitness in youth treated by chemotherapy for cancer or non-malignant haematological disease.

Short Title: ONCO-CPET study

Arthur Gavotto, MD<sup>a,c,\*</sup>; Vincent Dubard<sup>a,\*</sup>; Helena Huguet, MSc<sup>b</sup>; Marie-Christine Picot, MD, PhD<sup>b</sup>; Hamouda Abassi, PhD<sup>a</sup>; Sophie Guillaumont, MD<sup>a,d</sup>; Gregoire De La Villeon, MD<sup>a,d</sup>; Stephanie Haouy, MD<sup>e</sup>; Nicolas Sirvent, MD, PhD<sup>e</sup>; Anne Sirvent, MD<sup>e</sup>; Alexandre Theron, MD<sup>e</sup>; Anne Requirand<sup>a</sup>; Stefan Matecki, MD, PhD<sup>a,c</sup>; Pascal Amedro, MD, PhD<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C Regional Reference Centre, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

<sup>b</sup>Epidemiology and Clinical Research Department, Clinical Investigation Centre, INSERM-CIC 1411, University of Montpellier, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

<sup>c</sup>PhyMedExp, CNRS, INSERM, University of Montpellier, Montpellier France

<sup>d</sup>Paediatric Cardiology and Rehabilitation Centre, Saint-Pierre Institute, Palavas-Les-Flots, France

<sup>e</sup>Paediatric Oncology Department, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

<sup>\*</sup>Both authors contributed equally to this study.

Title : 109 (<120)

Text word count: 3800 (<4000)

Abstract word count: 250 (<250)

Number of figures: 2 (<7)

Number of tables: 3

Number of references: 71 (<100)

**Key points:**

- Aerobic physical fitness in young childhood cancer survivors is 5 times more impaired than in healthy subjects.
- This impairment was secondary to muscular deconditioning and could be supported by rehabilitation programs.

**Abstract**

**Background**

Youths treated for oncologic or non-malignant disease by chemotherapy and/or allogeneic stem cell transplantation (HSCT) are known to be susceptible to cardiovascular risks. Maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) is an independent cardiovascular risk factor and simply assessable.

**Objectives**

We aimed to compare aerobic physical fitness of youth in remission with that of healthy controls. We also intended to identify clinical determinants associated with  $VO_{2max}$  in this population.

## **Method**

In this controlled cross-sectional study, two groups were identified from 2010 to 2020: youth in remission group (patients treated for cancer or non-malignant haematological disease requiring chemotherapy), and controls (healthy subjects). Both groups underwent a cardiopulmonary exercise test (CPET).

## **Results**

A total of 477 subjects aged 6 to 25 years were included (77 youths in remission) with a mean delay between end of treatment and CPET of  $2.9 \pm 2.3$  years in the youth in remission group. In this group, the mean  $VO_{2max}$  was significantly lower ( $37.3 \pm 7.6$  mL/Kg/min) than in the control group with a magnitude of the difference of 6 mL/kg/min ( $P < 0.01$ ). The  $VO_{2max}$  was 5.4 times lower in the youth in remission group. This impairment was secondary to muscular deconditioning and not to a respiratory or heart problem. A lower  $VO_{2max}$  was associated with female gender, higher BMI, radiotherapy and HSCT.

## **Conclusion**

Impaired aerobic physical fitness has been shown high prevalent in the group youth in remission. This impairment was secondary to muscular deconditioning. The early screening of aerobic physical fitness could improve supportive care in addressing these patients to rehabilitation programs.

## **Visual Abstract (Annexe n°2, Fig 3)**

## Introduction

Cancer affects around 1 in 4000 children and is the leading cause of death in children over one year of age, with 6000 deaths per year in Europe (data from International Agency for Research on Cancer). However, thanks to the dissemination of multimodal therapeutic strategies to paediatric oncology, the 5-year remission rates currently exceed 85%<sup>1</sup>. As a result, it is nowadays more about “living rather than surviving” after childhood cancer. Therefore, improving quality of life after childhood cancer must now take into account, from paediatric age, the reduction in morbidity. Indeed, childhood cancer survivors remain at high risk for obesity,<sup>2,34</sup> diabetes mellitus<sup>5</sup>, and cardiovascular disease as adults<sup>6-8</sup>. Furthermore, some anticancer therapies are cardiotoxic, such as radiotherapy or chemotherapy using anthracyclines, resulting in a 5% incidence of heart failure related to dilated or restrictive cardiomyopathy in adulthood<sup>9-12</sup>. Young patients with non-malignant haematological disease requiring an HSCT are also concerned by these cardiovascular complications. Overall, the mortality from cardiovascular disease in adults after childhood cancer would be seven times higher than that of the general population<sup>13</sup>. Nevertheless, early predictors of cardiovascular morbidity in youth cancer survivors have not been clearly identified. Recent studies have suggested using aerobic physical fitness to promote physical activity and induce a preventive action for long-term adverse health outcomes in childhood cancer survivors<sup>14,15</sup>. In adult cancer, aerobic physical fitness showed a strong, graded, and inverse association with total cancer mortality<sup>16</sup>. Moreover, in the general population, maximum oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) is a strong surrogate of physical capacity, which stands as a major and independent predictor of cardiovascular risk<sup>17</sup>. In many paediatric chronic diseases, impaired physical capacity assessed by cardiopulmonary exercise test (CPET), correlates with lower health-related quality of life scores, and may indicate early onset of

physical deconditioning, such as in congenital heart disease, cystic fibrosis, or kidney disease<sup>18-21</sup>.

Despite previous studies reporting the feasibility and interest of aerobic physical fitness assessment in cancer surveillance, routine CPET in clinical practice has not been widely implemented yet, especially in the paediatric population<sup>22,23</sup>. Moreover, aerobic physical fitness have been scarcely studied<sup>24-28</sup> especially in the paediatric population of young patients treated by chemotherapy.

Thus, we planned to compare the aerobic physical fitness of a cohort of children and young adults treated for cancer or transplanted for non-malignant haematological diseases during childhood, to that of age- and gender-matched healthy controls. In this specific population, we also intended to identify the predictors of two main parameters of aerobic physical fitness, which are  $VO_{2max}$  and ventilatory anaerobic threshold.

## **Methods**

### **Study design and patient population**

This retrospective controlled study was carried out from November 2010 to November 2020 in a tertiary care paediatric centre (Montpellier University Hospital, France).

Young patients under 25 years old were recruited in the CPET laboratory, after a regular outpatient visit. Youth with absolute contraindications for CPET were not eligible (fever, uncontrolled asthma, respiratory failure, acute myocarditis or pericarditis, uncontrolled arrhythmias causing symptoms or haemodynamic compromise, uncontrolled heart failure, acute pulmonary embolus or pulmonary infarction, and with mental impairment leading to inability to cooperate).

Two groups were identified: children and young adults in complete remission after treatment for cancer or transplanted for non-malignant haematological disease during young age (e.g. the “youth in remission group”), and the controls subjects.

(1) The youth in remission group consisted of patients treated for paediatric cancer by chemotherapy, radiotherapy and/or hematopoietic graft, as well as patients with non-malignant paediatric haematological disease requiring an HSCT (before the age of 25). To be eligible for the study, all patients from this group needed to be in complete remission at the time CPET was performed. Patients with the following medical conditions were screened from our CPET database: haematological malignancies (acute lymphoblastic or myeloblastic leukaemia and Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma), solid tumours, and non-malignant haematological diseases treated with an HSCT (Wiscott Aldrich syndrom, thalassemia, and medullar aplasia). The following patient characteristics were collected from electronic health records: age at diagnosis, type of treatment (chemotherapy, radiotherapy, corticosteroids, autologous or allogeneic HSCT) and overall length of hospital stay.

The following clinical data were systematically collected when CPET was performed: gender, age, weight (kilograms, kg), size (centimetres, cm), body mass index (BMI, kg/cm<sup>2</sup>), heart failure NYHA functional class, and echocardiographic assessment of left ventricle ejection fraction (LVEF).

(2) The control group consisted of youth referred for a non-severe functional symptom linked to exercise (murmur, palpitation, or dyspnoea) or for a medical sports certificate. These youth were classified in the control group only after a completely normal check-up, including physical examination, electrocardiogram, echocardiography, and spirometry<sup>19,29,30</sup>.

## **CPET procedure**

The CPET laboratory used the following equipment: paediatric face masks (Hans Rudolph, Shawnee, KS, USA), a calibrated gas analyser (Quark CPET, Cosmed Srl, Pavonna di Albano, Italy), breath-to-breath measurement software (Windows 7-10, Omnia, Cosmed), 12-lead ECG equipment (Norav, Medical, Mainz-Kastel, Germany) and pulse oxymeter (Nonin Medical Inc, Plymouth, MN 55441 USA), and a manual sphygmomanometer with adapted paediatric cuffs. Spirometry using a common gas device (Oxycon Pro, Jaeger, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Germany).

Spirometry was systematically performed before the exercise test with a flow volume curve: forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ), forced ventilatory capacity (FVC) and Tiffeneau index ( $FEV_1/FVC$ ) were recorded and expressed as Z-scores from the reference spirometry equations<sup>31</sup>.

The CPET paediatric cycle ergometer protocol used was a homogeneous incremental overall duration between 8 to 12 minutes: a 1-minute rest; a 3-minute warm-up (10 to 20 watts) in increments of 10, 15, or 20 watts each minute; a pedalling rate of 60 to 80 revolutions per minute; a 3-minute active recovery (20 watts); and a 2-minute rest<sup>19,29,30</sup>.

In this study, the level of aerobic physical fitness was determined by the  $VO_{2max}$  and the ventilatory anaerobic threshold (VAT).  $VO_{2max}$  and VAT values were normalized in a percentage of the predicted  $VO_{2max}$  using normal values from Wasserman and Cooper<sup>32</sup>. When the  $VO_{2max}$  did not reach a plateau, the peak  $VO_2$  ( $VO_{2peak}$ ) was informed, as usual in paediatrics<sup>33,34</sup>. A  $VO_{2max} < 80\%$  of predicted values indicated impaired aerobic fitness<sup>35</sup>. The VAT was measured using the V-slope method<sup>36</sup>. A  $VAT < 55\%$  of predicted  $VO_{2max}$  values was in favour of physical deconditioning<sup>37,38</sup>. The ventilatory efficiency (VE/ $VCO_2$  slope), i.e. a submaximal CPET surrogate of heart failure severity, was calculated from breath by breath data and determined



using linear regression of minute ventilation (VE) and CO<sub>2</sub> production (VCO<sub>2</sub>) obtained during incremental exercise<sup>39</sup>. The VE/VCO<sub>2</sub> slope was measured from the beginning of incremental exercise (after the warm-up period) to maximum exercise<sup>37,40</sup>. The oxygen uptake efficiency slope (OUES), i.e. a submaximal CPET surrogate of aerobic fitness, was derived from the logarithmic relation between VO<sub>2</sub> and VE during incremental exercise, reflecting oxygen transport response to muscular oxygen consumption's increase. The OUES is considerably influenced by anthropometric variables, therefore the weight-normalised value (eg, OUES<sub>kg</sub>) was informed<sup>41</sup>. From the Fick equation, the oxygen pulse (O<sub>2</sub> pulse), i.e. the ratio between VO<sub>2</sub> and heart rate, was measured as an indicator of systolic volume (SV), and, in a way, left ventricular performance. The following CPET respiratory variables at maximal exercise were also collected: PetCO<sub>2</sub>, partial pressure of end tidal CO<sub>2</sub>; Vt, tidal volume; BR, breathing reserve (%); and respiratory rate.

### **Statistical analysis**

The study population was described with means and standard deviations (SD) for quantitative variables and with numbers and percentages for qualitative ones. The continuous variables distributions were tested using the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were compared using the Student's t-test when the distribution was Gaussian and with the Mann-Whitney test, otherwise. For qualitative variables, groups were compared using the X<sup>2</sup> test or Fisher's exact test.

For the youth in remission group, age- and gender-matched control comparisons were performed. For a given case, all the controls with the same gender and age (exact year of age) were matched. The case with his (or her) matched controls was considered as a cluster.

Therefore, to compare CPET parameters between the two groups, mixed models were performed

in which the clusters were introduced as a random effect and body mass index (BMI) as fixed effect.

A multiple linear regression was used to identify the explanatory factors for  $VO_{2max}$  and VAT in the youth in remission group. All clinically relevant variables were proposed. The best method to select variables was determined using leave-one-out cross-validation (LOO). Finally, a forward selection based on the corrected Akaike Information Criterion was applied. No colinearity between variables was detected with variance inflation factors. The normality of residues in the final model was tested using the Shapiro-Wilk test.

The statistical significance was set at 0.05 and analyses were performed using software SAS Enterprise Guide, version 7.13 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

### **Formal aspects**

The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles. It was approved by the institutional review board of Montpellier university hospital (IRB-MTP-2020-02-202000335) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT04815447). Informed consent was obtained from all parents or legal guardians.

## **Results**

### **Population**

During the 10-year study period, 477 patients were included, of which 77 in the youth in remission group and 400 in the control group. Mean BMI values in the youth in remission group were higher than in healthy matched controls ( $19.7 \pm 4.0$  vs.  $18.3 \pm 2.8$  Kg/m<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ ,

respectively) and the youth in remission group were older than the control ( $14.8\pm 4.9$  vs.  $11.5\pm 2.5$  years,  $P<0.01$ , respectively). No family refused to participate.

In the youth in remission group, the median age at diagnosis was 10.3 [0-23] years and the mean delay between end of treatment and CPET assessment was  $2.9\pm 2.3$  years. Seventy-eight percent of patients were treated for presented with the following medical conditions: haematological malignancies, 16% for non-malignant haematological diseases such as Wiscott Aldrich syndrome, primitive medullar aplasia, or thalassemia, and 6% for solid tumours. Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) was performed in 52 (68%) patients, with one (N=43) or two (N=9) transplantations, either allogeneic (N=53) or autologous (N=8). A total of 32 (42%) patients underwent radiotherapy, with total body irradiation in 21 (27%) cases. In terms of drug treatments, most patients received corticosteroids (60%) and anthracyclines (82%). Overall, the median length of hospital stay was 4 months ( $\pm 93.2$  days). No patients had clinical symptoms of heart failure (NYHA functional class I) and all of them had a normal systolic left ventricular function (Table 1).

### **CPET results**

No CPET-related adverse events were observed. Both groups were similar in terms of Tiffeneau ratio, peak heart rate, and percentage of peak heart rate. In the youth in remission group, the FEV1, FVC, and maximum load were lower than in healthy matched subjects, and the RER was higher. In the control group, the mean  $VO_{2max}$  was normal ( $43.3\pm 13.1$  mL/Kg/min), representing  $105.2\pm 19.5\%$  of the predicted values (Table 2).

In the youth in remission group, the mean  $VO_{2max}$  was considered as good, overall ( $37.3\pm 7.6$  mL/Kg/min), representing  $89.7\pm 16.4\%$  of the predicted values, but was significantly lower than that of healthy controls with a magnitude of the difference of 6 mL/Kg/min ( $P<0.01$ ) (Figure 1

and Table 2). The proportion of subjects with an impaired  $VO_{2max}$  was 5.4 times more important in the youth in remission group than in matched healthy controls (38% vs. 7%,  $P < 0.01$ , respectively).

The VAT was significantly lower in the youth in remission group, overall ( $26.9 \pm 6.0$  vs.  $31.0 \pm 9.9$  mL/Kg/min,  $P < 0.01$ , respectively) and in percent-predict values ( $64.9\% \pm 13.6\%$  vs.

$75.8\% \pm 18.4\%$ ,  $P < 0.01$ ) (Figure 2 and Table 2). The proportion of patients with a decreased VAT was five times more important in the youth in remission group (35% vs. 7%,  $P < 0.01$ ).

As illustrated in table 2, the OUES and the oxygen pulse were significantly lower and the VE/VCO<sub>2</sub> slope significantly higher in the youth in remission group.

No significant difference was observed for the remaining ventilator parameters (respiratory rate, tidal volume, partial pressure of end tidal CO<sub>2</sub> and breathing reserve).

### **Predictors of $VO_{2max}$ and VAT in the youth in remission group (Table 3)**

In both univariate and the multivariate analyses, a lower  $VO_{2max}$  in the youth remission group was associated with female gender, higher BMI, and previous treatment with radiotherapy (regardless the site) or hematopoietic stem cells transplantation. The final multivariate model explained 47% of the  $VO_{2max}$  variability in the youth in remission group.

In both univariate and the multivariate analyses, a lower VAT in the youth in remission group was associated with female gender, higher age, higher BMI, and previous treatment with hematopoietic stem cells transplantation. The final multivariate model explained 43% of the VAT variability in the youth in remission group.

## Discussion

From a cohort of 477 subjects, this controlled study showed that aerobic physical fitness was decreased in children and young adults treated for cancer or transplanted for non-malignant haematological disease during childhood, in comparison with healthy controls, and despite the absence of any clinical or echocardiographic pattern of heart failure. Moreover, the decrease in physical capacity was associated with female gender, higher BMI, and previous treatment with radiotherapy (regardless the site) or hematopoietic stem cells transplantation.

Interestingly, the aerobic fitness in this population was good, with an overall  $VO_{2max}$  value reaching nearly 90% of the predicted values. However the magnitude of the difference in  $VO_{2max}$  with healthy matched controls was clinically relevant (e.g. mean decrease of 6 mL/Kg/min) and 38% of young patients in remission had an impaired  $VO_{2max}$ . These results were like previous publication on pediatric population of survivors.  $VO_{2max}$  was also lower in the study of Braam and al<sup>26</sup>, with a steady state of lower  $VO_{2max}$  after years of follow up and a strong association to level of physical activity an sedentary behavior. Lower  $VO_{2max}$  was also found in a metanalysis from Van Brussel and al<sup>28</sup>, which had included only studies concerning acute lymphoblastic leukaemia survivors at pediatric age. In the review of literature from Yildiz Kabal and al<sup>25</sup>, eleven pediatric studies ,assessing  $VO_{2max}$  versus control population, found it lower with a magnitude difference between 4.3 and 12.9 ml/Kg/min regardless the design of testing  $VO_{2max}$  procedure. The study of Sato et al.<sup>42</sup> were closer to difference found in this study in term of magnitude versus control. Larsen et al.<sup>43</sup> found on pediatric, underwent HSCT, survivors a magnitude difference of 10 ml/Kg/min for  $VO_{2max}$  versus control. Only five studies of this review evaluated their young patients (<10 years) at a short distance to treatment (< 3 years). Considering impaired  $VO_{2max}$ , the proportion found for  $VO_{2max}$  impaired was in 25% adolescent who survived<sup>45</sup> and between 42% ( Myrdal et al.<sup>46</sup>) and 47% (Christiansen et al.<sup>47</sup>) for adult

population. Kodama et al.<sup>17</sup> shown that  $VO_{2max}$  is also an independent cardiovascular risk factor with a benefit on reduction of overall and cardiovascular death for each increase of 3,5 ml/Kg/min for  $VO_{2max}$ . The magnitude of difference between the youth in remission and in the control in this study seemed clinically relevant for risk reduction on general health<sup>48</sup>. Considering ventilatory anaerobic threshold (VAT), the youth in remission was good with near 65% of the predicted values and were also lower and clinically relevant (e.g., mean decrease of 4,1 mL/Kg/min) for this parameter with a prevalence of impaired VAT of 37%. In the literature, VAT have shown an association with  $VO_{2max}$  in congenital cardiopathy carriers<sup>19</sup>. In chemotherapy survivors, the study of De Caro and al<sup>49</sup> mentioned the VAT without comparison to a sample control and, in addition, for patient concerned by subclinical cardiac dysfunction. Sato et al. found equally lower VAT versus control<sup>42</sup>. The clinical relevance of VAT, which has been confirmed in literature<sup>50</sup>, might comfort the idea that this youth remission group might present a lower capacity to have muscular metabolic adaptation to effort that primarily impaired their exercise capacity prior to cardiovascular disease<sup>51</sup> and the results might support the deconditioning hypothesis. In addition, it is known that body composition changes during the first year of treatment are correlated to chemotherapy<sup>52-54</sup>. Increasing fatty mass and decreasing the muscle mass, the corticosteroids reduce the proportion of muscular fibers recruited for endurance work without impact activity of rapid contraction and performance<sup>55</sup>. Furthermore, anthracycline toxicity mechanism<sup>56</sup>, reducing the capacity of aerobic metabolism, might be a likely pattern to explain the result. This study was not designed to support this hypothesis and lean body mass decrease have not completely shown its interaction with  $VO_{2max}$  in the publication of Slater and al<sup>57</sup>. This impairment seemed to be secondary to muscular deconditioning (lowered VAT, lowered maximum load) and not secondary to a ventilatory limiting factor (similar respiratory rate, maximal tidal volume, partial pressure of end tidal CO<sub>2</sub>,

breathing reserve) or cardiac limiting factor (normal left ventricular ejection fraction, similar peak heart rate). The submaximal parameters were going in this direction with a very small difference for the VE/VCO<sub>2</sub> slope (which is sensitive to pulmonary ventilation disorder or to pulmonary perfusion problems<sup>58</sup>) and a significant difference for the OUES<sub>kg</sub> (which is very strongly correlated with VO<sub>2max</sub><sup>59</sup>).

The lower VO<sub>2max</sub>, in the subgroup analysis for youth in remission, was associated with female gender, higher body mass index, radiotherapy received and graft of hematopoietic stem cell as it was found in previous publication on VO<sub>2max</sub><sup>57</sup>. It should be said that this cohort study shows that having experienced an HSCT has a major impact on health status and these patient seemed to show a sensibility to a “teachable” moment about cardiovascular risk factors leading to life threatening cardiovascular disease<sup>60</sup>. Also, some of these factors, as age and gender, are part of non-modifiable risk factors<sup>61</sup>. A similar trend, in the youth remission group cohort, for explicative variables was found for explanation of lower VAT. Radiotherapy and chemotherapy found no association with VAT in this study whenever it was describe for higher dose of anthracycline for example<sup>42</sup>. This study agreed on the absence of correlation between VO<sub>2</sub> and time after diagnosis<sup>62</sup> but age was significantly associated with the trend of lower VAT that suggested a precocious muscular impairment at distance in older patients. This study has not evaluated sedentary behaviour but previous literature comforts the poor proportion of childhood cancer survivors, close in characteristic to this cohort, to adequate at physical activity recommendation<sup>63</sup>. In addition, it should be quoted the HUNT study<sup>64</sup>. Findings of the authors was the strong positive association between prediction of higher VO<sub>2max</sub> and high-level activity in the history of the patient. HUNT enlightened that high aerobic physical fitness were likely sustainable in this condition even if the level activity declined after years. In addition, regular physical activity is cardioprotective and promotes a healthy way of life appears to be clinically

improving the aerobic physical fitness<sup>65-68</sup> and protecting for cardiovascular disease with a dose response effect. These dose response effect seemed to have influence on the overall mortality<sup>69</sup>. It appeared that they might guide the prescription of aerobic physical test and adapted to risk factor exposure. Perspective of this analysis consisted in research for editable risk factor, as body mass index. Rehabilitation programs, including muscular re enforcement, should be proposed to those survivors to evaluate its efficiency on aerobic physical fitness improvement and reinvestment in physical activity.

### **Study limitation**

In this retrospective and observational study, the paediatric oncologists may have referred the most severe patients for CPET, and further prospective studies are necessary to determine the aerobic physical fitness in larger and more heterogeneous cohorts.

Cardiac function has not been evaluated with modern sub-clinical biomarkers, such as speckle tracking echocardiography<sup>70</sup> or NT-ProBNP<sup>71</sup>.

Physical capacity has been estimated by CPET parameters, but data on muscular function (handgrip), physical activity (fitness tracker) or patient-reported outcomes (health-related quality of life) have not been collected. been collected.

### **Conclusion**

A retrospective controlled study was conducted on patients during their follow up for past medical history of chemotherapy and/or HSCT (youth in remission) treatment and compared on their aerobic physical fitness with healthy controls. Impaired  $VO_{2max}$  and VAT was 5 times more prevalent in youth in remission group with a likely participation of muscular deconditioning and not related to a cardiac or pulmonary condition. Secondary data also provided some predictors as growing age, HSCT, radiotherapy and increased BMI to these youth, which made possible the



guided screening in aerobic physical fitness. This study was a pilot to evaluate the prevalence of patient with a possible indication to rehabilitation program. The next step would be to evaluate efficiency of a rehabilitation program in this population in the QUALIREHAB ONCO study.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank patients and their families for agreeing to participate in this study.

### **Authorship Contributions**

Vincent Dubard collected data and drafted the initial manuscript.

Dr. Guillaumont, Dr. De La Villeon, Dr. Haouy, Dr. Anne Sirvent, Dr. Theron, Pr. Nicolas Sirvent, and Pr. Matecki enrolled patients, reviewed and revised the manuscript.

Dr. Picot, Dr. Abassi and Mrs. Huguet supervised the data management, performed the statistical analyses, reviewed and revised the manuscript.

Dr. Amedro and Dr. Gavotto directed, conceptualized and designed the study, enrolled patients, drafted the initial manuscript, reviewed and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work

**Declarations of interest:** the authors have no competing interests to declare.

**Disclosure:** this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

### **References**

1. Chow EJ, Ness KK, Armstrong GT, et al. Current and coming challenges in the management of the survivorship population. *Semin. Oncol.* 2020;47(1):23–39.

2. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009;53(2):190–200.
3. Veringa SJE, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012;58(2):278–282.
4. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D, et al. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008;50(2):341–346.
5. Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch. Intern. Med.* 2009;169(15):1381–1388.
6. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606.
7. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(8):1308–1315.
8. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2010;19(1):170–181.
9. Kucharska W, Negrusz-Kawecka M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* 2012;21(3):281–288.

10. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br. J. Cancer.* 2004;91(1):37–44.
11. Brouwer CAJ, Postma A, Hooimeijer HLH, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31(31):3906–3913.
12. Dengel DR, Ness KK, Glasser SP, et al. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008;30(1):20–25.
13. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(19):1368–1379.
14. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, et al. Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019;41(7):e450–e458.
15. Caru M, Laverdière C, Lemay V, et al. Maximal cardiopulmonary exercise testing in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors exposed to chemotherapy. *Support. Care Cancer.* 2020;
16. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2015;26(2):272–278.
17. Kodama S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024.

18. Amedro P, Picot MC, Moniotte S, et al. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. *Int. J. Cardiol.* 2016;203:1052–1060.
19. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart.* 2018;104(12):1026–1036.
20. Klijn PHC, van der Net J, Kimpfen JL, Helder PJM, van der Ent CK. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest.* 2003;124(6):2215–2219.
21. Goldstein SL. Physical fitness in children with end-stage renal disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009;16(6):430–436.
22. Kim S, Song I-C, Jee S. Cardiopulmonary Exercise Test in Leukemia Patients After Chemotherapy: A Feasibility Study. *Ann. Rehabil. Med.* 2017;41(3):456.
23. Kelsey CR, Scott JM, Lane A, et al. Cardiopulmonary exercise testing prior to myeloablative allo-SCT: a feasibility study. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1330–1336.
24. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2015;26(2):272–278.
25. Yildiz Kabak V, Calders P, Duger T, Mohammed J, van Breda E. Short and long-term impairments of cardiopulmonary fitness level in previous childhood cancer cases: a systematic review. *Support. Care Cancer.* 2019;27(1):69–86.
26. Braam KI, van Dijk-Lokkart EM, Kaspers GJL, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Support. Care Cancer.* 2016;24(5):2259–2268.
27. Thorsteinsson T, Larsen HB, Schmiegelow K, et al. Cardiorespiratory fitness and physical function in children with cancer from diagnosis throughout treatment. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017;3(1):e000179.

28. van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJM. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005;19(1):13–17.
29. Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Arch. Dis. Child*. 2020;105(12):1167–1174.
30. Gavotto A, Huguet H, Picot M-C, et al. The  $\dot{V}_e/\dot{V}_{CO_2}$  slope: a useful tool to evaluate the physiological status of children with congenital heart disease. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. 2020;129(5):1102–1110.
31. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012;40(6):1324–1343.
32. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J. Appl. Physiol.* 1984;56(3):628–634.
33. Rowland TW, Cunningham LN. Oxygen uptake plateau during maximal treadmill exercise in children. *Chest*. 1992;101(2):485–489.
34. Barker AR, Williams CA, Jones AM, Armstrong N. Establishing maximal oxygen uptake in young people during a ramp cycle test to exhaustion. *Br. J. Sports Med.* 2011;45(6):498–503.
35. Blais S, Berbari J, Counil F-P, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr. Cardiol.* 2015;36(8):1553–1564.
36. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 1986;60(6):2020–2027.
37. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart*. 2018;104(12):1026–1036.

38. Stephens P, Paridon SM. Exercise testing in pediatrics. *Pediatr. Clin. North Am.* 2004;51(6):1569–1587.
39. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):208–217.
40. Gavotto A, Huguet H, Picot M-C, et al. The  $\dot{V}_e/\dot{V}_{CO_2}$  slope: a useful tool to evaluate the physiological status of children with congenital heart disease. *J. Appl. Physiol.* 2020;129(5):1102–1110.
41. Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Arch. Dis. Child.* 2020;
42. Sato T, Harada K, Tamura M, et al. Cardiorespiratory exercise capacity and its relation to a new doppler index in children previously treated with anthracycline. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2001;14(4):256–263.
43. Larsen L, Heise T, August S. of Cardiac Function in Children and Young Adults. 10.
44. De Caro E. Exercise capacity in apparently healthy survivors of cancer. *Arch. Dis. Child.* 2005;91(1):47–51.
45. Black P, Gutjahr P, Stopfkuchen H. Physical performance in long-term survivors of acute leukaemia in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1998;157(6):464–467.
46. Myrdal OH, Kanellopoulos A, Christensen JR, et al. Risk factors for impaired pulmonary function and cardiorespiratory fitness in very long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Acta Oncol.* 2018;57(5):658–664.

47. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Exercise Capacity After Childhood Leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015;62(8):1437–1443.
48. Wilson CL, Howell CR, Partin RE, et al. Influence of fitness on health status among survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2018;65(11):e27286.
49. De Caro E, Smeraldi A, Trocchio G, et al. Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011;56(1):122–126.
50. Schneider J, Schlüter K, Sprave T, Wiskemann J, Rosenberger F. Exercise intensity prescription in cancer survivors: ventilatory and lactate thresholds are useful submaximal alternatives to VO<sub>2</sub>peak. *Support. Care Cancer*. 2020;28(11):5521–5528.
51. Poole DC, Rossiter HB, Brooks GA, Gladden LB. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J. Physiol*. 2021;599(3):737–767.
52. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Clark K, et al. Diet, Physical Activity, and Body Composition Changes During the First Year of Treatment for Childhood Acute Leukemia and Lymphoma: *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2013;35(6):437–443.
53. Warner JT. Body composition, exercise and energy expenditure in survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008;50(S2):456–461.
54. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007;49(7):975–981.
55. Hoffman MC, Mulrooney DA, Steinberger J, et al. Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *J. Clin. Oncol*. 2013;31(22):2799–2805.

56. Gouspillou G, Scheede-Bergdahl C, Spendiff S, et al. Anthracycline-containing chemotherapy causes long-term impairment of mitochondrial respiration and increased reactive oxygen species release in skeletal muscle. *Sci. Rep.* 2015;5(1):8717.
57. Slater ME, Steinberger J, Ross JA, et al. Physical Activity, Fitness, and Cardiometabolic Risk Factors in Adult Survivors of Childhood Cancer with a History of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1278–1283.
58. Gavotto A, Huguet H, Picot M-C, et al. The  $\dot{V}_e/\dot{V}_{co(2)}$  slope: a useful tool to evaluate the physiological status of children with congenital heart disease. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985. 2020;129(5):1102–1110.
59. Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Arch. Dis. Child.* 2020;105(12):1167–1174.
60. Armenian SH, Yang D, Teh JB, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv.* 2018;2(14):1756–1764.
61. Schindera C, Zürcher SJ, Jung R, et al. Physical fitness and modifiable cardiovascular disease risk factors in survivors of childhood cancer: A report from the SURfit study. *Cancer.* n/a(n/a):
62. Järvelä LS, Niinikoski H, Lähteenmäki PM, et al. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J. Cancer Surviv.* 2010;4(4):339–345.
63. Gil-Rey E, Quevedo-Jerez K, Maldonado-Martin S, Herrero-Román F. Exercise Intensity Guidelines for Cancer Survivors: a Comparison with Reference Values. *Int. J. Sports Med.* 2014;35(14):e1–e9.



64. Aspenes ST, Nauman J, Nilsen TIL, Vatten LJ, Wisløff U. Physical Activity as a Long-Term Predictor of Peak Oxygen Uptake: The HUNT Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(9):1675–1679.
65. Klika RJ, Callahan KE, Drum SN. Individualized 12-week exercise training programs enhance aerobic capacity of cancer survivors. *Phys. Sportsmed.* 2009;37(3):68–77.
66. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, et al. Effect of Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist.* 2011;16(1):112–120.
67. Järvelä LS, Kemppainen J, Niinikoski H, et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012;59(1):155–160.
68. Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, et al. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. 6.
69. Scott JM, Li N, Liu Q, et al. Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(10):1352–1358.
70. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(3):209-225.e6.
71. Nir A, Nasser N. Clinical Value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology. *J. Card. Fail.* 2005;11(5):S76–S80.

**Annexe n°2 : Figure de l'article original et « Visual abstract »**

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population étudiée (**Table 1** : Non-malignant or cancer survivors characteristics) .....

**Tableau 2** : Comparaison des données de l'épreuve d'effort (**Table 2**. CPET parameters in the youth in remission group versus healthy controls).....

**Tableau 3**. Facteurs prédictifs des capacités aérobies chez les malades (**Table 3**. Predictors of cardiopulmonary fitness in the youth in remission group) .....

**Figure 1** : Comparaison de la  $VO_{2max}$  entre patient et contrôle (.....)

**Figure 2** : Comparaison du SV1 entre patient et contrôle .....

**Figure 3** : Abstract visuel résumant l'étude .....

---

N		77
Age (years)		14.8±4.9
Sex ratio (male/female)		1.8
Height (cm)		156.8±18.6
Weight (Kg)		50.3±19.0
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		19.7±4.0
Age at diagnosis (years)		10.3±6.6
Delay between EOT and CPET (months)		34.3±28.1
Diagnosis	Acute lymphoblastic leukaemia	30 (39)
	Acute myeloblastic leukaemia	12 (16)
	Hodgkin lymphoma	10 (13)
	Non-Hodgkin lymphoma	8 (10)
	Solid tumour	5 (6)
	Non-malignant haematological disease	12 (16)
Corticosteroids		44 (57)
Cumulated dose of corticosteroids (mg/m <sup>2</sup> )		3212±3987

---

Anthracyclines		63 (82)
Cumulated dose of anthracyclines (mg/m <sup>2</sup> )		147.5±121.4
Radiotherapy	Total body irradiation	21 (27)
	Thoracic and mediastinal	8 (10)
	Other sites	3 (4)
Length of hospital stay (days)		120.3±93.2
Left ventricular ejection fraction (%)		65.6±6.5
NYHA functional: class I		77 (100)
Number of chemotherapy regimen	1	57 (74)
	≥ 2	20 (26)
Number of HSCT	1	43 (56)
	≥ 2	9 (12)

**Table 1 :** Non-malignant or cancer survivors characteristics

*Legend: HSCT, hematopoietic stem cells transplantation. Values are mean  $\pm$  standard deviation or N (%)*

	Youth in remission group	Control group	P*
N	77	400	
FEV1 (Z-score)	-0.69±1.13	-0.13±1.41	<0.01
FVC (Z-score)	-0.74±1.18	-0.02±1.43	<0.01
FEV1/FVC (Z-score)	0.06±1.02	-0.14±1.03	0.12
Peak heart rate (beats per minute)	186.5±10.0	188.2±11.1	0.18
Percentage of predicted peak heart rate (%)	91±5	91±7	0.69
RER	1.19±0.12	1.14±0.16	<0.01
Maximum load (W)	125.2±60.7	166.0±122.8	<0.01
VO <sub>2max</sub> (mL/Kg/min)	37.3±7.6	43.3±13.1	<0.01
VO <sub>2max</sub> predicts (%)	89.7±16.4	105.2±19.5	<0.01
VO <sub>2max</sub> predicts <80%	29 (38)	29 (7)	<0.01
VAT (mL/Kg/min)	26.9±6.0	31.0±9.9	<0.01

VAT predicts (%)	64.9±13.6	75.8±18.4	<0.01
VAT predicts <55%	27 (35)	29 (7)	<0.01
VE/VCO2 slope	31.8±4.6	30.3±6.3	0.02
OUES <sub>kg</sub>	40.5±9.6	46.0±15.3	<0.01
O <sub>2</sub> pulse (mL)	9.0±3.1	10.8±6.3	<0.01
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	35.0±4.2	35.6±5.3	0.2
Vt (mL/Kg)	29.9±5.8	31.1±8.1	0.1
RR (breath/min)	47.1±9.9	49.3±10.6	0.08
BR (%)	31.8±15.6	29.3±18.7	0.18

**Table 2.** CPET parameters in the youth in remission group versus healthy controls

*Legend: CPET, cardio-pulmonary exercise test; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV1/FVC, Tiffeneau index; RER, respiratory exchange ratio; VAT, ventilatory anaerobic threshold; VE/VCO2 slope, ventilatory efficiency; O<sub>2</sub> pulse, oxygen pulse; HR, heart rate; OUES<sub>kg</sub>, weight normalized oxygen uptake efficiency slope. PetCO<sub>2</sub>, partial pressure of end tidal CO<sub>2</sub>; Vt, tidal volume; BR, breathing reserve (%); RR, respiratory rate.*

*Values are mean adjusted  $\pm$  standard deviation or N (%).*

*\* Comparison between subjects in the youth in remission group and age- and gender- matched healthy controls (random cluster) adjusted on BMI.*

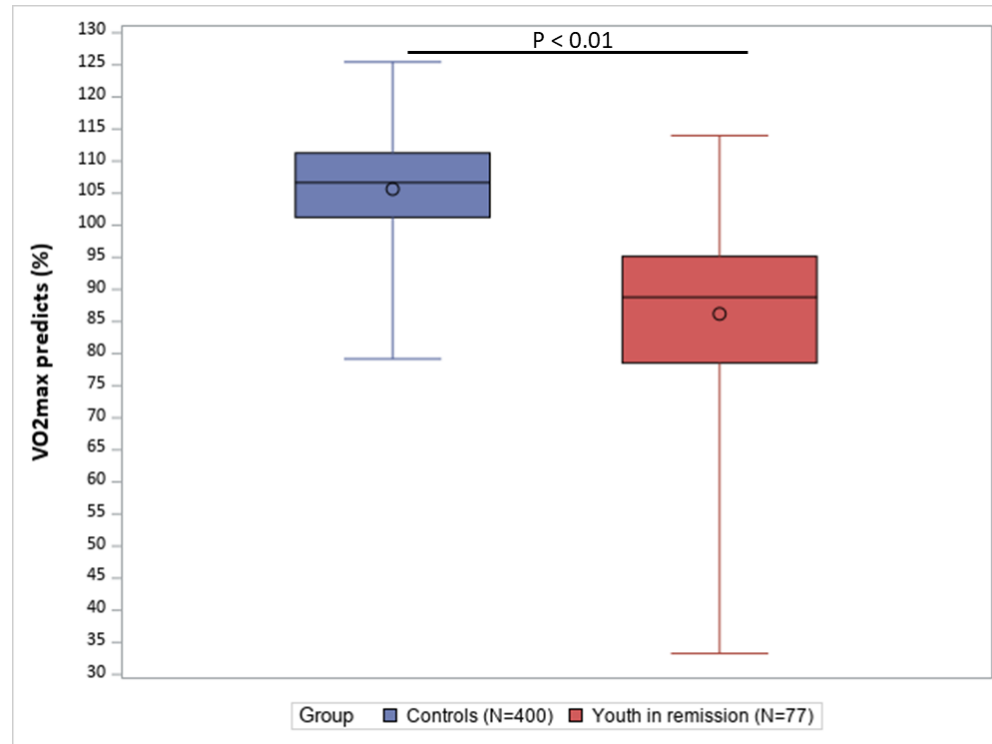


Variables	VO2 <sub>max</sub> (mL/Kg/min)			VAT (mL/Kg/min)			
	Description	Univariate analysis	Multivariate analysis (N = 77)	Description	Univariate analysis	Multivariate analysis (N = 77)	
	r	P value	P value				
Age (years)		-0.26	0.03		-0.37	<0.01	0.06
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		-0.45	<0.01	<0.01	-0.47	<0.01	<0.01
Cumulated dose of prednisone (mg/m <sup>2</sup> )		-0.10	0.41		-0.14	0.38	
Cumulated dose of anthracyclines (mg/m <sup>2</sup> )		-0.12	0.17		-0.10	0.45	
Number of HCST		-0.11	0.31		-0.14	0.43	
Number of regimens		-0.26	0.04		-0.25	0.07	
Delay between end of treatment and CPET		0.15	0.56		0.14	0.49	
		<i>Mean ± SD</i>	<i>P value</i>	<i>P value</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>P value</i>	<i>P value</i>
Gender	Girls	31.6±7.9	<0.01	<0.01	22.7±5.9	<0.01	<0.01
	Boys	38.4±9.4			27.5±7.7		
Prednisone	No	38.9±7.9	0.41		26.6±6.3	0.35	
	Yes	35.0±10.2		25.0±8.0			
Anthracyclines	No	37.5±7.8	0.49		26.8±6.8	0.56	
	Yes	35.6±9.8		25.5±7.5			
Radiotherapy	No	37.1±9.3	0.19	0.03	26.1±7.3	0.65	
	Yes	34.2±9.6			25.3±7.7		
Total body irradiation	No	36.5±9.5	0.37		25.9±7.3	0.81	
	Yes	34.3±9.3		25.4±7.8			

HCST	No	37.4±9.9	0.32	0.10	26.9±7.4	0.35	0.10
	Yes	35.2±9.2			25.2±7.4		
Number of HCST	0	37.4±9.9	0.48		26.9±7.4	0.64	
	1	35.6±8.6			25.3±6.6		
	≥ 2	33.1±11.9			24.8±10.8		
Type of HCST	No HCST	37.4±9.9	0.53		26.9±7.4	0.57	
	Allogeneic tissue	35.4±8.7			25.4±7.2		
	Autologous tissue	33.4±12.8			23.9±8.8		
Number of chemotherapy regimen(s)	1	37.6±9.2	<0.01		26.9±7.4	0.02	
	≥ 2	31.0±8.5			22.4±6.6		

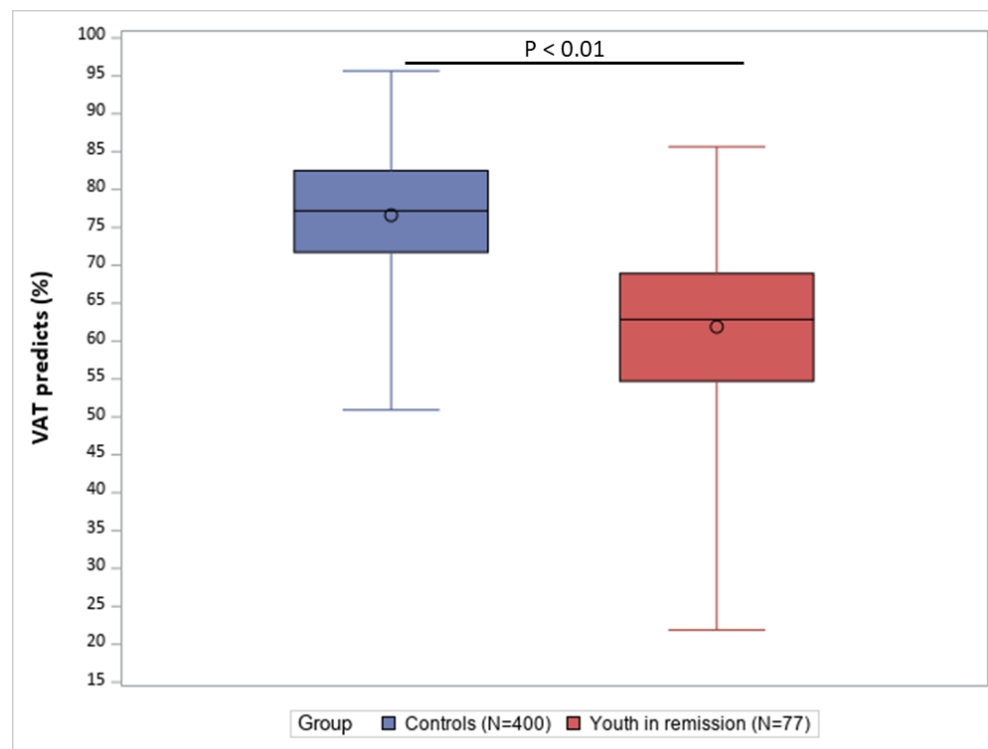
**Table 3:** Predictors of cardiopulmonary fitness in the youth in remission group

*Legends: BMI, body mass index; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; VO<sub>2max</sub>, maximum oxygen uptake; VAT, ventilatory anaerobic threshold. Values for “r” are coefficient correlation. Values are mean adjusted ± SD (standard deviation)*



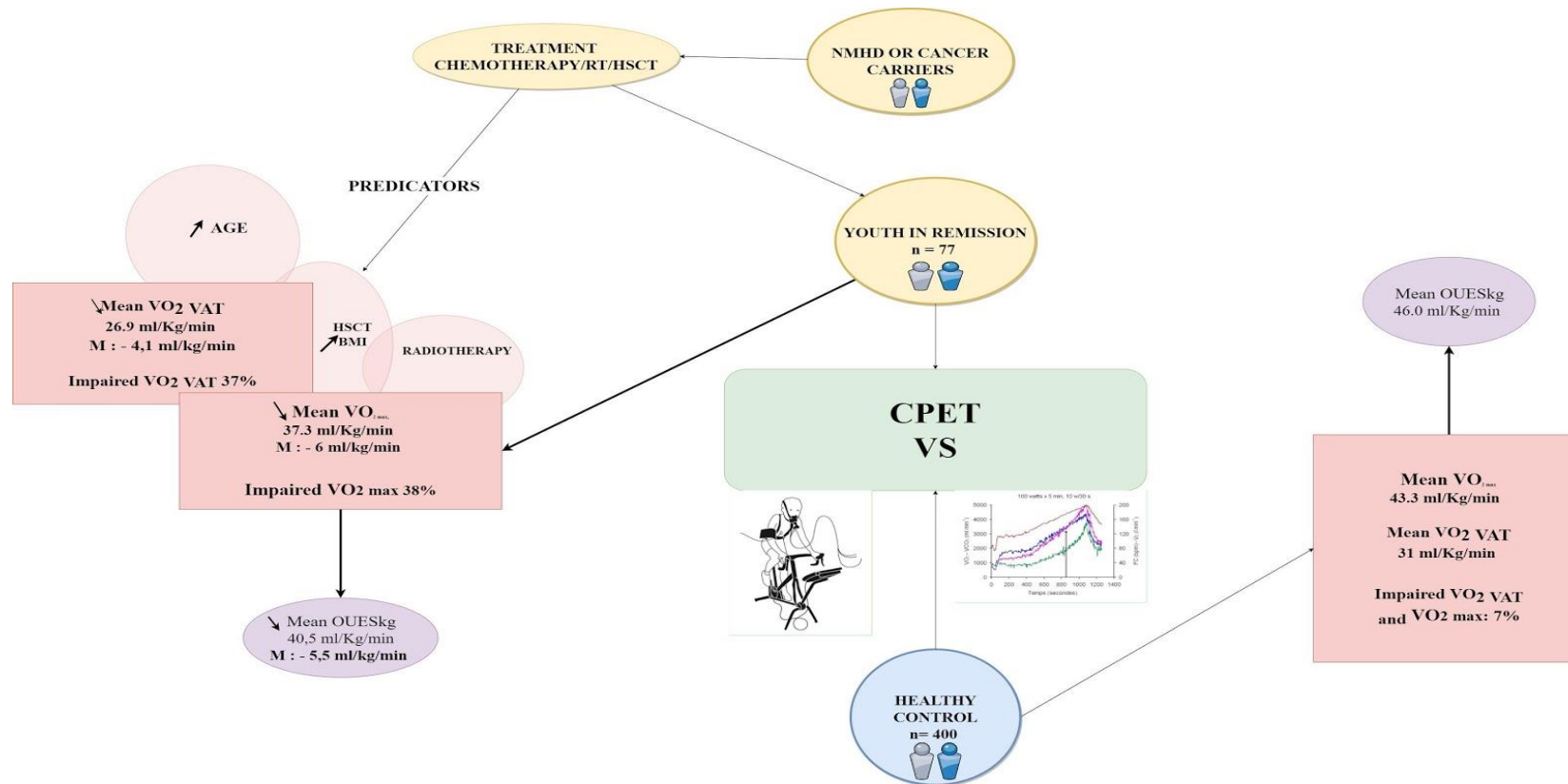
**Figure 1:** Comparaison des consommations d'oxygène à l'effort maximal (**Figure.1** Percent-predicted  $VO_{2max}$  in the youth in remission group and in healthy controls )

**Legends:** Box plot of percent -predicted  $VO_{2max}$  values in the youth in remission group and in healthy controls. The bottom and top of the box represent the first and third quartiles. Inside the box, the band represents the second quartile (median) and the circle the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values.



**Figure 2 :** Comparaison des consommations d'oxygène au seuil ventilatoire (SV1) (**Figure.2** Percent-predicted VAT in the youth in remission group and in healthy controls)

**Legends :** Box plot of percent-predicted VAT values in the youth in remission group and in healthy controls. The bottom and top of the box represent the first and third quartiles. Inside the box, the band represents the second quartile (median) and the circle the mean. The whiskers represent the minimum and maximum values.



**Figure 3** Abstract visuel requis pour publication dans Blood Advance

Légende : BMI, body mass index, CPET, cardio pulmonary exercise test, HSCT : hematopoietic stem cells transplantation, NMHD : non malignant hematologic disease, RT : radiotherapy, VO<sub>2</sub> max: maximal oxygen uptake consumption, VO<sub>2</sub> VAT : oxygen uptake at ventilatory anaerobic threshold, M, magnitude : difference between the youth in remission and healthy control for mean values

### **Annexe n°3 : Figures et tableaux du corpus**

**Tableau 4 :** *Risque relatif de pathologies invalidantes chez les survivants.*

**Figure 4 :** Incidence cumulée des pathologies chroniques pour chaque sous-groupe de pathologie oncologique

**Figure 5 :** *Synthèse de la littérature scientifique : impact de l'augmentation des capacités aérobiques (VO<sub>2</sub>max) sur la mortalité*

**Figure 6 :** *Synthèse de la littérature scientifique : comparaison de capacité aérobique basse vs élevée*

**Figure 7 :** *Participation des survivants à l'activité physique*

**Figure 8 :** *HUNT study : Effet protecteur et perdurant de l'activité physique sur les capacités aérobiques*

**Figure 9 :** *HUNT study : Effet de l'activité physique sur les capacités aérobiques*

**Tableau 5 :** *Participation à l'activité physique chez les survivants de cancer vs témoins*

**Figure 10 :** *Performance physique comparé des survivants avec contrôle*

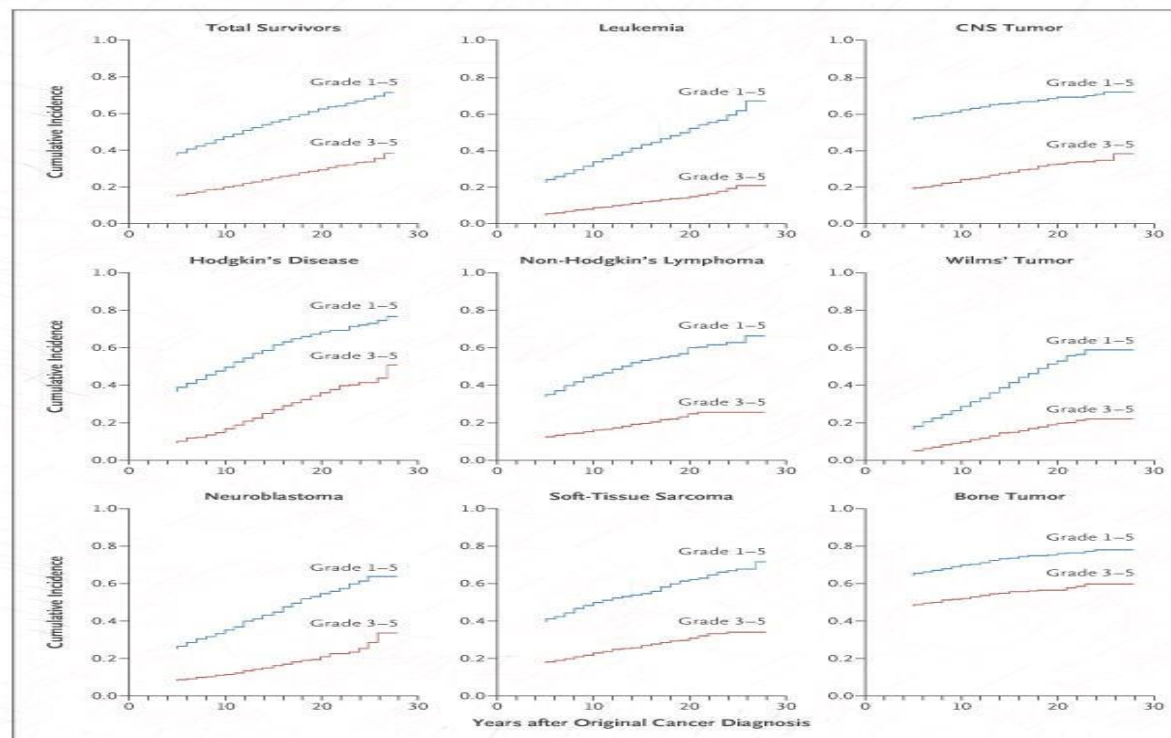
**Figure 11 :** *Impact de l'obésité (augmentation de l'IMC) sur les capacités d'endurance des survivants*

**Table 3.** Relative Risk of Selected Severe (Grade 3) or Life-Threatening or Disabling (Grade 4) Health Conditions among Cancer Survivors, as Compared with Siblings.

Condition	Survivors (N=10,397)	Siblings (N=3034)	Relative Risk (95% CI)
	percent		
Major joint replacement*	1.61	0.03	54.0 (7.6–386.3)
*Congestive heart failure	1.24	0.10	15.1 (4.8–47.9)
Second malignant neoplasm†	2.38	0.33	14.8 (7.2–30.4)
Cognitive dysfunction, severe	0.65	0.10	10.5 (2.6–43.0)
*Coronary artery disease	1.11	0.20	10.4 (4.1–25.9)
*Cerebrovascular accident	1.56	0.20	9.3 (4.1–21.2)
Renal failure or dialysis	0.52	0.07	8.9 (2.2–36.6)
Hearing loss not corrected by aid	1.96	0.36	6.3 (3.3–11.8)
Legally blind or loss of an eye	2.92	0.69	5.8 (3.5–9.5)
Ovarian failure‡	2.79	0.99	3.5 (2.7–5.2)

**Tableau 4 :** Risque relatif de pathologies invalidantes chez les survivants (source : Oeffinger et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer, 2006)

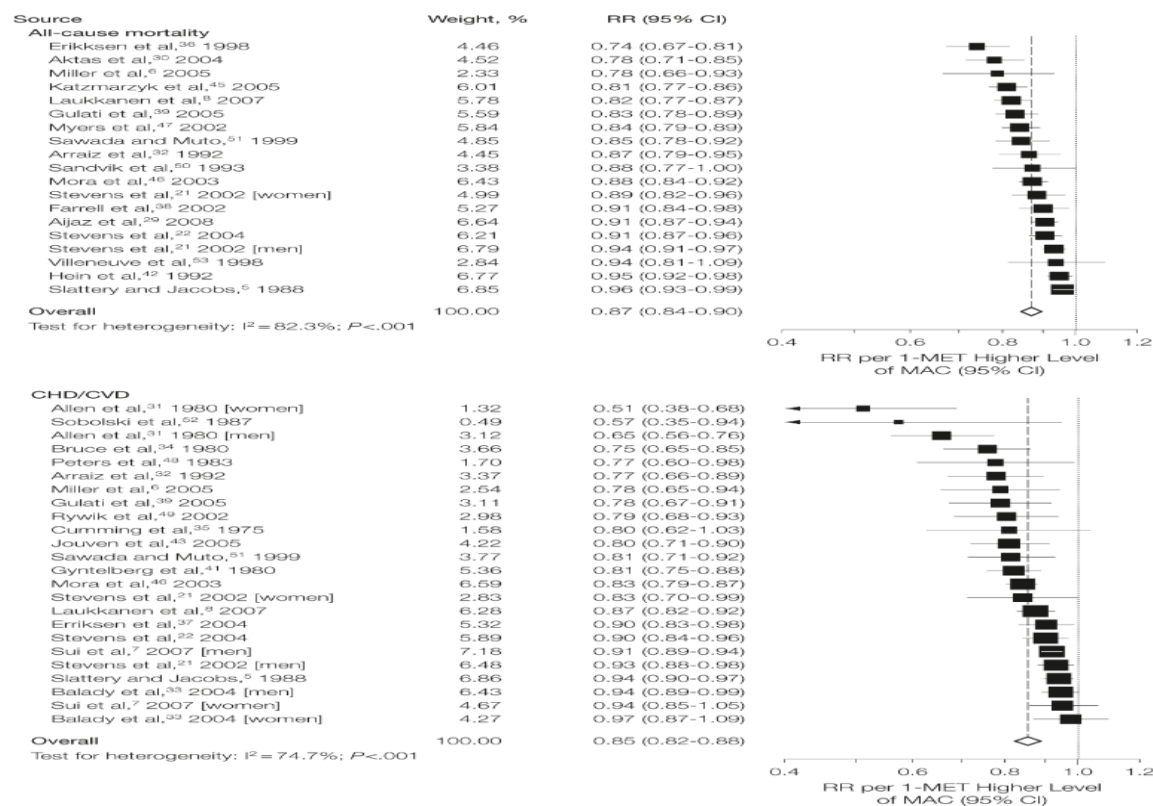
*Légende :* Survivants, Siblings = Témoins, \*Maladies cardiovasculaire avec RR entre 9 et 15



**Figure 4** : Incidence cumulée des pathologies chroniques pour chaque sous-groupe de pathologie oncologique. (source : Oeffinger et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer, 2006)

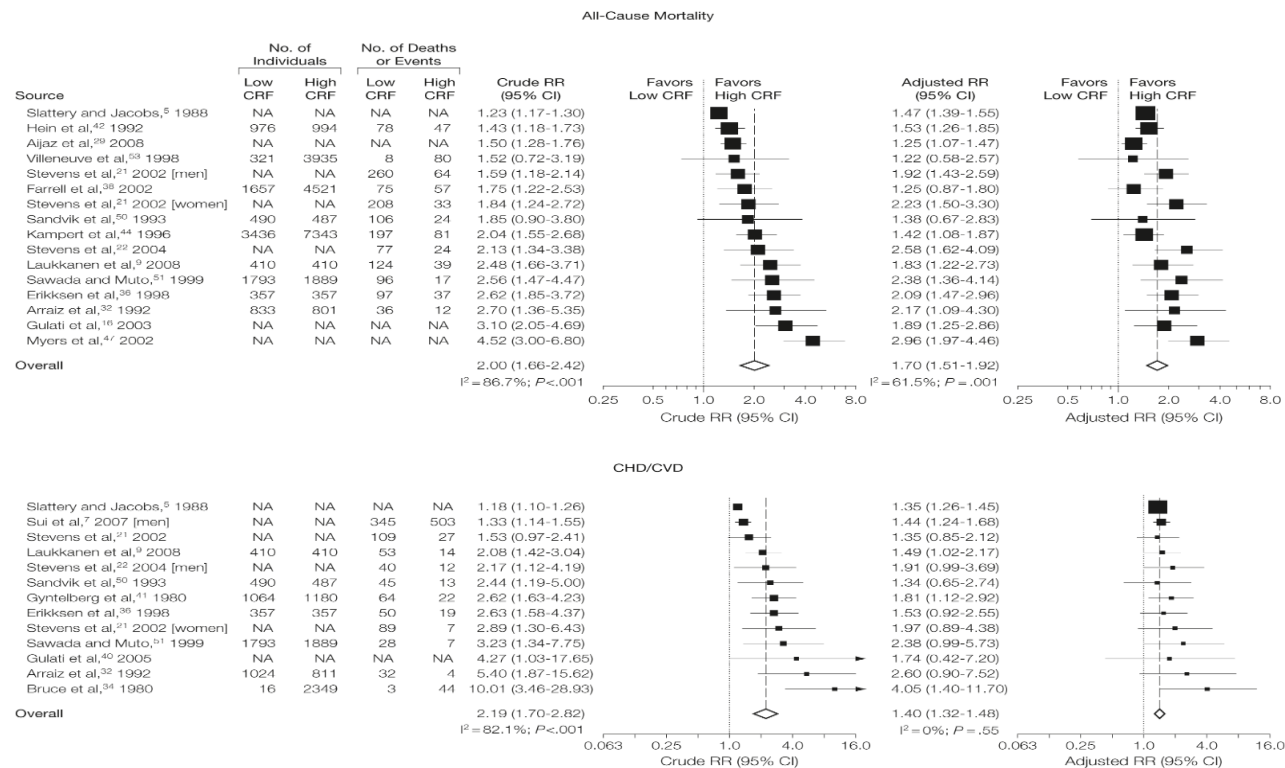
Légende : Incidence cumulée pour les comorbidités tout grade (courbe bleue) : 60% à 24 ans du diagnostic, Incidence cumulée des comorbidités sévère à fatale (courbe rouge) : 20-40% à 20 ans





**Figure 5** : Synthèse de la littérature scientifique : impact de l'augmentation des capacité aérobie ( $VO_2max$ ) sur la mortalité. (Source : Kodama et al, Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis NEJM 2009)

Légende : Mortalité tout cause (figure haute) et mortalité pour cause cardiaque et cardiovasculaire (figure basse), réduction du risque relatif pour chaque 3.5 ml/kg/min de  $VO_2$  supplémentaire (1 MET)



**Figure 6** : Synthèse de la littérature scientifique : comparaison de capacité aérobie basse vs élevée. (Source : Kodama et al, Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis NEJM 2009)

*Légende* : Mortalité tout cause (figure haute) et mortalité pour cause cardiaque et cardiovasculaire (figure basse), RR pour mortalité toute cause 1.70 et RR pour mortalité cardiovasculaire 1.40.

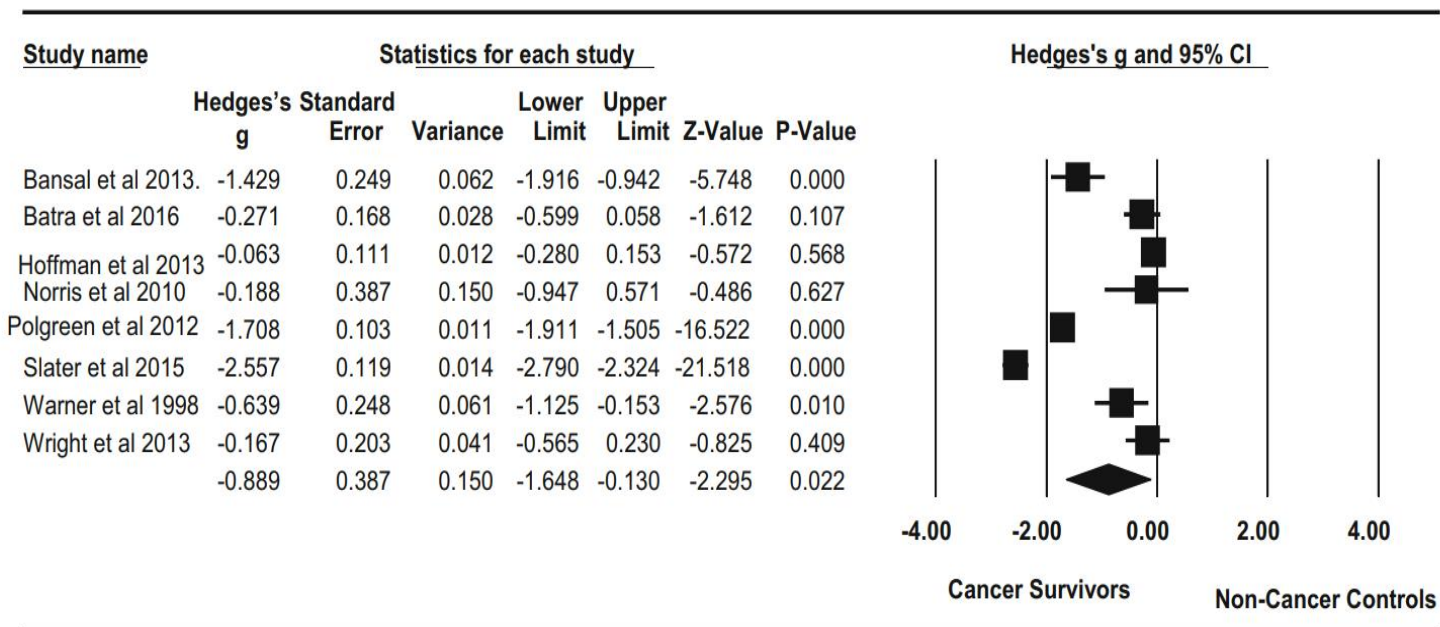


Fig. 2 Meta-analysis of physical activity levels

**Figure 7** : Participation des survivants à l'activité physique (source : Antwi et al, Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: a meta-analysis of observational studies, 2019)

*Légende* : Méta analyse montrant la diminution de participation des survivants à l'activité physique, peu de suivi des recommandations en termes d'activité sportive.

HUNT1 PAI	HUNT3 PAI	Female					Male				
		n	Crude Mean <sup>a</sup>	Age-Adjusted Difference	P <sub>trend</sub>	Adjusted <sup>b</sup> Difference (95% CI)	n	Crude Mean <sup>a</sup>	Age-Adjusted Difference	P <sub>trend</sub>	Adjusted <sup>b</sup> Difference (95% CI)
Inactive	Inactive	44	28.9	0.0		0.0 (Reference)	92	36.5	0.0		0.0 (Reference)
	Low	65	31.0	1.2		0.6 (-1.2 to 2.3)	90	38.8	3.3		2.9 (1.2 to 4.7)
	Medium	120	32.5	2.6		2.1 (0.6 to 3.6)	76	39.0	3.8		3.5 (1.7 to 5.3)
	High	52	34.9	4.6		3.7 (1.9 to 5.5)	47	41.0	5.2		5.2 (3.1 to 7.3)
	Total	281			P < 0.001		305			P < 0.001	
Low	Inactive	26	29.0	-1.5		-1.6 (-3.6 to 0.4)	19	38.5	-0.8		-1.3 (-4.4 to 1.9)
	Low	79	30.7	0.0		0.0 (Reference)	57	39.6	0.0		0.0 (Reference)
	Medium	157	32.4	2.2		1.9 (0.7 to 3.1)	87	41.3	3.0		2.2 (0.2 to 4.3)
	High	69	32.7	1.3		1.0 (-0.5 to 2.4)	54	41.6	3.4		3.2 (1.0 to 5.5)
	Total	331			P = 0.004		217			P < 0.001	
Medium	Inactive	12	30.9	-2.2		-1.3 (-4.6 to 1.9)	16	37.1	-5.4		-4.7 (-7.7 to -1.6)
	Low	27	33.8	0.2		-0.4 (-2.7 to 1.9)	42	36.2	-6.2		-5.7 (-7.8 to -3.7)
	Medium	126	32.3	0.0		0.0 (Reference)	108	42.6	0.0		0.0 (Reference)
	High	75	36.9	3.9		3.1 (1.5 to 4.7)	81	43.7	1.6		1.4 (-0.3 to 3.1)
	Total	240			P < 0.001		247			P < 0.001	
High	Inactive	0	—	—		— —	13	39.8	-11.8		-7.7 (-12.4 to -3.0)
	Low	4	34.2	-5.9		-0.3 (-7.6 to 6.9)	16	40.6	-9.2		-8.2 (-12.0 to -4.3)
	Medium	24	33.9	-4.3		-2.4 (-6.5 to 1.6)	55	43.0	-6.1		-5.2 (-7.7 to -2.6)
	High	26	41.5	0.0		0.0 (Reference)	84	48.4	0.0		0.0 (Reference)
	Total	54			P = 0.211		168			P < 0.001	

<sup>a</sup> Determines crude mean  $\dot{V}O_{2peak}$  in milliliters per kilogram per minute.  
<sup>b</sup> Adjusted for age, smoking status (categorical), level of education (categorical), and weight change (HUNT3 - HUNT1).

**Figure 8 :** HUNT study : Effet protecteur et perdurant de l'activité physique sur les capacités aérobie (source : Aspenes et al, Physical Activity as a Long-Term Predictor of Peak Oxygen Uptake: The HUNT Study, 2011)

Légende : PAI : Physical activity index, HUNT 1 : cohorte historique, HUNT 3 : HUNT 1 après suivi prospectif. Effet protecteur dose dépendant et effet seuil observé pour de très haut niveau d'activité physique sur la  $VO_{2max}$

	<i>n</i>	Crude Mean VO <sub>2peak</sub>	Age-Adjusted Difference	Adjusted <sup>a</sup> Difference	95% CI	<i>P</i> <sub>trend</sub>
<b>Females</b>						
PAI						
Inactive <sup>b</sup>	281	32.0	Ref	Ref		
Low	331	31.8	0.5	0.0	-0.8 to 0.8	
Medium	240	33.8	2.4	1.7	0.8 to 2.5	
High	54	37.6	5.0	3.3	1.9 to 4.8	<0.001
PA recom <sup>c</sup>						
No	880	32.6	Ref	Ref		
Yes	26	39.2	5.5	3.3	1.3 to 5.3	0.002
<b>Males</b>						
PAI						
Inactive <sup>b</sup>	305	38.5	Ref	Ref		
Low	217	40.7	2.6	2.0	0.9 to 3.2	
Medium	247	41.5	4.0	2.9	1.8 to 4.1	
High	168	45.2	6.0	4.6	3.3 to 5.9	<0.001
PA recom <sup>c</sup>						
No	828	40.3	Ref	Ref		
Yes	109	46.6	5.3	4.2	2.8 to 5.5	<0.001

<sup>a</sup> Adjusted for age (continuous), weight change (HUNT3 - HUNT1), smoking status (never, former, current), and education (≤9, 10-12, and ≥13 yr).  
<sup>b</sup> Inactive also includes people who reported a PA frequency of <1 wk<sup>-1</sup>.  
<sup>c</sup> Derived from the 2007 recommendations from the American College of Sports Medicine. PAI, physical activity index score; Ref, reference; PA Recom, physical activity as recommended from the American College of Sports Medicine 2007.

**Figure 9** : VO<sub>2</sub>max en fonction de l'activité physique dans la cohorte HUNT (source : Aspenes et al, Physical Activity as a Long-Term Predictor of

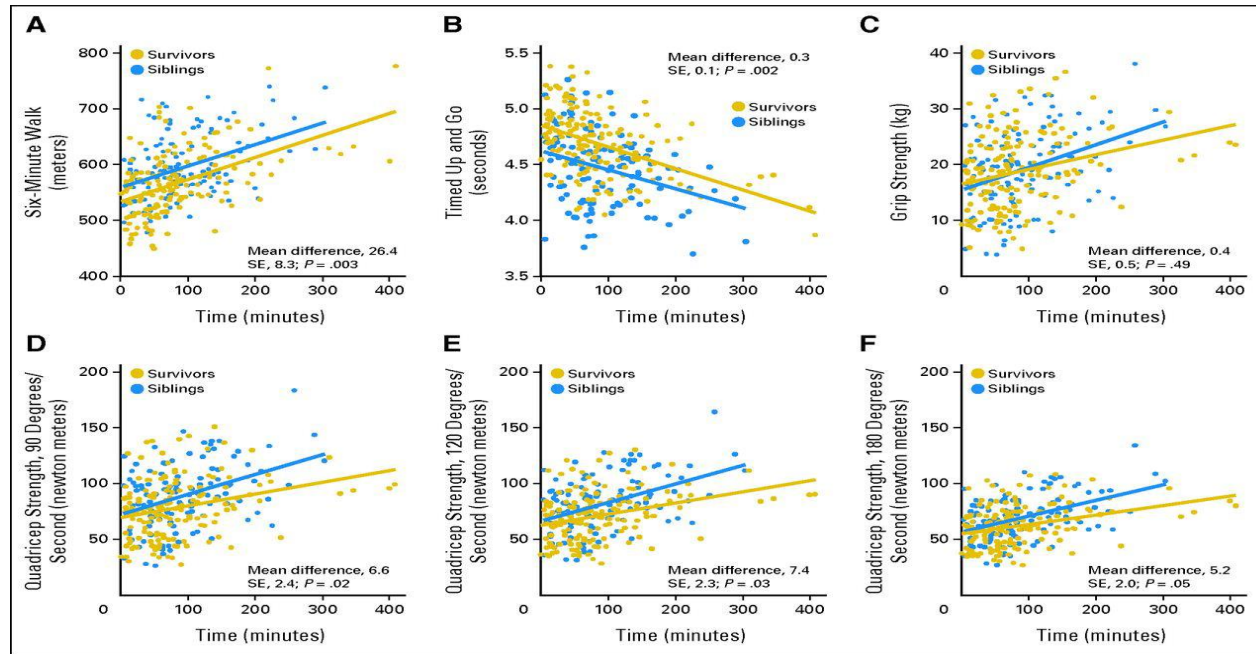
Peak Oxygen Uptake: The HUNT Study, 2011)

*Légendes décrites sous la figure.*

Characteristic	Participant Survivors (n = 183) <sup>a</sup>		Survivors With No Physical Performance Assessment (n = 136)		P	Participant Siblings <sup>b</sup> (n = 147)		Siblings With No Physical Performance Assessment (n = 59)		P
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
Current age, years	13.5	2.5	15.9	1.9	< .001	13.4	2.4	13.9	2.3	.17
Age at diagnosis, years	4.2	3.0	4.8	3.1	.07					
Time since diagnosis, years	9.3	3.0	11.1	3.0	< .001					
Height, cm	158.1	12.8	164.9	12.3	< .001	159.5	13.6	161.4	14.5	.37
Weight, kg	55.9	18.4	63.8	19.5	< .001	55.0	17.4	57.9	18.5	.28
BMI percentile	65.9	27.4	62.5	29.5	.29	62.8	27.6	65.9	26.9	.47
Weekly minutes of physical activity	89.0	89.2	79.0	59.6	.26	94.0	63.9	100.0	75.3	.59
Sex					.80					.10
Female										
No.	86		62			73		22		
%	47.0		54.4			50.0		37.3		
Male										
No.	97		74			74		37		
%	53.0		45.6			50.0		62.7		

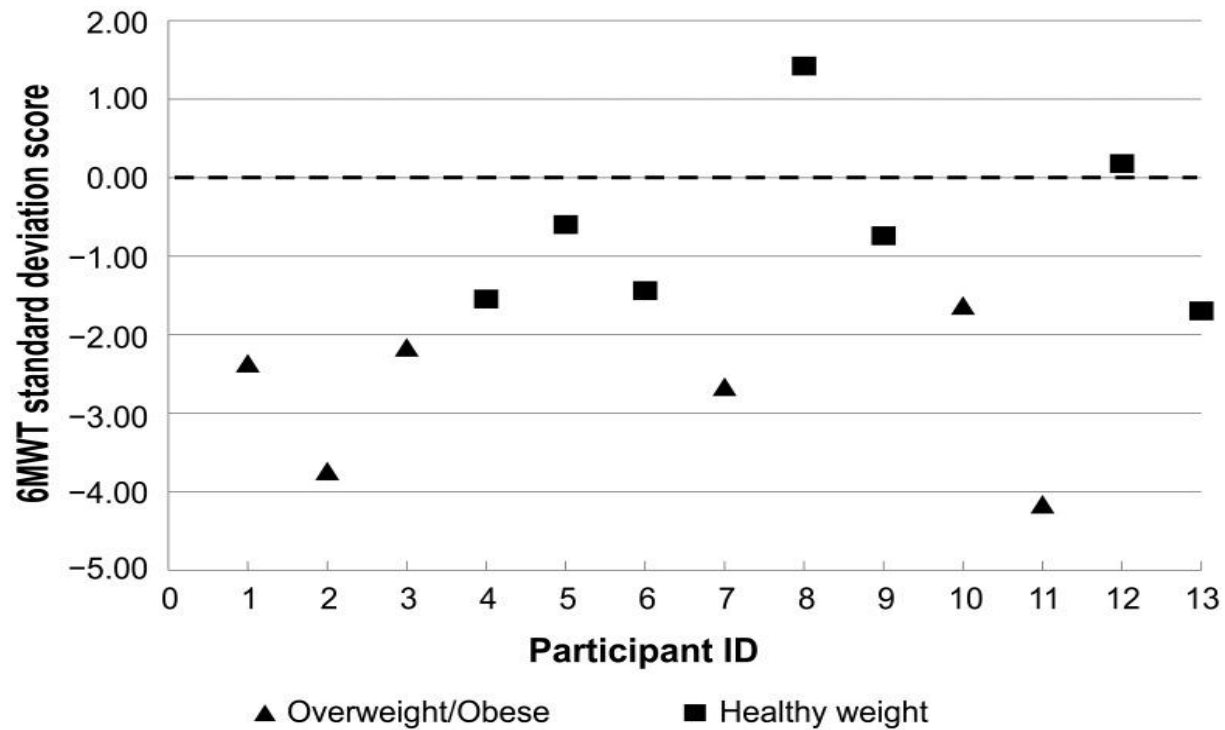
**Tableau 5** : Participation à l'activité physique chez les survivants de cancer vs témoins (source : Hoffman et al., Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors, 2013)

*Légende* : Weekly minutes of physical activity = temps moyen d'activité physique en minutes par semaine, 89 minutes pour les survivants < 150 minutes recommandé par l'OMS



**Figure 10** : Performance physique comparé des survivants avec contrôle témoins (source : Hoffman et al., Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors, 2013)

*Légendes: Test d'endurance : (A) Test de marche 6 minutes ; (B) timed up-and-go test ; Test de performance : (C) Force d'agrippement ; (D) Testing performance quadriceps (90°) ; (E) Testing performance quadriceps (120°) ; (F) Testing performance quadriceps (180°). Les travaux d'endurance et force musculaire en continu sont plus difficile pour les survivants.*



**Figure11** : Impact de l'obésité (augmentation de l'IMC) sur les capacités d'endurance des survivants (source : Hung et al., Associating Physical Activity Levels with Motor Performance and Physical Function in Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia, 2017)



## Annexe n°5 : CLINICAL TRIAL délivrée pour ONCO CPET

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt  
Release Date: March 22, 2021

ClinicalTrials.gov ID: NCT04815447

### Study Identification

Unique Protocol ID: RECHMPL20\_0089  
Brief Title: Cardiopulmonary Fitness and Its Clinical Determinants of a Population of Childhood Cancer Survivor ( ONCO-SPORT )  
Official Title: Cardiopulmonary Fitness and Its Clinical Determinants of a Population of Childhood Cancer Survivor: a Controlled Retrospective Study  
Secondary IDs:

### Study Status

Record Verification: March 2021  
Overall Status: Completed  
Study Start: March 1, 2020 [Actual]  
Primary Completion: February 1, 2021 [Actual]  
Study Completion: February 20, 2021 [Actual]

### Sponsor/Collaborators

Sponsor: University Hospital, Montpellier  
Responsible Party: Sponsor  
Collaborators: Pediatric Oncology Department, Montpellier University Hospital, France  
Pediatric and Congenital Cardiology Department, Montpellier University Hospital, France

### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No  
U.S. FDA-regulated Device: No  
U.S. FDA IND/IDE: No  
Human Subjects Review: Board Status: Approved  
Approval Number: IRB-MPT\_2020\_02\_202000376  
Board Name: IRB de Montpellier  
Board Affiliation: IRB - UH Montpellier  
Phone: 04 67 33 98 33  
Email: cler-irb@chu-montpellier.fr  
Address:  
CHU de Montpellier - Hôpital La Colombière - Pavillon 32

39 avenue Charles Flahault - 34295 Montpellier Cedex 5

Data Monitoring: No

FDA Regulated Intervention: No

## Study Description

**Brief Summary:** Medical progress have made it possible to considerably improve the survival of children with an oncological disease. Currently, the survival rate increased to above 90 % in the most developed countries . This increase of childhood cancer survivors (CCS) asks us about their future and their quality of life. Assessing health related life quality , previous studies observe that in this particular population of patients, it is related to a poor physical capacity , physical activity level and many of these patients do not meet the activity level recommended by the world health organization due to fatigability and sedentary behaviours . In addition to these habits, the CCS are more susceptible to develop cardiovascular risk (CVR) leading to cardiovascular disease in adulthood and increases them mortality . Furthermore, CCS who have been experiencing hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) are more susceptible to develop these CVR. In parallel with the common CVR, lower cardiopulmonary fitness assessed by cardiopulmonary exercise test (CPET) in the general population has been established as a major and independent CVR for cardiologic events.

Cardiopulmonary fitness assessed by maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) allows physicians to measure metabolic response to maximal effort in a population that is known as VO2max. This domain of applied physiology permits a new way to approach the understanding of global health prognosis in chronic disease. For example, decrease of VO2max is involved in lower quality of life in patients with congenital heart disease. Cardiopulmonary exercise test for VO2max exploration has been demonstrated feasible in child patients with leukemia or other tumors after intensive chemotherapy, prior to HSCT.

Assessment of cardiopulmonary fitness in CCS is already described in previous studies, but this study aimed to compare a maximal CPET assessment on a large childhood cancer survivors cohort with healthy control, on a quite young cohort, during the oncologic follow up and find out its determinants.

**Detailed Description:** This is a controlled, monocentric, cross-sectional study conducted in a tertiary care center for oncologic disease in children (Montpellier University Hospital, France) was carried out between November 2010 and November 2020.

Two groups were identified: CCS group and control group.

## Conditions

**Conditions:** Childhood Cancer

**Keywords:** childhood cancer survivors  
VO2max  
Ventilatory anaerobis threshold  
Cardio-pulmonary exercise test  
Hematopoietic stem cells transplantation  
Radiotherapy

## Study Design

**Study Type:** Observational

Observational Study Model: Cohort  
 Time Perspective: Retrospective  
 Biospecimen Retention: None Retained  
 Biospecimen Description:  
 Enrollment: 500 [Actual]  
 Number of Groups/Cohorts: 2

### Groups and Interventions

Groups/Cohorts	Interventions
<b>CCS group</b> Patients under 25 were recruited in the pediatric CPET laboratory of Montpellier University Hospital after a regular paediatric cardiology outpatient visit.	
<b>Control</b> The control group consisted in children referred for a non-severe functional symptom linked to exercise (murmur, palpitation, or dyspnoea) or for a medical sports certificate. These children were classified in the control group only after a completely normal check-up, including physical examination, electrocardiogram, echocardiography, and spirometry.	

### Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. comparison of VO<sub>2</sub>max for CCS patients compared to control children  
 comparison of the mean of VO<sub>2</sub>max value in ml/kg/min between CCS group and control group  
 [Time Frame: 1 day]

Secondary Outcome Measure:

2. comparison of ventilatory anaerobic threshold (VAT) for CCS patients compared to control children  
 comparison of the mean of VAT value in ml/kg/min between CCS group and control group  
 [Time Frame: 1 day]
3. correlation between clinical determinants and VO<sub>2</sub>max in the CCS group  
 with multivariate analysis, we will look for the correlation between the clinical determinants and the decreased of VO<sub>2</sub>max in CCS group.  
 [Time Frame: 1 day]

### Eligibility

Study Population: -CCS having been complete a full regimen for oncological disease and considered in remission at the end of treatment -Controlled children with completely normal check-up, including physical examination, ECG, echocardiography and spirometry

Sampling Method: Non-Probability Sample

Minimum Age: 6 Years

Maximum Age: 25 Years

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion criteria for CCS group :

- aged between 5 and 25 years old,
- having been complete a full regimen for oncological disease and considered in remission at the end of treatment. Remission was considered in absence of relapse or new treatment initiated before the CPET end point.

Inclusion criteria for control group :

- children referred for a nonsevere functional symptom linked to exercise (murmur, palpitation or dyspnoea) or for a medical sports certificate.
- completely normal check-up, including physical examination, ECG, echocardiography and spirometry.

Exclusion criteria for control group:

- Children with any chronic disease, medical condition (cardiac, neurological, respiratory, muscular or renal)
- Children with any medical treatment
- Children requiring any further specialised medical consultation

### Contacts/Locations

Central Contact Person:

Central Contact Backup:

Study Officials:

Locations:

### IPDSharing

Plan to Share IPD: Undecided  
NC

### References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:



## **Annexes n°6 : Lettre de soumission à la revue BLOOD ADVANCE**

Arthur Gavotto, M.D.

Pediatric and Congenital Cardiology Department, M3C referral center

Arnaud De Villeneuve University Hospital

371 avenue du Doyen Giraud

34295 Montpellier, France

May 27<sup>th</sup>, 2021

Re: submission of a manuscript entitled “**Cardiopulmonary fitness in youth treated by chemotherapy with or without HSCT versus healthy controls**”

Dear Sir or Madam,

I am submitting to the *Blood Advances* a manuscript entitled “**Cardiopulmonary fitness in youth treated by chemotherapy with or without HSCT versus healthy controls controls.**” by Arthur Gavotto, Vincent Dubard, Helena Hugué, Marie-Christine Picot, Hamouda Abassi, Sophie Guillaumont, Gregoire De La Villeon, Stephanie Haouy, Nicolas Sirvent, Anne Sirvent, Alexandre Theron, Anne Requirand, Stefan Matecki and Pascal Amedro.

Youths treated for oncologic or non-malignant disease by chemotherapy are known to be susceptible to cardiovascular risk. maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) is an independent cardiovascular risk factor which is simple to assess. This controlled cross-sectional study compared the cardiopulmonary exercise test (CPET) of youths in remission (patients treated for cancer or non-malignant haematological disease requiring a hematopoietic graft) to healthy subjects.

With 477 subjects aged 6 to 25 years old (77 youth in remission and 400 controls) with mean delay between end of treatment and CPET at  $2.9 \pm 2.3$  years, we showed that youths in remission was lower mean  $VO_{2max}$  ( $37.3 \pm 7.6$  mL/Kg/min) than control group with a magnitude of the difference of 6 mL/kg/min. The impaired  $VO_{2max}$  was 5.4 times more important for youths in remission. This impairment was secondary to muscular deconditioning and not to a respiratory or heart problem. A lower  $VO_{2max}$  was associated with female gender, higher BMI, and received radiotherapy or hematopoietic stem cells transplantation.

This high prevalent of low cardiopulmonary fitness in a population of youth in remission could be supported by rehabilitation programs.

We believe that the study on the cardiopulmonary fitness in youth treated with chemotherapy for cancer or non-malignant disease and its clinical determinants may be of interest for the reader of *Blood Advances*.

I will be the Corresponding Author for this manuscript submission. I will be responsible for communicating with the other authors about progress, submissions of revisions and final approval of proofs.

I look forward to your review.

Sincerely,  
Arthur Gavotto, MD

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*



## **RESUME**

### **Contexte**

Les jeunes traités pour une maladie oncologique ou non maligne par chimiothérapie sont connus pour être sensibles au risque cardiovasculaire. La consommation maximale d'oxygène ( $VO_{2max}$ ) est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant qui est simple à évaluer.

### **Objectifs**

- Comparer l'aptitude à l'effort des jeunes en rémission avec celle des témoins sains
- Identifier les déterminants cliniques associés au  $VO_{2max}$  dans cette population.

### **Méthode**

Etude transversale contrôlée réalisée de 2010 à 2020.

Deux groupes ont été identifiés : le groupe des jeunes en rémission (patients traités pour un cancer ou une maladie hématologique non maligne nécessitant une greffe hématopoïétique) et les témoins (sujets sains) ayant subi une épreuve cardio respiratoire de l'effort.

### **Résultats**

477 sujets âgés de 6 à 25 ans ont été inclus (77 jeunes en rémission et 400 témoins) avec un délai moyen entre la fin du traitement et le test de  $2,9 \pm 2,3$  ans. Dans le groupe des jeunes en rémission, le  $VO_{2max}$  moyen était significativement plus faible ( $37,3 \pm 7,6$  mL/Kg/min) que dans le groupe témoin avec une amplitude de la différence de 6 mL/kg/min ( $P < 0,01$ ). Une  $VO_{2max}$  inférieure était associée au sexe féminin, un IMC plus élevé et avoir reçu une radiothérapie ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### **Conclusion**

La population de jeunes en rémission a montré dans notre étude de plus faibles capacités d'adaptation à l'effort. Cette déficience était secondaire à un déconditionnement musculaire. Le dépistage précoce pourrait améliorer le devenir de ces jeunes en adressant ces patients à des programmes de réadaptation.

**Mots clés** : capacité aérobie, cohorte oncologique, épreuve d'effort pédiatrique, dépistage précoce, déconditionnement,  $VO_{2max}$ , réhabilitation