

Faculté des sciences de la motricité

Cardiomyopathies secondaires aux traitements chez les survivants d'un cancer pédiatrique : quelle place pour l'activité physique ?

Auteur : Pauline Hottat

Promoteur(s) : Laurence Hegyi et Lucas Holander

Année académique 2023-2024

Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] – KINE2M

Remerciements

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Avant tout, je tiens à exprimer ma plus sincère gratitude envers mes promoteurs, Madame Laurence Hegyi et Monsieur Lucas Holander, pour leur soutien constant, leurs conseils avisés et leur patience tout au long de ce projet.

Je tiens également à remercier Madame Sophie Patris pour son aide dans ma recherche documentaire et Madame Louise Declerck pour ses précieux conseils durant ces nombreux ateliers organisés par la FSM. Merci aussi à Madame Anne Rozenberg, sans qui ce mémoire n'aurait pas été aussi agréable à lire.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leur présence, leur soutien moral, leur patience et leurs encouragements incessants.

Table des matières

1	Introduction.....	1
2	Méthode	3
3	Contexte médical et état des lieux des traitements en oncologie pédiatrique..	5
3.1	Définitions.....	5
3.1.1	Le cancer pédiatrique	5
3.1.2	Les survivants d'un cancer pédiatrique	6
3.2	Données statistiques.....	6
3.3	La stadification du cancer	9
3.4	Les différents types de cancers pédiatriques	9
3.4.1	Les leucémies	9
3.4.2	Lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux.....	11
3.4.3	Tumeurs du système nerveux central (SNC) et divers néoplasmes intracrâniens et intraspinaux (NII)	12
3.4.4	Tumeurs osseuses.....	12
3.5	Les traitements et leurs effets secondaires.....	13
3.5.1	La chimiothérapie	13
3.5.2	La radiothérapie.....	14
3.5.3	La chirurgie.....	14
3.5.4	Autres thérapies.....	15
3.5.5	Les effets secondaires au long terme chez les survivants	16
4	Le cancer pédiatrique et la santé cardiaque	19
4.1	Les traitements anti-cancéreux et la cardiotoxicité	19
4.2	Les cardiomyopathies induites par les traitements.....	21
4.2.1	Les cardiomyopathies en oncologie pédiatrique	21
4.2.2	Pathophysiologie des cardiomyopathies induites par chimiothérapie	24
4.2.3	Pathophysiologie des cardiomyopathies induites par radiothérapie.....	28
4.2.4	Prévention et surveillance des structures et fonctions cardiaques après traitement	30
5	Les effets de l'activité physique sur les cardiomyopathies induites par les traitements	33
6	Discussion	45
7	Conclusion	50
8	Annexes.....	51
9	Bibliographie.....	71

Liste des abréviations

1RM : une répétition maximale
6MWD: *6-minute walk distance test* ou test de marche de six minutes
CCSS: *Childhood Cancer Survivor Study*
CPET : *Cardiopulmonary exercise test* ou épreuve d'effort cardiopulmonaire
DCLTC : dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer
DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène ou *ROS : réactive oxygène species*
FC (max) : Fréquence cardiaque (maximale)
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FR : Fraction de raccourcissement
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LH : Lymphome Hodgkinien
LLA : Leucémie lymphoblastique aigue
LMA : Leucémie myéloïde aigue
LNH : Lymphome non-Hodgkinien
NCI : National Cancer Institute
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PEDro : *Physical Therapy Evidence Database*
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
VG : Ventricule gauche

1 Introduction

Au cours des dernières décennies, les avancées en oncologie pédiatrique ont considérablement amélioré le pronostic des enfants atteints d'un cancer, allant jusqu'à un taux de survie global à cinq ans d'en moyenne 80% (Ward et al., 2014). Néanmoins, à mesure que le taux de rémission augmente et les thérapies anti-cancéreuses se développent, notre compréhension des effets indésirables sur le long terme s'accroît également. En effet, il est désormais clair que les dommages causés par les traitements standards, tels que la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent ne se manifester symptomatiquement que des années après l'arrêt de ceux-ci.

Ainsi, malgré une espérance de vie prolongée de plusieurs décennies après la fin des traitements, jusqu'à trois quarts des survivants rapportent avoir une maladie chronique 30 ans après le diagnostic (Oeffinger et al., 2006). Parmi les causes de mortalité précoce dans cette population, les maladies cardiovasculaires font partie des conséquences les plus fréquentes dues à la nature cardiotoxique des traitements anticancéreux (Armstrong et al., 2014; Mertens et al., 2008). Les cardiomyopathies, caractérisées par des altérations tant structurelles que fonctionnelles du muscle cardiaque, représentent une proportion non négligeable de ces atteintes cardiaques qui menacent la santé et la qualité de vie des enfants ayant survécu à un cancer.

L'intérêt clinique de ce mémoire était, sur base de la littérature scientifique, d'explorer les différentes pistes thérapeutiques existantes visant à atténuer l'impact de ces thérapies cardiotoxiques. Très tôt dans notre recherche, l'exercice physique s'est démarqué comme une voie prometteuse non pharmacologique.

Si les bienfaits de l'activité physique régulière dans une population générale ne sont plus à démontrer, ses effets spécifiques sur la protection cardiaque dans un contexte d'oncologie pédiatrique restent, quant à eux, relativement peu étudiés. Certes, comme nous le présenterons dans ce travail, des preuves méta-analytiques ont relevé l'intérêt de l'activité physique comme intervention cardioprotectrice. Néanmoins, à notre connaissance, aucune revue systématique

ne s'est penchée sur les effets spécifiques de l'exercice physique sur les cardiomyopathies induites par les traitements anti-cancéreux chez ces patients. Dès lors, notre objectif principal en présentant ce mémoire était de rassembler et résumer les preuves scientifiques existantes concernant les effets de l'activité physique sur les pathologies cardiaques, plus spécifiquement les cardiomyopathies, induites par les traitements chez les survivants d'un cancer pédiatrique et, de ce fait, la place qu'elle occupe sur le long terme dans leur prise en charge en kinésithérapie.

Dans un premier temps, cette revue de la littérature examinera le contexte médical entourant le cancer pédiatrique, en définissant les termes essentiels à la bonne compréhension du sujet et en explorant les chiffres clés à l'échelle mondiale et belge. Ensuite, nous nous pencherons plus en détails sur les différents types de cancers, leurs traitements, ainsi que les effets secondaires les plus couramment rencontrés.

Dans un deuxième temps, nous aborderons plus en détail les différents troubles cardiaques retrouvés dans cette population et nous nous attarderons plus longuement sur les cardiomyopathies et leur pathophysiologie, ainsi que sur les différentes mesures de prévention déjà en place pour contrer ces effets néfastes. Enfin, nous explorerons le rôle de l'activité physique chez les survivants d'un cancer pédiatrique, en analysant les études évaluant son impact sur les cardiomyopathies induites par les traitements. Nous terminerons par proposer des recommandations pour la pratique clinique et les recherches futures dans ce domaine.

2 Méthode

Les recommandations SANRA (Baethge et al., 2019) ont été utilisées comme ligne directive afin de structurer cette revue narrative. Cet outil d'évaluation a pour but d'analyser de manière critique et succincte les articles non systématisés. Cette échelle est composée de six items notés de 0 (faible qualité) à 2 (haute qualité), avec un score intermédiaire de 1. Le score maximal atteignable est 12. La checklist reprenant les six items (importance de l'article, objectifs, description de la méthode de recherche, référencement, raisonnement, présentation des données pertinentes et appropriées) est reprise en **annexe 1**.

Sur base de la question de recherche « *Quels sont les effets de l'activité physique sur les cardiomyopathies induites par les traitements en oncologie pédiatrique ?* » nous avons construit notre équation de recherche (**tableau 1**). Celle-ci a été adaptée aux différentes bases de données utilisées : Pubmed, Embase et Scopus. La stratégie de recherche qui en découle est détaillée dans le diagramme de flux (**fig.1**). Cette stratégie a généré de nombreux doublons que nous avons éliminé grâce au logiciel EndNote 20. Nous avons ensuite exclu les documents selon les critères d'inclusion suivants : a) Les sujets des essais cliniques étaient <18 ans lors du diagnostic et avaient terminé les traitements anticancéreux, b) Les articles sur le sujet de la cardiotoxicité chez les survivants d'un cancer pédiatrique, c) Les articles dont le texte intégral a été publié en français ou en anglais. Les résultats finaux (n=48) qui sont ressortis de cette recherche ont constitué les données principales qui nous ont servi à répondre à notre question de recherche. La qualité de six études évaluant les effets d'une intervention d'exercices a été analysée par les échelles PEDro et Downs and Black (**annexes 2 et 3**).

De plus, afin de pouvoir générer un contexte théorique suffisant et nécessaire à ce travail, 88 articles issus des références de ces résultats ont été inclus, accompagnés de recherches supplémentaires avec les mots clés suivants : « *cancer* », « *childhood cancer survivor* », « *treatment* », « *late effects* », « *cardiotoxicity* », « *cardiomyopathy* », « *anthracyclines toxicity* », « *radiotherapy* ». Parmi les résultats obtenus nous avons avant tout sélectionné

les références provenant de méta-analyses et revues systématiques et nous avons également privilégié, quand cela était possible, les essais contrôlés randomisés afin d’affiner nos critères de sélection. Des sites internet de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou encore des instituts pour la recherche contre le cancer ont été inclus dans nos sources.

(“childhood cancer survivor*” OR “paediatric cancer survivor*” OR “pediatric cancer survivor*” OR “survivor* of childhood cancer” OR “survivor* of paediatric cancer” OR “survivor* of pediatric cancer”) AND (“exercise*” OR “exercise training” OR “exercise intervention*” OR “exercise therapy” OR “physical activity” OR “physical intervention*” OR “physical training” OR “physical therapy” OR “physiotherapy” OR “aerobic exercise” OR “resistance training” OR endurance OR guidelines) AND (“cardiomyopathy*” OR “cardiovascular disease*” OR cardiotoxicity OR “cardiac event*” OR “heart failure” OR “left ventricular dysfunction” OR “systolic dysfunction” OR “diastolic dysfunction” OR “decreased ejection fraction” OR “heart disease*” OR “heart dysfunction*” OR “cardiac dysfunction*” OR “myocardial disease*”)

Tableau 1 : Equation de recherche

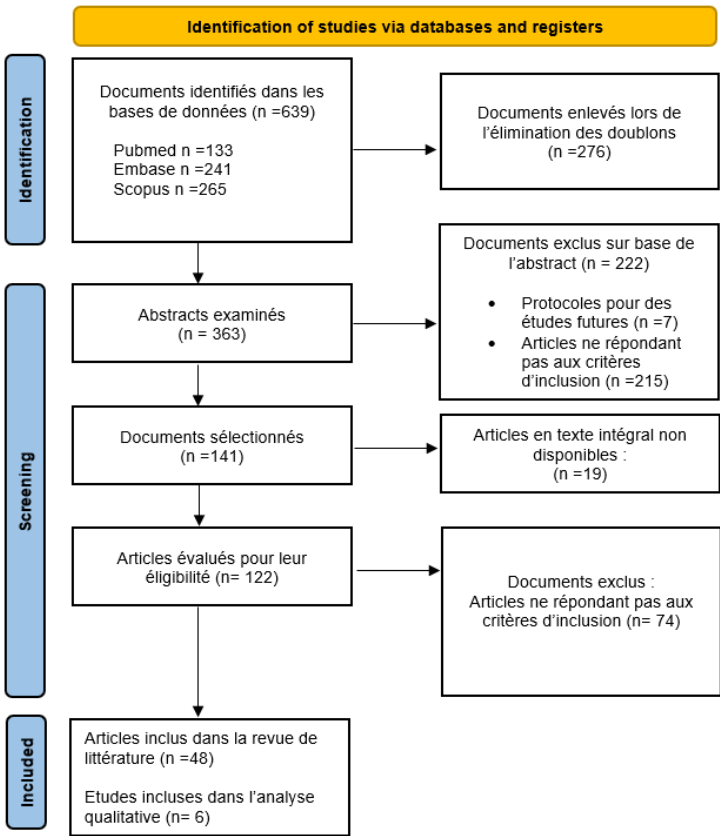


Fig. 1 : Diagramme de flux modifié de PRISMA 2020 reprenant les étapes de la stratégie de recherche.

3 Contexte médical et état des lieux des traitements en oncologie pédiatrique.

3.1 Définitions

3.1.1 Le cancer pédiatrique

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer pédiatrique comprend un groupe varié de patients, regroupés par tranche d'âge, dont le cancer se développe entre la naissance et 19 ans (2021). Il est à noter que certains pays adoptent des seuils différents mais tout aussi valables.

Les cancers de l'enfant sont fondamentalement semblables aux cancers retrouvés chez l'adulte. En effet, ils se caractérisent d'une part par la propagation rapide de cellules anormales qui ont acquis la capacité de croître, de proliférer et de se propager de manière incontrôlée dans tout le corps et qui d'autre part, en l'absence de traitement, entraînera une mort prématurée. Cependant, les cellules chez l'enfant qui donnent naissance au cancer ne sont généralement pas les mêmes que chez l'adulte et proviennent de tissus embryonnaires qui ont subi des mutations entraînant cette division anarchique de cellules anormales (OMS, 2021). Globalement, il existe deux traits notables qui distinguent les cancers pédiatriques de ceux rencontrés chez l'adulte. Premièrement, le cancer chez l'enfant apparaît dans les tissus et organes en développement, au contraire de l'adulte où il se retrouve dans des tissus matures. De ce fait, les tumeurs auront une vitesse de croissance généralement plus élevée que celle des adultes, si bien que les symptômes de cancer peuvent dans un premier temps passer inaperçus et faire soupçonner une infection en raison de la dégradation brusque et grave de l'état de santé de l'enfant. Deuxièmement, due à l'origine particulière du développement des tumeurs, celles-ci ont une structure microscopique, un comportement clinique et une biologie qui leur est spécifique. Cette dernière engendre des modifications uniques qui pourront influencer le pronostic et la croissance tumorale (OMS, 2021).

3.1.2 Les survivants d'un cancer pédiatrique

Le terme « survivant d'un cancer pédiatrique » bénéficie d'un large éventail de définitions qui diffèrent d'un pays à l'autre. Selon les preuves rassemblées dans la revue systématique de Marzorati et al. (2017), la signification biomédicale du terme « survie » s'est vue rajouter une connotation bio-*psycho*-médicale prenant en compte l'expérience psychologique du patient. La première définition, et celle que nous avons choisi d'utiliser dans le cadre de ce mémoire, se réfère aux trois à dix années suivant l'arrêt des traitements et sans récurrence de la maladie. La seconde, quant à elle, voit la survie au cancer comme un continuum, commençant par un état de maladie et s'achevant par un état de santé physique, psychologique, sociale et spirituelle. L'*American Cancer Society* et *National Cancer Institute* s'accordent pour inclure dans cette catégorie clinique toute personne ayant été diagnostiquée avec un cancer, et ce, qu'il soit encore actif ou non. La survie au cancer est donc, selon la définition la plus couramment acceptée, un processus commençant au moment du diagnostic et s'étalant tout le long de la vie de la personne ayant vécu cette expérience (Marzorati et al., 2017).

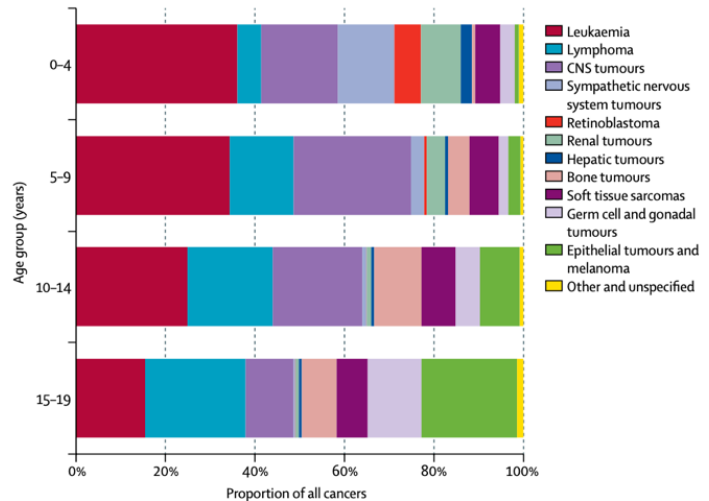
3.2 Données statistiques

Chaque année, il est estimé que 400 000 enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans reçoivent un diagnostic de cancer (Steliarova-Foucher et al., 2017). Malgré l'évolution des traitements qui permettent désormais à près de 80% de ces patients de passer la barre symbolique des cinq ans de survie post diagnostic, le cancer reste une cause de mortalité non négligeable dans cette tranche d'âge (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2017; Howlader N, 2021; National Childhood Cancer Registry Explorer, 2023). En effet, d'après l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), en 2022, le nombre de décès chez les 0-19 ans s'élevait à un total de 105 345. Globalement, les néoplasmes sont la deuxième cause de mortalité chez les 5-19 ans après les accidents de la route (Liu et al., 2022).

Parmi les types de cancers les plus répandus dans cette cohorte, la leucémie a le plus grand impact sur l'incidence totale des cancers dans le monde (Steliarova-Foucher et al., 2017; Ward et al., 2014). L'article de Steliarova-Foucher et al.

(2017) recense l'incidence mondiale du cancer pédiatrique sur la période 2001-10 et constitue à l'heure actuelle les données les plus récentes et comparables au niveau mondial répertoriant des informations par sexe, tranche d'âge, région géographique et type de tumeur. La **figure 2** ci-dessous reprend les cancers les plus fréquents qui touchent les enfants âgés de 0-19 ans et classés par tranche d'âge. Nous pouvons noter que la répartition des types de tumeurs varie considérablement en fonction de l'âge.

Fig. 2 : Répartition proportionnelle du type de cancer par groupe d'âge, 2001-2010, toutes régions confondues. Extrait de Steliarova-Foucher et al. (2017)



Afin de bénéficier d'une vue d'ensemble sur les statistiques à l'échelle belge, nous avons extraits nos informations directement du *Belgian Cancer Registry* (BCR). Celui-ci a publié en 2023 son étude « *Cancer in Children and adolescents – Belgium 2004-2020* » qui présente une mise à jour des données d'incidence sur 17 années consécutives et les données de survie jusqu'à 15 ans après le diagnostic.

Le cancer pédiatrique en Belgique est une maladie rare, qui constitue moins de 1% de tous les cancers. Néanmoins chaque année près de 340 enfants (0-14 ans) et 180 adolescents (15-19 ans) reçoivent un diagnostic de cancer. Tous cancers confondus, la proportion de diagnostic garçon/fille est légèrement plus élevée pour les garçons (54% soit un ratio de 1.14), ce qui coïncide avec les données retrouvées dans l'étude de Steliarova et al. qui recense un taux d'incidence légèrement supérieur pour les garçons (ratio 1.17 pour les 0-14 ans et 1.14 pour les 0-19 ans)(2017) . Bien que les taux d'incidence chez les jeunes enfants et

les adolescents soient du même ordre de grandeur, le sous-type de malignités diffèrent considérablement selon les principales catégories d'âge. Les types de tumeurs les plus courants pour chaque groupe d'âge sont résumés dans les diagrammes ci-dessous (**fig. 3**).

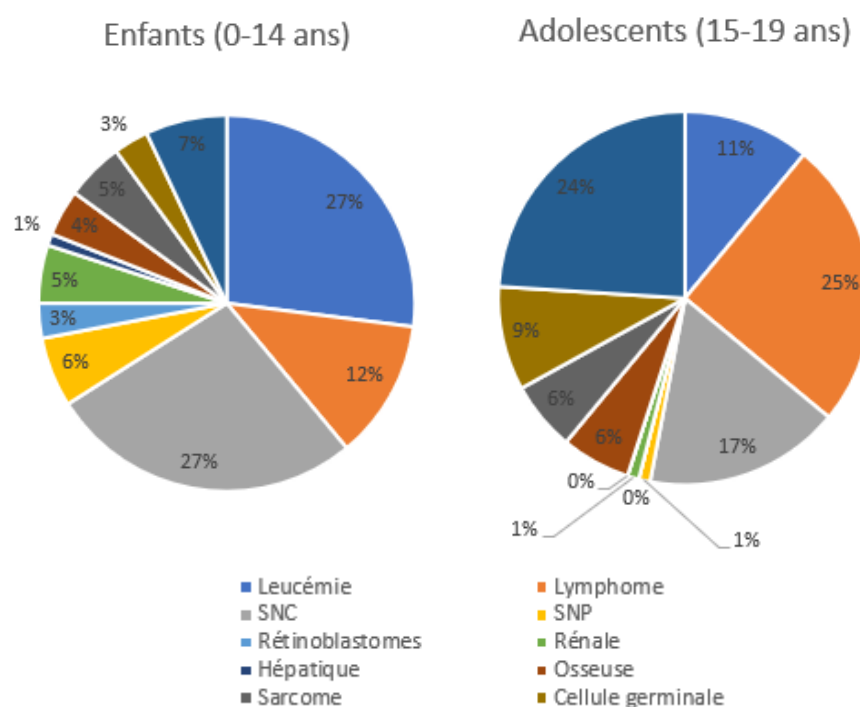


Fig. 3 : Cancer chez les enfants et adolescents : incidence par type de tumeur. Graphiques adaptés de Belgian Cancer Registry (2023).

Les hémopathies malignes telles que les leucémies et les lymphomes ainsi que les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont les tumeurs les plus fréquentes chez les enfants et adolescents, suivies de près par les carcinomes et mélanomes.

Le pronostic chez les enfants et adolescents atteints de cancer est relativement bon avec un taux de survie à 15 ans de 83% et de 86% respectivement. Chez les jeunes enfants la première année suivant le diagnostic est la période la plus critique avant de se stabiliser après les cinq années qui suivent le diagnostic. Par ailleurs, tout comme à l'échelle mondiale, le taux de survie en Belgique des cancers pédiatriques chez les 0-19 ans a vu une amélioration significative ces dernières décennies (Gatta et al., 2014; Smith et al., 2014).

3.3 La stadification du cancer

Le stade d'un cancer représente son étendue dans le corps. La stadification est généralement basée sur la taille de la tumeur, sur la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques et sur la propagation du cancer à d'autres parties du corps. La classification la plus utilisée par les hôpitaux et cliniciens est la classification TNM. Vous pouvez retrouver plus d'informations en **annexe 4** sur les différents types de classifications retrouvés dans la littérature. La stadification d'un cancer est une étape importante du diagnostic car elle permet aux médecins de déterminer la gravité, planifier un traitement et prédire le pronostic.

3.4 Les différents types de cancers pédiatriques¹

Par soucis de concision nous avons sélectionné les divers cancers repris ci-dessous selon leur incidence chez les enfants et leur probabilité d'être pris en charge par un kinésithérapeute. Pour plus d'informations sur les types de cancers non mentionnés, vous pouvez consulter l'**annexe 5**.

3.4.1 Les leucémies

La leucémie est un type de cancer qui affecte les cellules sanguines et qui prend naissance dans les tissus hématopoïétiques comme la moelle osseuse. Elle est caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules sanguines anormales, le plus souvent des leucocytes. Ces globules blancs immatures sont appelés blastes. Ceux-ci vont progressivement envahir la moelle osseuse et se propager via le système lymphatique et la circulation sanguine jusqu'à perturber le processus d'hématopoïèse. Ce dernier ne produit plus de cellules sanguines en quantité suffisante et peut par conséquent provoquer une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Les symptômes qui peuvent en découler incluent de la fatigue, de la fièvre, une présence excessive d'ecchymoses et de

¹ Classification selon l'*International Classification of Childhood Cancer, Third Edition*

saignements, un teint pâle, des douleurs articulaires, des gonflements des nœuds lymphatiques, une perte de poids rapide, etc...

Les différents types de leucémies se déclinent par type de cellules sanguines atteintes et par leur vitesse de croissance (aiguës ou chroniques). La grande majorité des leucémies infantiles sont aiguës, ce qui signifie que les cellules cancéreuses proviennent de cellules blastiques primitives et non de cellules matures (Hunger et al., 2020). En Belgique le taux de survie à 15 ans avoisine les 90% (Belgian Cancer Registry, 2023).

3.4.1.1 La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)

Elle est le type de leucémie le plus couramment rencontré avec un taux d'incidence de près de 80% (Hunger et al., 2020; Ward et al., 2014). La LLA est caractérisée par la prolifération rapide de cellules souches lymphoïdes² anormales dans le sang et le système lymphatique. Les lymphoblastes peuvent provenir de différents types de lymphocytes (B ou T). Son traitement initial consiste généralement en une chimiothérapie en trois phases qui suivent des protocoles bien distincts. La phase d'induction, visant à détruire un maximum de cellules leucémiques, dure quatre à six semaines et nécessite une hospitalisation pour monitorer l'aplasie³ qui suit. La phase de consolidation qui suit peut être réalisée en hôpital de jour et s'étale sur plusieurs mois. La dernière phase est celle de maintenance ou d'entretien et dure une à deux années.

3.4.1.2 La leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Elle représente globalement 15% à 20% des leucémies mais avec une tendance à devenir plus fréquente à l'adolescence et ce jusqu'à représenter un tiers des cas de leucémies (Hunger et al., 2020). Dans la LMA, les cellules atteintes sont les granulocytes et les monocytes, deux autres sous-types de globules blancs. Son traitement, plus bref mais également plus intense, consiste en une chimiothérapie d'induction d'une semaine à 10 jours et d'une phase de consolidation.

² Sous-type de leucocyte

³ Diminution de l'activité de la moelle osseuse et donc de la production des cellules sanguines.

3.4.2 Lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux

Les lymphomes sont des cancers qui affectent le système lymphatique et se forment par la prolifération anarchique de lymphocytes anormaux. Le système lymphatique est un vaste réseau qui comprend la rate, les amygdales et les adénoïdes, le thymus et les ganglions lymphatiques, le tout relié par des vaisseaux transportant la lymphe. Les lymphomes peuvent prendre leur origine dans n'importe quelle partie de ce système. Les symptômes les plus fréquents sont une hypertrophie des ganglions lymphatiques, une gêne respiratoire, de la fièvre et une fatigue inexplicée, ainsi qu'une perte de poids excessive. Grâce à l'avancée des traitements de ces dernières années, la survie à 15 ans en Belgique dépasse désormais les 95% (Belgian Cancer Registry, 2023). Nous pouvons distinguer deux grands sous-types de lymphomes chez les enfants et adolescents.

3.4.2.1 Lymphome de Hodgkin (LH)

Cette sous-classe de lymphomes représente plus de la moitié de tous les lymphomes chez les enfants (Belgian Cancer Registry, 2023). Le LH est un cancer qui affecte les lymphocytes B, provoquant une multiplication anarchique de ceux-ci jusqu'à former des amas de cellules anormales appelées cellules de Reed-Sternberg. Ces tumeurs néoformées peuvent gagner les ganglions lymphatiques, les organes ou la moelle osseuse selon leur stade de diagnostic. Les principaux traitements prescrits sur une période de six mois à un an sont la chimiothérapie et la radiothérapie.

3.4.2.2 Lymphome non-Hodgkinien (LNH)

Le LNH peut en réalité se décliner en près de 50 sous-types différents, touchant les lymphocytes B ou T. La plupart des LNH retrouvés dans la population pédiatrique sont des lymphomes à cellules B matures (Belgian Cancer Registry, 2023; Ward et al., 2014). Les lymphomes de Burkitt sont un type de LNH agressif à cellules B et représentent près de 15% de tous les lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux confondus (Belgian Cancer Registry, 2023). Le traitement des LNH peut comporter, outre la chimiothérapie, radiothérapie

et greffe de moelle osseuse, une immunochimiothérapie qui consiste en une combinaison de chimiothérapie avec un anticorps monoclonal.

3.4.3 Tumeurs du système nerveux central (SNC) et divers néoplasmes intracrâniens et intraspinaux (NII)

Les tumeurs cérébrospinales représentent les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant et sont classées par l'OMS par type histologique et par grade de I à IV (cf. **annexe 4**) (Ostrom et al., 2019). Les gliomes font partie d'une catégorie de tumeurs cérébrales la plus fréquemment retrouvée chez les 0-19 ans et qui se développe à partir de cellules gliales (Malbari, 2021). Ils se déclinent histologiquement en trois grandes sous-classes : les épendymomes et tumeurs du plexus choroïde, les astrocytomes et les médulloblastomes. Ce type de tumeurs ou les thérapies qui en découlent peuvent causer des symptômes neurologiques typiquement retrouvés dans cette catégorie tels que des troubles neurocognitifs et sensorimoteurs, une augmentation de la pression intracrânienne, des céphalées ou même des crises d'épilepsies et des accidents vasculaires cérébraux. Le traitement de choix consiste en une ablation chirurgicale de la tumeur. De la chimiothérapie et de la radiothérapie peuvent également être prescrites. Le taux de survie varie largement selon le profil histologique de la tumeur et l'âge du patient. Le taux de survie à 15 ans s'étale de 66% pour les plus jeunes enfants à 83% chez les adolescents (Belgian Cancer Registry, 2023).

3.4.4 Tumeurs osseuses

Les tumeurs osseuses retrouvées en pédiatrie sont plus couramment bénignes que malignes (Docquier P.L.; Dumitriu D.; Peeters N., 2021). La tumeur osseuse maligne la plus courante est l'ostéosarcome (56%) suivi par le sarcome d'Ewing (33%) (Ward et al., 2014). Le premier symptôme à apparaître est la douleur, suivie par un gonflement des tissus mous. Entre 15 à 30% des nouveaux diagnostics sont déjà métastasés, le plus souvent au niveau des poumons (Docquier P.L.; Dumitriu D.; Peeters N., 2021). Les ostéosarcomes sont généralement localisés dans la métaphyse des os long, en particulier au niveau du genou et de l'épaule. Les tumeurs d'Ewing, quant à elles, peuvent prendre

naissance dans tout le squelette, le plus fréquemment dans l'humérus, le pelvis, le fémur, le tibia et la fibula. Les protocoles de traitements diffèrent selon le type de tumeur maligne diagnostiquée mais suivent globalement les mêmes principes. Une chimiothérapie néo-adjuvante est débutée le plus rapidement possible afin de diminuer au maximum la taille de la tumeur qui est ensuite retirée par ablation chirurgicale. Une chimiothérapie postopératoire cumulée ou non à de la radiothérapie est ensuite appliquée. Lorsque ces traitements sont insuffisants, comme dans le cas d'un ostéosarcome agressif, une amputation par chirurgie peut être réalisée afin de d'empêcher sa propagation. Heureusement, grâce aux avancées des traitements, cette pratique est désormais moins courante. Le taux de survie à 15 ans montre un meilleur pronostic pour les ostéosarcomes (72%) que les tumeurs d'Ewing (58%) (Belgian Cancer Registry, 2023).

3.5 Les traitements et leurs effets secondaires

La plupart des cancers sont traités par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, ou une combinaison de ces traitements. Le choix du type de thérapie et de leurs nombreux protocoles dépend de plusieurs critères dont l'âge, le stade et type de tumeur. Ces thérapies, bien qu'essentielles à la santé des patients, ne sont malheureusement pas sans risque. En effet, si les traitements s'avèrent agressifs pour les cellules cancéreuses, ils le sont également pour le corps dans sa généralité.

3.5.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie est un terme général désignant les médicaments utilisés pour détruire ou arrêter la croissance des cellules cancéreuses. Les médicaments chimiothérapeutiques sont classés par fonction, structure chimique et par leur interaction avec d'autres médicaments. Les différents médicaments et le type de tumeurs pour lesquelles ils sont indiqués sont regroupés en **annexe 6**. La chimiothérapie peut être administrée par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou orale. Elle peut être prescrite seule ou utilisée comme adjuvant à d'autres thérapies comme la radiothérapie et la chirurgie. L'administration de

la chimiothérapie se fait sur des cycles dont le type et la durée varient selon la tumeur et des protocoles précis. Les agents cytotoxiques ciblent les cellules à division rapide, comme les cancéreuses, mais cela peut également impacter les cellules saines du corps, causant souvent des effets secondaires. Les plus communs incluent la fatigue intense due à l'aplasie induite, des vomissements et nausées, une alopecie⁴, des ulcères buccaux, des problèmes dermatologiques au niveau des pieds et des mains ou encore des troubles sensitifs.

3.5.2 La radiothérapie

Elle consiste en une administration de rayons X de haute intensité sur une zone tumorale localisée. Tout comme la chimiothérapie, elle peut être administrée seule ou en adjuvant à d'autres traitements. Il existe des techniques de radiothérapie différentes et grâce aux nouvelles avancées les organes et tissus sains sont mieux protégés. Contrairement à la chimiothérapie, cette thérapie ne provoque pas de lésions dans l'ensemble du corps mais peut endommager les cellules saines de la zone irradiée. Les enfants de moins de trois ans ne sont généralement pas irradiés au niveau cérébral en raison des effets secondaires au long terme sur le développement cérébral (American Cancer Society, s.d.-b). Des effets indésirables peuvent être rencontrés après les séances de radiothérapie et dépendent notamment de la dose et de la localisation des rayons. Le plus couramment, l'enfant éprouvera des sensations de démangeaisons ou de brûlures au niveau cutané et une perte de cheveux dans la zone irradiée.

3.5.3 La chirurgie

L'exérèse ou résection tumorale est le traitement le plus ancien du cancer et reste le traitement principal (Bo et al., 2023). Elle a un but curatif lorsqu'il est possible de retirer 100% de la tumeur. Elle peut également être à visée diagnostique et une biopsie est alors réalisée. De la chimio- et radiothérapie peuvent être administrées avant une intervention chirurgicale pour réduire la taille de la tumeur ou en post-chirurgical afin de consolider la rémission.

⁴ Perte de cheveux temporaire.

3.5.4 Autres thérapies

L'immunothérapie permet de moduler le système immunitaire pour qu'il agisse de manière plus optimale sur le cancer et comprend les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire⁵, la thérapie par transfert de cellules T, les anticorps monoclonaux et les vaccins thérapeutiques (Bo et al., 2023).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être un traitement alternatif pour un certain nombre de pathologies malignes comme par exemple en cas de leucémie réfractaire au traitement initial ou de rechute. Nous pouvons distinguer deux types de transplantation qui dépendent de l'origine de ces cellules souches. On parle d'autogreffe lorsque celles-ci proviennent de la moelle osseuse du patient, ce qui est généralement préféré afin de diminuer le risque de rejet, autrement appelé maladie du greffon. Elle est privilégiée lorsqu'il y a un faible risque que les cellules souches du patient soient atteintes par le cancer comme par exemple dans le cas d'un lymphome ou d'une tumeur solide. A l'inverse dans le cas des allogreffes les cellules sont issues d'un donneur compatible, apparenté ou non. L'équipe médicale a recours à ce type de greffe en cas d'un cancer où le risque de contamination des cellules souches est élevé comme par exemple dans la leucémie. Le risque de rejet est plus élevé.

Les thérapies ciblées constituent une autre classe de médicaments, administrés par voie orale ou intraveineuse, qui ciblent les molécules ou protéines responsables de la prolifération des cellules tumorales. Au contraire de la chimiothérapie, ce traitement est spécifiquement conçu pour cibler les cellules cancéreuses et ne s'attaque pas aux cellules saines. Des effets secondaires peuvent néanmoins être rencontrés comme des problèmes de coagulation, de cicatrisation, de tension artérielle, des problèmes cutanés et oculaires ou encore une altération de la couleur des cheveux.

⁵ Anticorps monoclonaux qui lèvent l'inhibition des lymphocytes T afin qu'ils puissent reconnaître et détruire les cellules tumorales.

3.5.5 Les effets secondaires au long terme chez les survivants

Les progrès constants des thérapies anticancéreuses permettent désormais d'espérer une réduction significative du risque d'évènements indésirables sur le long terme chez les survivants d'un cancer pédiatrique. Néanmoins, en tant qu'adultes, ces individus sont confrontés à des risques considérablement élevés de morbidité grave à long terme et de décès prématuré (Hudson et al., 2013; Yeh et al., 2020). En effet, près d'un survivant sur trois déclare avoir une affection grave voire mortelle 20 ans après le diagnostic de cancer (Gibson et al., 2018). Selon l'article de Dixon et al. (2023) la surmortalité observée chez les survivants s'accélère dix ans après le diagnostic, jusqu'à atteindre son maximum 40 ans après le diagnostic, à l'âge médian de 50 ans. Ce même article souligne l'association significative de l'exposition aux radiations cérébrales et thoraciques ainsi que la chimiothérapie à base d'alkylants, à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues, et la chimiothérapie à base d'anthracyclines à une mortalité cardiaque spécifique. Dans ce travail nous faisons état des effets secondaires les plus couramment rencontrés chez cette population mais il est à noter l'existence de bien d'autres dont nous ne ferons pas mention. La fonction cardiovasculaire sera, quant à elle, développée séparément dans le prochain chapitre.

3.5.5.1 Cancer secondaire

Malgré le taux de rémission croissant, le risque de développer une tumeur maligne après avoir survécu à un premier cancer reste important avec une incidence cumulée à 30 ans de 20,5%, tous néoplasmes confondus⁶ (Friedman et al., 2010). Les patients ayant survécu à un lymphome hodgkinien sont parmi les survivants le plus à risque (Dixon et al., 2023; Friedman et al., 2010; Oeffinger et al., 2006; Zichová et al., 2020). En effet, le LH comprend dans son traitement primaire une irradiation de la région du cou qui mène le plus souvent à un carcinome de la thyroïde en néoplasme secondaire (Zichová et al., 2020). Dans l'étude de Friedman et al., les cancers du sein féminins représentaient 23% des néoplasmes malins secondaires, suivis de près à 15% par les sarcomes et les

⁶ Inclus : néoplasmes malins, cancers de la peau sans mélanome et méningiomes.

tumeurs du SNC à 9,6% (2010). Le problème principal de ces cancers est la limitation des options thérapeutiques en raison de la dose limite de certains cytostatiques⁷ déjà atteinte, des lésions organiques causées par les précédents traitements ou encore l'impossibilité d'irradier des régions précédemment irradiées (Zichová et al., 2020). Une des causes de mortalité la plus courante chez les survivants d'un cancer pédiatrique est la récurrence du cancer primaire ou le développement d'un cancer secondaire (Dixon et al., 2023).

3.5.5.2 Fonction pulmonaire

Avec l'amélioration de la survie, davantage de syndromes de lésions pulmonaires chroniques ont vu le jour chez ces patients, nécessitant une aide respiratoire sur le long terme, telle qu'une trachéotomie et une ventilation mécanique prolongée (Elbahlawan et al., 2017).

La chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie thoracique et les greffes de cellules souches sont liées au développement de lésions pulmonaires aiguës et tardives (Elbahlawan et al., 2017; Huang et al., 2011; Hudson et al., 2013). Les séquelles pulmonaires peuvent se développer des années après la fin des traitements et inclure : un développement anormal de la paroi thoracique, une fibrose pulmonaire, des syndromes obstructifs et restrictifs, une capacité de diffusion altérée, des pneumonies chroniques (Elbahlawan et al., 2017; Green et al., 2016; Oeffinger et al., 2006).

3.5.5.3 Composition corporelle

Des changements dans la composition corporelle de ces survivants font partie des effets secondaires à monitorer. En effet, dans leur revue systématique, Morales et al. (2019) ont noté des niveaux significativement plus élevés d'un indicateur d'adiposité centrale (rapport taille-hanche) et des niveaux plus faibles de cholestérol HDL par rapport aux sujets contrôles. Les survivants à long terme de LLA et ceux ayant reçu une irradiation corporelle totale ou une radiothérapie abdominale sont le plus à risque de développer des complications métaboliques

⁷ Substances utilisées dans les traitements anticancéreux afin de stopper la division cellulaire des cellules tumorales.

comme de l'obésité, une dyslipidémie ou un diabète (Barnea et al., 2015; Chow et al., 2007; Zhang et al., 2014).

3.5.5.4 Troubles neurocognitifs

De nombreuses études ont documentés les altérations pathologiques dues aux traitements neurotoxiques subis par les survivants d'un cancer infantile, en particulier ceux ayant survécu à une tumeur cérébrale ou une leucémie (Moore, 2005). L'irradiation craniospinale, la chirurgie cérébrale et la chimiothérapie apportent le plus souvent des complications neurocognitives (Krull et al., 2018; Phillips et al., 2023). Deux articles montrent un déclin de la matière blanche à l'imagerie cérébrale après irradiation ainsi qu'un ralentissement global de l'activité cérébrale caractéristique d'une population plus âgée (Daams et al., 2012; Schuitema et al., 2013). Parmi les troubles neurocognitifs cités dans la littérature nous pouvons relever des déficits intellectuels, des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement et de l'attention, ainsi qu'une altération de la régulation émotionnelle (Krull et al., 2018; Phillips et al., 2023). Ces effets résultent en une performance scolaire médiocre ainsi qu'en des difficultés sur le plan personnel et interpersonnel (Semendric et al., 2023).

3.5.5.5 Troubles musculosquelettiques

Ces troubles sont fréquents dans cette population, le risque augmentant dans les cohortes plus jeunes (Christen et al., 2024). Les troubles musculosquelettiques les plus fréquents incluent la sarcopénie, l'ostéoporose, l'ostéonécrose, des scolioses des douleurs persistantes dans les os et articulations, ainsi qu'une mobilité articulaire limitée (Christen et al., 2024; Goodenough et al., 2021; Kadan-Lottick et al., 2008; Kunstreich et al., 2016). Bien que la chirurgie par amputation ait diminué ces dernières décennies, celle-ci en plus de la radiothérapie, chimiothérapie et greffes de cellules souches est le traitement qui induit le plus de risques de séquelles musculosquelettiques.

4 Le cancer pédiatrique et la santé cardiaque

4.1 Les traitements anti-cancéreux et la cardiotoxicité

Le *National Cancer Institute* définit très largement la cardiotoxicité comme étant la « toxicité qui affecte le cœur »⁸. D'un point de vue clinique, malgré les efforts d'experts en cardio-oncologie et différents articles publiés par des institutions européennes, américaines et internationales, ce concept est rattaché dans la littérature à une multitude de définitions aux valeurs et grades différents les uns des autres (**annexe 7**). Néanmoins, ce terme est couramment utilisé dans la littérature pour désigner une altération de la fonction ventriculaire gauche avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque. Plus récemment, le terme cardiotoxicité a été souvent utilisé de manière interchangeable avec celui de dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer (DCLTC).⁹ La *Heart Failure Association*, en coopération avec la *European Association of Cardiovascular Imaging* et la *European Society of Cardiology* ont défini ensemble ces DCLTC comme : une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sous 50% ou une réduction >10% par rapport à sa valeur initiale tombant sous la limite inférieure de la normale (54% pour les femmes et 52% pour les hommes) (Čelutkienė et al., 2020). De nombreux essais cliniques ont, quant à eux, décrit la toxicité avec différents paramètres, rendant la prévalence de la toxicité cardiaque difficile à estimer. Dans leur revue systématique reprenant la littérature de l'époque, Kremer et al. (2002) ont analysé 25 études portant sur des survivants de cancers pédiatriques asymptomatiques ayant reçu des doses d'anthracyclines et, en se basant sur des anomalies échocardiographiques, ont retrouvé une incidence de cardiotoxicité qui s'étalait de zéro à 57%. Cependant des études plus récentes et avec une définition plus spécifique de la pathologie s'accordent pour dire que les chiffres avoisineraient plutôt les 25% (van der Pal et al., 2010).

Par le passé, plusieurs tentatives ont été faites afin de classer la cardiotoxicité. Ewer and Lippman (2005) ont proposé de la classer sur base du type et de l'étendue des anomalies structurelles ainsi que sur son degré de réversibilité. Le

⁸ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cardiotoxicity>

⁹ De l'anglais: cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD).

type I, irréversible, qui entraîne des lésions du myocarde, et le type II, qui est généralement réversible à l'arrêt du traitement et sans anomalies structurales. Les anthracyclines étaient le traitement associé au type I et le trastuzumab, une autre catégorie d'agent antinéoplasique, était responsable d'un type II. Or, comme le soulève Bloom et al. (2016), cette classification ne reflète pas la réalité des thérapies anticancéreuses qui consistent majoritairement en l'administration d'une multitude d'agents antinéoplasiques de différentes classes. De plus, comme le démontre Cardinale et al. (2015), une détection précoce de la maladie, y compris après administration d'anthracyclines, permettrait d'inverser les lésions ventriculaires, réfutant de ce fait le caractère irréversible précédemment lié à ce traitement. Plus d'une décennie après que cette classification ait été proposée, une série d'études ont également démontré les effets délétères du trastuzumab sur le long terme, précédemment sous-estimés (Witteles, 2018). Cette classification est désormais globalement abandonnée par les auteurs. Chez les adultes, de nouvelles classifications qui prennent en compte les biomarqueurs humoraux (ex : troponine cardiaque, peptide natriurétique N-terminal pro-brain) ou des techniques d'imagerie plus avancées, comme l'échocardiographie par suivi de pixels¹⁰, ont pris le pas sur ces classifications limitantes et l'implémentation en pédiatrie a été suggérée, même si plus de recherches sont nécessaires (Bennati et al., 2022).

Le risque d'événements cardiaques persiste jusqu'à 45 ans après le traitement et constitue la deuxième cause de décès après les cancers secondaires (Mertens et al., 2008; Reulen et al., 2010). Des données de la *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS)¹¹ ont montré que les survivants étaient sept fois plus à risque de décéder de complications cardiaques tardives que leurs pairs de même âge et même sexe sans historique de cancer (Armstrong et al., 2009). Il est estimé que plus de la moitié des survivants d'un cancer pédiatrique ont reçu un traitement à base d'agents cardiotoxiques connus, tels qu'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou une irradiation thoracique, et qu'ils courent un risque

¹⁰ De l'anglais : Speckle Tracking Echocardiography (STE)

¹¹ CCSS: étude de cohorte multi-institutionnelle rétrospective et hospitalière avec un suivi longitudinal des survivants d'un cancer pédiatrique diagnostiqué et traité dans 31 institutions aux USA et Canada.

accru de développer des troubles cardiaques (Leerink et al., 2020). Ces évènements cardiaques peuvent inclure de légères variations de la pression artérielle, des arythmies, une myocardite, une péricardite, une cardiomyopathie, des thromboses, des maladies coronariennes, des anomalies valvulaires, une insuffisance cardiaque, jusqu'à causer un infarctus du myocarde et, dans les cas les plus graves, mener à une transplantation cardiaque (Anne H. Blaes, 2018; Leerink et al., 2020; Shakir & Rasul, 2009).

Alors que l'exposition aux anthracyclines et/ou radiation thoracique est reconnue comme un facteur de risques cardiovasculaires bien établis, les thérapies ciblées et l'immunothérapie, plus récentes, sont apparues comme une potentielle alternative moins cardiotoxique en raison de leurs effets ciblés. Cependant, l'augmentation de leur utilisation en oncologie adulte s'est accompagnée d'un accroissement du nombre de publications relatant leurs effets indésirables (Economopoulou et al., 2015; Kroschinsky et al., 2017). La littérature sur ces nouvelles thérapies en pédiatrie est encore limitée, en raison notamment de la rareté relative du cancer pédiatrique, des structures cibles difficiles à traiter et de la nécessité d'une formule adaptée à la pathophysiologie pédiatrique (Zahnreich & Schmidberger, 2021). Une étude de Ragoonanan et al. (2021) attire néanmoins l'attention sur les effets néfastes déjà observés dans cette population, d'où la nécessité d'études longitudinales systématisées afin d'évaluer l'ampleur de ces effets sur le long terme. Pour cette raison, la suite de ce chapitre se focalisera sur les effets cardiotoxiques induits par chimiothérapie et radiothérapie plus spécifiquement. Vous pouvez trouver en **annexe 8** une liste plus exhaustive des différents traitements et leurs toxicités associées.

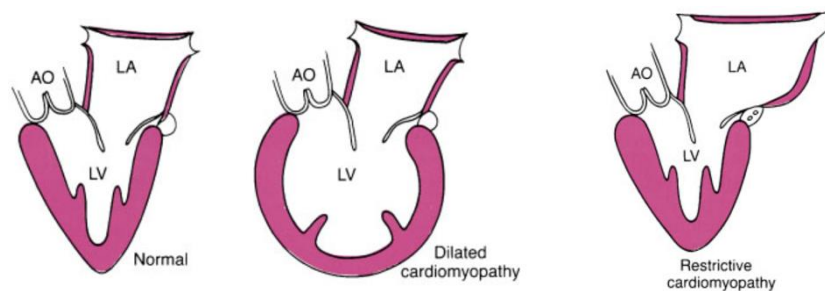
4.2 Les cardiomyopathies induites par les traitements

4.2.1 Les cardiomyopathies en oncologie pédiatrique

La cardiomyopathie est une maladie du muscle cardiaque, appelé myocarde, qui affecte la capacité du cœur à pomper le sang vers le reste de l'organisme. Dans la plupart des cas, cela mène à une hypertrophie, un épaississement ou une rigidification du muscle cardiaque. Dans des cas plus graves, le tissu musculaire atteint peut se transformer en tissu fibrosé et altérer sa contractibilité.

Nous avons décrit ci-dessous les deux principaux types de cardiomyopathies qui nous semblent les plus pertinents à la bonne compréhension de ce travail, la cardiomyopathie dilatée et restrictive (**fig. 4**).

Fig. 4 : Schémas des caractéristiques d'un cœur normal comparé à celui comportant des caractéristiques dilatées ou restrictives. Issus de Robbins pathologic basis of disease, 5th edn. Cotran RM, Kumar V, Robbins SL. β 1994, cité par Adams and Lipshultz (2005).



- Cardiomyopathie dilatée : le muscle cardiaque commence à se dilater, s'étirer et à s'amincir, avec comme conséquence un élargissement de la cavité. Elle prend le plus souvent naissance dans le ventricule gauche (VG) et peut se propager au ventricule droit et aux oreillettes. Alors que les cavités se dilatent, le muscle cardiaque ne se contracte plus optimalement et ne pompe plus le sang correctement. Il peut alors s'ensuivre une diminution du volume systolique et du débit cardiaque, une altération du remplissage ventriculaire ainsi qu'une augmentation de la pression télédiastolique (qui constitue une mesure de la dilatation)(Schultheiss et al., 2019). La perturbation de la relaxation ventriculaire entraîne une diminution du remplissage et un dysfonctionnement diastolique peut dès lors accompagner une altération de la fonction systolique.
- Cardiomyopathie restrictive : caractérisée par une fonction diastolique altérée, les ventricules se rigidifient à cause du changement du tissu musculaire en du tissu cicatriciel. De ce fait, les ventricules ne peuvent plus se relaxer normalement et donc se remplir. Cette non compliance altère le remplissage diastolique et une augmentation des pressions de remplissage

s'ensuit. Dans les stades précoces, la fonction systolique du VG est généralement préservée mais elle tend à se détériorer avec le temps (Rapezzi et al., 2022).

Aziz-Bose et al. (2022) présente comme un continuum les différents critères diagnostiques de cardiomyopathies trouvés dans la littérature et les résume comme suit :

« Le spectre de la cardiomyopathie chez les survivants d'un cancer pédiatrique est large, allant de l'insuffisance cardiaque de stade B de l'American College of Cardiology/American Heart Association avec des résultats échographiques tels qu'une dysfonction diastolique et une altération de la déformation longitudinale globale et une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, définie comme une fonction systolique ventriculaire gauche déprimée avec une fraction d'éjection (FE) <50% en l'absence d'insuffisance cardiaque clinique, à une insuffisance cardiaque symptomatique avérée (stade C) ou avancée (stade D). »

Comme reflété dans ce paragraphe, les limites entre les cardiomyopathies et l'insuffisance cardiaque s'entremêlent et, comme nous avons pu le remarquer dans nos recherches, parfois se confondent totalement, les deux termes apparaissant comme synonymes chez certains auteurs. Le *Scientific Council of the International Cardio-Oncology Society* (IC-OS) a publié en 2022 dans l'*European Heart Journal* une déclaration de consensus sur les définitions des pathologies cardiovasculaires induites par les traitements anti-cancéreux (Herrmann et al., 2021). Ce groupe, composé d'experts multidisciplinaires en cardiologie, hématologie et oncologie, s'est rassemblé bimensuellement de juillet 2020 à janvier 2021 par webinaires au cours desquels des sous-groupes ont réalisé une revue extensive de la littérature. Le Conseil est parvenu à un accord sur les définitions des troubles cardiaques les plus couramment retrouvés dans un contexte oncologique, séparant celles-ci en cinq catégories cliniques : la dysfonction cardiaque : cardiomyopathie/insuffisance cardiaque ; la myocardite ; la toxicité vasculaire ; l'hypertension et les arythmies. Sous cette

« dysfonction cardiaque », les auteurs ont rassemblé les anomalies cardiaques et myocardiques en deux sous-classes selon leur caractère asymptomatique ou symptomatique (**annexe 9**).

Certains auteurs décrivent les cardiomyopathies selon les définitions des Critères Terminologiques Communs pour les Evénements Indésirables¹² qui restent une référence pour le codage des effets secondaires indésirables chez les patients atteints de cancer. Néanmoins, les investigateurs d'essais cliniques oncologiques ont la possibilité de choisir parmi différents termes tels que la « diminution de fraction d'éjection », « dysfonction systolique ventriculaire gauche » ou encore « insuffisance cardiaque », avec des grades distincts pour chacun d'entre eux. Ce manque de définition commune contribue à la difficulté de comparer les résultats des essais cliniques entre eux et à les appliquer dans la pratique clinique.

La prévalence des cardiomyopathies chez les survivants d'un cancer pédiatrique est variée en raison de l'absence d'une définition commune au sein de la littérature scientifique et des différentes méthodes de dépistage (Benetou et al., 2019). Dans une cohorte de 1586 survivants, la prévalence de cardiomyopathies, caractérisée par une fraction d'éjection <50%, était de 7.4% et semblait s'accroître avec l'âge (Mulrooney et al., 2016).

4.2.2 Pathophysiologie des cardiomyopathies induites par chimiothérapie

Les chimiothérapies à base d'anthracyclines, comme la doxorubicine, daunorubicine, epirubicine et idarubicine, sont utilisées depuis les années 1960 (Mancilla et al., 2019). En raison de leur grande efficacité, cette catégorie d'antibiotiques est fréquemment incluse dans les traitements chimiothérapeutiques des tumeurs solides et des cancers hématologiques (Mancilla et al., 2019).

¹² De l'anglais *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines est classée par une majorité des auteurs selon le délai d'apparition des complications cardiovasculaires. La toxicité aiguë apparaît généralement dans la semaine qui suit le traitement et une certaine amélioration se produit à l'arrêt du traitement. Elle peut se manifester sous forme d'arythmies, d'anomalies échocardiographiques ou potentiellement se transformer en insuffisance cardiaque fatale (S. E. Lipshultz et al., 2013). La cardiomyopathie chronique peut se subdiviser en précoce et tardive. La cardiomyopathie chronique précoce apparaît dans l'année qui suit le traitement. La cardiomyopathie tardive apparaît quant à elle au moins un an après le traitement et peut survenir indépendamment du fait d'avoir eu des problèmes cardiaques aigus. Les survivants sont plus nombreux à développer un dysfonctionnement cardiaque sur le long terme que dans l'année qui suit l'arrêt du traitement (Adams & Lipshultz, 2005; Mancilla et al., 2019). Lipshultz et al. (1991) ont démontré, dans une cohorte composée de 115 survivants de LLA traités jusqu'à 15 ans auparavant par doxorubicine, que plus de la moitié d'entre eux présentaient des anomalies subcliniques telles qu'une diminution de la masse et de l'épaisseur de la paroi du VG, une augmentation de la postcharge du VG, ainsi qu'une diminution de sa contractibilité. Cette dernière peut continuer à diminuer avec le temps et causer en conséquence au VG de se dilater davantage pour maintenir le débit cardiaque. Toutes ces altérations augmentent graduellement le stress de la paroi ventriculaire, ce qui compromet d'autant plus la fonction ventriculaire. Il arrive un point où le ventricule n'est plus capable de compenser davantage lorsque les besoins métaboliques augmentent (S. E. Lipshultz et al., 2013). Ces effets peuvent persister ou s'aggraver même après l'arrêt de la chimiothérapie et peuvent évoluer vers une cardiomyopathie dilatée chronique chez les patients adultes ou une cardiomyopathie restrictive et/ou dilatée chez les enfants (Bansal et al., 2020; S. E. Lipshultz et al., 2013). Au départ, les enfants développent généralement une cardiomyopathie dilatée qui peut évoluer vers une cardiomyopathie à caractéristique restrictive (Lipshultz et al., 2005; Trachtenberg et al., 2011).

La cardiomyopathie due aux anthracyclines se caractérise par des modifications des myocytes qui indiquent une dégénérescence cellulaire non-ischémique (S. E. Lipshultz et al., 2013). Leur activité antinéoplasique fonctionne selon plusieurs mécanismes interconnectés : par intercalation dans l'ADN nucléaire, génération d'espèces réactives de l'oxygène, inhibition de la topoisomérase II β (Top2 β) et perturbation des membranes cellulaires et mitochondries (Armenian et al., 2018). Bien que les mécanismes exacts de la cardiotoxicité induites par les anthracyclines n'aient pas encore été entièrement élucidés, la cause de cardiotoxicité la plus étudiée et largement acceptée a longtemps été, et reste, le stress oxydatif (Leerink et al., 2020; Trachtenberg et al., 2011). Cette théorie met en avant les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), également appelés espèces réactives de l'oxygène¹³, qui comprennent des radicaux libres de l'oxygène. Les anthracyclines peuvent induire la formation en excès de ces DRO (Sadurska, 2015). Or, des niveaux élevés de production de radicaux libres submergent les systèmes de défense antioxydants cellulaires, ce qui conduit à ce que l'on appelle le stress oxydatif, qui peut déréguler les voies de signalisation cellulaires. Les DRO en particulier peuvent entraîner des dommages aux membranes par peroxydation des lipides¹⁴ et également causer des dégâts à l'acide désoxyribonucléique (ADN), provoquant ainsi une mort cellulaire par apoptose et à des dommages aux organes (Mele et al., 2016). Les myocytes cardiaques ont une capacité à éliminer les radicaux libres limitée, ce qui expliquerait en partie la sensibilité particulière du cœur à cette toxicité (S. E. Lipshultz et al., 2013). De plus, les anthracyclines causent des dysfonctions importantes au niveau des mitochondries qui sont en abondances dans les cardiomyocytes (Mancilla et al., 2019). En effet, par leur effet sur l'activité des Top2 qui jouent un rôle dans la réplication normale de l'ADN, les anthracyclines peuvent restreindre la synthèse de la chaîne respiratoire codée par l'ADN mitochondrial (S. Zhang et al., 2012). Les anthracyclines peuvent également causer une formation déficiente d'une protéine responsable en partie de la contractibilité du cœur, la titine, qui se retrouve dans les myofilaments des sarcomères, menant à une diminution de la contractibilité, un

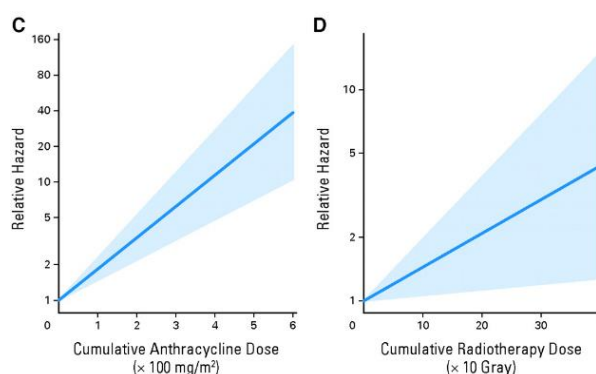
¹³ De l'anglais *reactive oxygen species (ROS)*

¹⁴ Dégénération oxydative des lipides

dysfonctionnement diastolique et une nécrose cellulaire (Trachtenberg et al., 2011). Des études se sont également penchées sur le rôle de cellules endogènes retrouvées dans le myocarde, les cellules progénitrices. Ces cellules participeraient à la croissance du myocarde durant l'adolescence et remplaceraient les cellules lésées du cœur chez l'adulte. Cependant, les anthracyclines diminuent le nombre de ces cellules, ce qui pourrait expliquer pourquoi les enfants dont le cœur est encore en maturation et dès lors possèderaient ce type de cellules en abondance, seraient plus à risque que les adultes de développer des troubles cardiaques (Huang et al., 2010).

Le dysfonctionnement ventriculaire gauche lié aux anthracyclines est considéré depuis longtemps comme dose-dépendant, cumulatif et progressif, ce qui se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection et, au final, peut aboutir à une insuffisance cardiaque (Bansal et al., 2020). En effet, comme l'ont démontré van der Pal et al. (2012), il existe une relation exponentielle entre la dose cumulative d'anthracyclines et le risque de développer des troubles cardiaques, tels qu'une insuffisance cardiaque (**fig. 5**). Cette même étude a mis en avant la difficulté, voire l'impossibilité, de définir un seuil de sécurité pour la dose d'anthracyclines. Dans le groupe de survivants traité uniquement par anthracyclines, tous à l'exception d'un ont développé un trouble cardiaque après une dose cumulative de 300 mg/m². Cependant, dans le groupe qui a reçu à la fois un traitement d'anthracyclines et une irradiation cardiaque, une insuffisance cardiaque était déjà apparue à des doses cumulées d'anthracyclines de 120 mg/m². Ces résultats suggèrent l'existence d'un risque accru de développer une insuffisance cardiaque lorsque la thérapie suivie inclut une combinaison d'anthracyclines et de radiothérapie.

Fig. 5 extraite de van Dalen et al. (2011): Association entre la dose cumulative



d'anthracyclines et le rapport de risque, et la dose cumulative de radiothérapie et le rapport de risque pour l'insuffisance cardiaque (C et D). L'absence de traitement cardiotoxique (dose = 0) était la valeur de référence.

Mulrooney et al. (2016) ont, quant à eux, trouvé une association significative entre le risque de développer une cardiomyopathie et des doses d'anthracyclines $>250\text{mg/m}^2$. De plus, une revue systématique a mis en évidence, qu'à partir de cette dose, les patients étaient cinq fois plus à risque de développer une insuffisance cardiaque que ceux qui n'en recevaient pas (Ehrhardt et al., 2023). Une étude a néanmoins noté l'absence d'insuffisance cardiaque chez des survivants ayant reçu une dose cumulée supérieure à 1000mg/m^2 (Von Hoff et al., 1979). A contrario, une étude de Armstrong et al. (2012) a démontré que parmi des patients ayant reçu une dose $<150\text{mg/m}^2$, 27% avaient une fraction d'éjection (FE) diminuée et 56% avaient une masse cardiaque réduite. Une autre étude de Lipshultz et al. (2005) a également révélé que des patients ayant reçu des doses cumulées aussi faibles que 45mg/m^2 ont fini par présenter des anomalies cardiaques dont une réduction significative de la masse et la taille du VG. Cela suggère qu'il n'existe pas de dose « sûre » et qu'il pourrait y avoir plus qu'un facteur de risque dans le développement de cardiomyopathie induite par chimiothérapie. Il est cependant à noter qu'aucune de ces études n'avaient investigué la santé cardiaque avant le début des traitements, or une maladie cardiaque congénitale ou des anomalies cardiovasculaires pourraient augmenter le risque de développer ces effets néfastes.

4.2.3 Pathophysiologie des cardiomyopathies induites par radiothérapie

Un facteur majeur qui contribue au remodelage du myocarde chez les patients exposés à des radiations est la fibrose cardiaque (Saiki et al., 2017). Après une exposition à des radiations ionisantes, des changements aigus et chroniques

peuvent s'ensuivre. Dans les minutes qui suivent, les cellules endothéliales lésées par les rayons sécrètent des molécules et facteurs de croissances qui vont déclencher la réponse inflammatoire aiguë (Bansal et al., 2020). Cette phase aiguë peut durer plusieurs jours après la séance. Dans un second temps, ce phénomène va déclencher une fibrose progressive et le recrutement de fibroblastes dont le dépôt de matrice extracellulaire va entraîner un dysfonctionnement du myocarde (Bansal et al., 2020). Comme pour la chimiothérapie, les effets délétères peuvent apparaître des années après la fin des traitements (Adams & Lipshultz, 2005).

La cardiomyopathie restrictive prédomine chez les survivants ayant uniquement été traités par radiothérapie, alors qu'un dysfonctionnement systolique domine généralement chez les patients qui ont reçu un traitement radiothérapeutique combiné à des anthracyclines (Adams et al., 2004). L'irradiation seule peut provoquer une fibrose myocardique, conduisant à une cardiomyopathie restrictive, avec jusqu'à 37% des patients présentant une masse anormale du ventricule gauche, un volume télédiastolique diminué, ou les deux, dix ans et demi après le traitement à une dose moyenne de 40 Gy (Adams et al., 2004). Chez ces patients, l'insuffisance cardiaque à prédominance diastolique se caractérise par une fraction d'éjection préservée (Saiki et al., 2017; Tschöpe & Van Linthout, 2014). Une étude rétrospective de van Dijk et al. (2018) a, quant à elle, montré une diminution significative du volume cardiaque de 5,5% après des séances d'irradiations thoraciques dans une cohorte de 34 enfants.

Il est difficile d'estimer avec précision le risque relatif de développer une insuffisance cardiaque après le traitement par radiothérapie étant donné le nombre de protocoles thérapeutiques composés d'une administration conjointe de radiothérapie avec des chimiothérapies cardiotoxiques (Koutsoukis et al., 2018). De plus, la pathologie reste souvent longtemps asymptomatique après l'exposition aux radiations (Koutsoukis et al., 2018). Néanmoins, plusieurs études ont noté un risque accru de développer de l'insuffisance cardiaque relativement jeune lorsque le traitement incorporait une combinaison de

radiothérapie et chimiothérapie (Benetou et al., 2019; Mansouri et al., 2019; van Dalen et al., 2011).

Une étude de Mansouri et al. (2019) a démontré que le risque d'insuffisance cardiaque augmentait significativement non seulement avec la dose administrée, mais également plus la zone du cœur et du VG irradiée était grande. Dans cette même étude, les auteurs ont mis en avant qu'il existe un risque significatif de développer une insuffisance cardiaque même lorsque moins de 10% du VG a reçu une irradiation >30Gy. Mulrooney et al. (2016) ont, quant à eux, trouvé une association significative entre le risque de développer une cardiomyopathie et l'exposition à des doses >15Gy. Selon Ehrhardt et al. (2023), les patients ayant reçu des doses thoraciques entre 15-34 Gy ont un risque jusqu'à six fois plus élevé de développer une insuffisance cardiaque comparé à ceux n'ayant pas été exposés à des radiations, et ce risque ne ferait que croître avec la dose. Cependant, dans une cohorte de plus de 36 000 survivants, De Baat et al. (2023) ont vu qu'il existait un risque de développer de l'insuffisance cardiaque avec des doses moyennes aussi faibles que 5 à <15 Gy. Tout comme pour la chimiothérapie, la littérature semble inconsistante quant à l'existence ou non d'une valeur « sûre » de radiations mais, encore une fois, la santé cardiaque des participants n'avait pas été évaluée avant le début des traitements.

4.2.4 Prévention et surveillance des structures et fonctions cardiaques après traitement

Selon le *Children's Oncology Group*, les enfants, particulièrement les plus jeunes, ayant survécu à un cancer infantile présentent un risque 15 fois plus élevé d'être exposé à des troubles cardiaques que les sujets contrôles du même âge (Oeffinger et al., 2006). Compte tenu de l'efficacité grandissante des traitements et de l'augmentation croissante du nombre d'années de survie, l'amélioration de la qualité de vie des survivants est devenue un objectif majeur dans leur prise en charge sur le long terme. Comme mentionné plus haut, la cardiomyopathie induite par les traitements peut rester asymptomatique durant

des années, d'où l'importance de détecter les survivants les plus à risque et de surveiller leur santé cardiaque le plus efficacement possible.

En 2010, l'*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group* a vu le jour afin d'universaliser les recommandations spécifiques à une population de survivants d'un cancer pédiatrique. Ce groupe, composé d'experts internationaux spécialisés dans le domaine, a publié en 2015 une revue complète des recommandations existantes en matière de dépistage des cardiomyopathies chez les survivants d'un cancer pédiatrique (Armenian et al., 2015). L'intégralité des recommandations et leur degré de qualité peut se retrouver en **annexe 10**. Ces auteurs adressent ces recommandations à tous les survivants d'un cancer pédiatrique traité par anthracyclines, radiothérapie ou une combinaison des deux, ainsi qu'à leurs prestataires de soins. La surveillance d'une cardiomyopathie est recommandée, avec des preuves de hautes qualités, chez les survivants traités par fortes doses d'anthracyclines et d'irradiation, avec comme valeurs de références $\geq 250\text{mg/m}^2$ et $\geq 35\text{Gy}$ respectivement. Pour les patients ayant reçu une combinaison des deux traitements, des valeurs inférieures sont recommandées ($\geq 100\text{mg/m}^2$ et $\geq 15\text{Gy}$). Ils s'accordent également sur le fait que l'échocardiographie reste la modalité de surveillance primaire recommandée et doit commencer au plus tard deux ans après l'exposition ainsi qu'être répétée au minimum tous les cinq ans par la suite. Cependant, une revue systématique récente recommande une surveillance tous les deux ans pour les survivants à haut risque¹⁵ et tous les cinq ans pour ceux à moyen risque¹⁶ (Ehrhardt et al., 2023).

Parmi les populations à risque, le sexe féminin et le jeune âge sont tous deux cités dans la littérature comme facteurs de risques non modifiables d'insuffisance cardiaque, néanmoins leur influence sur le développement d'un dysfonctionnement ventriculaire reste quant à lui contesté par certains auteurs (Ehrhardt et al., 2023; Engan et al., 2023; Mulrooney et al., 2016). Les femmes ayant reçu des traitements antinéoplasiques durant l'enfance sont cependant bel

¹⁵ $\geq 250\text{mg/m}^2$ ou $\geq 30\text{Gy}$ ou $\geq 100\text{mg/m}^2$ et $\geq 15\text{Gy}$

¹⁶ $100 - < 250\text{mg/m}^2$ ou $15-30\text{Gy}$

et bien susceptibles de développer une cardiomyopathie durant ou à la suite de leur grossesse (Thompson, 2018). Les enfants avec des maladies cardiovasculaires préexistantes, avec un historique familial de maladies cardiovasculaires prématurées et des facteurs génétiques prédisposant aux troubles cardiaques ont un risque accru de cardiotoxicité induite par les traitements (Lipshultz et al., 2014).

Pour ce qui est des facteurs de risques modifiables, des mesures de prophylaxie pharmacologique et non pharmacologique peuvent intervenir en prévention primaire, secondaire et tertiaire. Comme intervention pharmacologique, nous pouvons retrouver l'instauration de protocoles qui diminuent l'exposition aux anthracyclines et aux radiations, par réduction des doses ou en choisissant des thérapies moléculaires ciblées. Une étude de la CCSS a montré une diminution de 0,4% de mort cardiaque 15 ans après le diagnostic entre les années 1970 et 1990, due notamment aux avancées technologiques et à la réduction des doses des traitements lorsque c'était possible (Armstrong et al., 2016). Une autre étude de Mulrooney et al. (2020) reprenant cette même cohorte a démontré une amélioration des conséquences cardiovasculaires au long terme attribuables à des réductions ou des changements dans l'exposition aux radiations thérapeutiques. Cependant, il n'est pas toujours possible de se passer de ces traitements ou de diminuer leur dose sans altérer leur efficacité antitumorale. Dès lors, des recherches approfondies ont été consacrées à l'identification d'agents cardioprotecteurs n'ayant pas d'effets négatifs sur l'efficacité des traitements néoplasiques. C'est comme cela qu'a vu le jour le dexrazoxane, un agent chélateur du fer, qui inhibe le complexe anthracycline-fer et prévient ainsi la libération de radicaux libres et les lésions cardiaques qu'ils causent. L'efficacité au long-terme (>5ans) d'agents pharmaceutiques cardioprotecteurs tels que le dexrazoxane sur les cardiomyopathies reste encore à être démontré même si des preuves de revues systématiques ont montré des résultats encourageants dans des populations pédiatriques (de Baat et al., 2022; Ehrhardt et al., 2023; Filomena et al., 2020; Liesse et al., 2018). Actuellement, aucun agent prophylactique pouvant moduler la cardiotoxicité n'est prescrit dans les protocoles pour les enfants atteints de cancer (Bansal et al., 2020). La colchicine, l'aspirine et des nouvelles thérapies ciblant les voies inflammatoires

pourraient atténuer les effets cardiotoxiques des radiations, mais les preuves cliniques, même dans une population adulte, restent maigres (Omland et al., 2022).

Par ailleurs, les survivants d'un cancer pédiatrique semblent plus enclins que leurs pairs de même âge et sexe à développer des facteurs de risques cardiaques traditionnels, tels que l'inactivité physique, le tabac, l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie et le (pré)diabète (Armstrong et al., 2013; S. E. Lipshultz et al., 2013; Zhang et al., 2014). Durant la première année en rémission, les enfants ne présenteraient pas d'avantage de facteurs de risque que leurs homologues sains (Lipshultz et al., 2018). Cependant, des études longitudinales ont mis en avant la prévalence grandissante de ces facteurs de risque avec le temps (Armstrong et al., 2013; Faber et al., 2018). Ceux-ci augmentent le risque de cardiotoxicité induite par les traitements et constituent dès lors une cible thérapeutique pour améliorer les conséquences cardiaques chez ces survivants.

5 Les effets de l'activité physique sur les cardiomyopathies induites par les traitements

Des preuves méta-analytiques ont montré qu'il existe un lien étroit entre une faible condition physique, le risque de maladie cardiovasculaires et le risque de mortalité chez les enfants et adolescents (Ruiz et al., 2016). Une étude, composée d'une cohorte d'adultes ayant survécu à un cancer dans l'enfance, a démontré une association entre l'intolérance à l'exercice (définie par les auteurs comme « l'incapacité de réaliser les performances attendues lors d'une mesure de la capacité d'exercice ») et la mortalité toutes causes confondues (Ness et al., 2020). Le test d'effort cardiopulmonaire (CPET)¹⁷, réalisé sur tapis roulant ou cycloergomètre, est utilisé afin de détecter des dysfonctionnements cardio-respiratoires qui passent souvent inaperçu lors de tests réalisés au repos (Kesting et al., 2024; Wolf et al., 2020). La consommation maximale d'oxygène pendant

¹⁷ CPET : de l'anglais *cardiopulmonary exercise test*

l'exercice (VO_2 max.) et le pic de consommation d'oxygène (VO_2 pic) sont généralement des paramètres évalués lors d'un CPET qui sont de bons indicateurs de la condition physique et aérobie d'un individu. Or, plusieurs études ont montré que cette VO_2 max et VO_2 pic étaient diminuées chez les survivants d'un cancer pédiatrique (âge entre 7-46.5 ans) (Berkman & Lakoski, 2016; Caru et al., 2019; De Caro et al., 2011; Miller et al., 2013; Tonorezos et al., 2013). Ness et al. (2020) ont constaté que leur cohorte de survivants, dont l'âge moyen était de 35 ans, avait un VO_2 pic comparable à celui de personnes âgées entre 70 et 80 ans dans la population générale et une méta-analyse de van Brussel et al. (2005) a prouvé qu'il y avait une diminution de 13% de la VO_2 pic chez les survivants de LLA comparé à des contrôles de la population générale. Dans la pratique clinique, un outil standardisé, tel que le *6-minute walk distance test* (6MWD), constitue une estimation simple, rentable et ne demandant pas un effort maximal, pour mesurer la condition physique des survivants d'un cancer pédiatrique (Mizrahi et al., 2020). Néanmoins, comme démontré dans l'étude de Caru et al. (2021), une épreuve d'effort maximale est réalisable en toute sécurité chez les survivants d'une LLA et pourrait révéler des potentiels risques cardiaques non détectables au niveau sous-maximal. Ceci corrobore les résultats de De Caro et al. (2011) et Ryerson et al. (2015) chez qui, malgré la présence de dysfonctionnements cardiaques subcliniques (diminution du volume d'éjection, diminution de la dimension de la paroi postérieure du VG, augmentation du stress de paroi en fin de systole), les patients pouvaient augmenter leur réponse diastolique et systolique à l'exercice de manière comparable aux sujets contrôles.

Christiansen et al. (2015) ont trouvé dans leur cohorte de 135 survivants de LLA (entre 18.6-46.5 ans) une corrélation inverse entre la VO_2 max/kg et l'exposition aux anthracyclines, ainsi qu'une association entre cette capacité à l'exercice et la fonction ventriculaire gauche, surtout au niveau de la fonction diastolique du VG. Dès lors, ils ont conclu qu'un dysfonctionnement diastolique du VG pouvait expliquer en partie la réduction de la capacité d'exercice dans cette population. De même, Masood et al. (2023) ont trouvé une corrélation entre la taille des cavités du VG et la capacité d'exercice, calculée par CPET (VO_2 pic). Ils ont également observé une corrélation entre le volume d'éjection systolique

et la taille des cavités du VG. Les dimensions du VG, la capacité à l'exercice et le volume d'éjection systolique étaient tous réduits lors du CPET malgré la fonction normale du VG au repos vu par échocardiographie et IRM cardiaque. Les auteurs ont théorisé que la réduction de la taille du VG (contextualisé par un arrêt de croissance dû aux anthracyclines) prédisposerait à un volume d'éjection systolique plus bas, affectant les performances à l'exercice. Engan et al. (2023), dans leur cohorte de 128 enfants ayant survécu à un cancer pédiatrique, ont trouvé qu'une diminution de la fonction myocardique du VG était associée à une consommation maximale d'oxygène plus faible lors d'un CPET. Foulkes et al. (2020) ont également trouvé une association entre un VO_2 pic réduit et une réserve cardiaque diminuée. Ils ont remarqué que les survivants (8-24 ans) avec une intolérance à l'effort avaient une difficulté supplémentaire à augmenter leurs indices de fonction cardiaque, avec une FEVG atténuée et une augmentation minimale de l'indice de volume systolique, entraînant une diminution de l'indice cardiaque à l'effort maximal de près de 24% par rapport à leurs pairs.

Lipshultz et al. (2004) argumentent qu'il existe une corrélation faible entre la fonction ventriculaire et la performance à l'exercice chez les survivants d'un cancer pédiatrique, et ce en raison de multiples autres effets tardifs pouvant influencer cette performance tels que la sédentarité, une fatigue chronique, une composition corporelle anormale, un déconditionnement, des troubles respiratoires et musculosquelettiques, ou encore un manque de motivation. Dès lors, bien qu'une amélioration de la condition cardiopulmonaire ne soit pas directement indicative de cardioprotection, en l'absence de données probantes, il est suggéré dans la littérature qu'elle peut en être un marqueur substitut approprié (Chen et al., 2017).

La littérature actuelle montre que les survivants d'un cancer pédiatrique pratiquant une activité physique régulière présentent un risque réduit de développer des complications cardiaques (Wogksch et al., 2021). L. Jones et al. (2014) et Scott et al. (2018) ont évalué l'association entre l'exercice et le risque d'évènements cardiaques à l'aide de questionnaires. Près de 15 000 participants étaient inclus dans ces études longitudinales, sur un suivi de 8-12 ans (en

moyenne 16-17.8 ans après diagnostic). Les résultats qui en sont ressortis ont montré qu'une activité physique vigoureuse régulière (≥ 9 MET heures/semaine ou 20 minutes d'exercices d'intensité vigoureuse trois jours ou plus par semaine) permettrait de diminuer entre 40 et 51% le risque de développer un évènement cardiovasculaire comparé aux survivants qui ne respectent pas ces directives. Malheureusement, des études ont montré que les survivants ne sembleraient pas en bénéficier autant que leurs pairs de même âge et sexe sans historique de traitement antinéoplasique ou que les survivants de cancer adultes (Bourdon et al., 2018; Hoffman et al., 2013). En effet, comme démontré plus haut, les traitements cytotoxiques affectent la fonction des organes, particulièrement des tissus en développement, ce qui a comme conséquence de réduire les réserves physiologiques et perturber la réponse du corps à l'exercice (Wogksch et al., 2021). Plus d'études explorant les mécanismes biologiques, moléculaires et physiologiques de l'exercice dans cette population sont cependant nécessaires afin de comprendre pourquoi les survivants réagissent différemment à l'exercice comparés à d'autres populations.

Une série d'études ont montré les effets de l'activité physique chez les survivants d'un cancer pédiatrique et ont évalué la capacité cardiopulmonaire et cardiovasculaire parmi les paramètres de condition physique.

- Une étude de cohorte prospective de J. S. Morales et al. (2020) a évalué les effets d'une intervention supervisée intra-hospitalière d'activité physique aérobique combinée à de la résistance durant la phase néoadjuvante (tumeurs osseuses) ou la phase intensive de chimiothérapie (leucémies). Les effets sur les principaux critères cliniques, dont la fonction cardiovasculaire, ont été analysés jusqu'à cinq ans après la fin de l'intervention. Ils ont noté une diminution de la fonction ventriculaire gauche et de la fraction de raccourcissement (FEVG et FR) dans le groupe contrôle, tandis qu'elle était préservée dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention. Néanmoins, un autre résultat important qui est ressorti de cette étude est la diminution de l'effet cardioprotecteur de l'exercice un an après l'intervention. Cela suggère qu'afin de maintenir les effets bénéfiques de l'exercice, des interventions sur le long terme, et donc idéalement après que le traitement ait pris fin, devrait être entreprises.

- Dans l'étude de Davis et al. (2020), 20 enfants et adolescents (dont six avaient une FR diminuée) survivants d'un cancer hématologique après greffe de cellules souches/irradiation corporelle totale (depuis plus d'un an) ont réalisé une intervention de six mois combinant des exercices aérobiques et de résistance. Il leur était demandé de pratiquer au moins 45-60 minutes d'activité physique au moins deux à trois fois par semaine, dont minimum 15 minutes d'une activité aérobique au choix (60-70% de la fréquence cardiaque maximale (FC max)) suivie par ≥ 30 minutes de résistance progressive (60-80% d'une répétition maximale (1RM)). Leur capacité cardiopulmonaire (VO_2 pic) était réduite au début de l'étude comparée à des enfants et adolescents de même âge et sexe dans la population générale. Cependant, après l'intervention, celle-ci avait augmenté significativement ($p=0.02$).
- Un essai randomisé contrôlé de Manchola-González et al. (2020) a étudié l'effet d'une intervention à domicile de 16 semaines sur la capacité cardiorespiratoire et physique des enfants et adolescents survivants d'une LLA. Les 24 survivants inclus dans l'étude étaient âgés entre 7 et 17 ans et tous avaient terminé leurs traitements. Le programme était composé d'exercices aérobiques, de renforcement et de souplesse à réaliser trois fois par semaine. L'entraînement en endurance, l'intensité des exercices et le nombre d'exercices étaient graduellement augmentés durant l'intervention, respectivement de 15 à >30 minutes, entre 50 et 80% de la FC max et de neuf à 12 exercices (**annexe 11**). Le groupe ayant reçu l'intervention a bénéficié, en plus de la plateforme en ligne, d'une visite de 90 minutes d'un kinésithérapeute et de sessions téléphoniques régulières. Les résultats ont montré, dans les deux groupes, une augmentation de la VO_2 pic, calculée par CPET. Le nombre réduit de participants et l'ampleur faible à modérée des résultats n'ont pas permis aux auteurs de tirer des conclusions statistiquement significatives et constituent dès lors une limitation à prendre en compte.
- Une autre étude a évalué les effets d'une intervention à domicile sur la fonction myocardique chez des survivants de LLA (Järvelä et al., 2016). Parmi les 21 participants âgés entre 16 et 30 ans, aucun n'avait de symptômes d'insuffisance cardiaque, minimum dix ans après leur diagnostic. Le programme d'exercice durait 12 semaines et combinait huit exercices de

renforcement à réaliser trois à quatre fois par semaine avec 30 minutes d'activité aérobique minimum trois fois par semaine. Les principaux résultats qui sont ressortis de cette étude étaient la présence à l'imagerie d'un dysfonctionnement diastolique asymptomatique qui était significativement amélioré après l'intervention. La qualité de cette étude était cependant faible.

- Une revue systématique a étudié la faisabilité d'une intervention physique à distance dans une population de survivants d'un cancer pédiatrique (neuf avaient des participants <18 ans et quatre avaient des participants >18 ans) (Mizrahi et al., 2017). Due à la qualité relativement faible de la majorité des études, aucune conclusion significative n'a pu en être retirée, néanmoins, une majoration de la capacité cardiopulmonaire a été notée au travers des études.

Deux récentes méta-analyses ont également étudié les effets de l'activité physique sur le système cardiovasculaire (Bourdon et al., 2018; Morales et al., 2020). Celle de Bourdon et al. (2018) n'incluait que des interventions aérobiques qui se déroulaient pendant ou après le traitement. Leur objectif principal consistait à évaluer les effets d'une activité aérobique sur la condition cardiopulmonaire des survivants d'un cancer pédiatrique. Les études étaient de type randomisé ou contrôlé, avec des sujets dont l'âge moyen se situait entre 7.2 et 14 ans. En tout, 287 enfants et adolescents ont participé aux différentes interventions. Parmi les neuf études, seulement deux comprenaient 100% de survivants après traitement et deux autres avaient seulement 68% et 33% de leurs participants qui avaient terminé leurs traitements. L'intensité, durée, dose et type des interventions variaient entre les études. Les interventions comprenaient des intensités allant de 40 à 90% de la FC max ou de réserve, pendant neuf semaines à un an, avec une dose entre 45 à 180 min/semaine, pour des exercices sous-maximaux ou maximaux. Le résultat principal qui est ressorti de ces études était un effet clinique et significatif ($p < 0.05$) de l'activité aérobique sur la capacité cardiopulmonaire des survivants, avec six CPET maximaux montrant une amélioration de la VO_2 pic (1.39 ml/kg/min). Cette augmentation reste cependant inférieure à celle rapportée chez des enfants en bonne santé et sous-entend que la cardiotoxicité induite par les traitements réduirait la capacité des survivants à augmenter leurs indices de capacité

physique jusqu'à un niveau similaire à celui de la population générale. Cette remarque avait déjà été relevée par Sharkey et al. (1993) qui n'avait pas trouvé d'amélioration du volume systolique après 12 semaines d'exercices aérobiques. Une limitation importante de cette revue reste l'hétérogénéité des types d'exercices qui ne permet pas de tirer des conclusions précises sur le type d'intervention bénéfique pour cette population. De plus, basé sur les critères GRADE, la qualité moyenne des preuves des études était de niveau faible.

- Morales et al. (2020) ont, quant à eux, investigué les effets de l'activité physique sur la capacité cardio-respiratoire et la structure et fonction cardiovasculaire. Les auteurs ont sélectionné 27 études, dont sept randomisées contrôlées, qui comprenaient une intervention d'activité physique aérobique seule ou combinée à de la résistance. Au total, 697 participants ont pris part aux différentes interventions, en moyenne âgés entre 5-38 ans, avec différents types de cancers, pendant ou après qu'ils aient terminés leur traitement. Parmi toutes les études, 11 d'entre elles se focalisaient sur des sujets ayant terminé leur traitement, en moyenne entre 0 et 21 ans plus tard. Comme la méta-analyse précédente, les études étaient relativement hétérogènes les unes par rapport aux autres. Les exercices supervisés, non supervisés, ou mixte, étaient réalisés une à six fois par semaine et la durée de l'intervention s'étalait entre trois semaines à 2.5 ans. L'intensité variait entre 50 à 60% de 1RM pour les exercices de résistance et entre 50 et >90% de FC max pour les exercices aérobiques. Douze études ont évalué la capacité cardio-respiratoire selon la VO₂ pic, néanmoins seulement neuf ont pu être méta-analysées et ont montré une tendance non-significative à l'amélioration. Dix études ont, quant à elles, évalué la fonction cardio-respiratoire sur base des résultats du 6MWDT. Trois études ont pu être méta-analysées et ont montré une augmentation significative de la performance au test sous-maximal. La fonction et la structure cardiovasculaire étaient quant à elles évaluées par la fonction systolique ventriculaire gauche déterminée par échocardiographie. Les résultats de trois études ont montré que la FEVG était maintenue après l'intervention. Une des études qui incluait un groupe contrôle de survivants n'ayant pas reçu l'intervention a également remarqué une diminution de la fraction de raccourcissement (FR) dans celui-ci alors qu'elle était préservée dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention. En résumé, pour

cette revue systématique et méta-analytique, l'activité physique semble exercer un effet cardioprotecteur, si pas en améliorant, au minimum en atténuant le déclin de la capacité physique et de la fonction cardiovasculaire des survivants. Le score PEDro, réalisé par les auteurs et qui évaluait la qualité des études, était de niveau moyen (score=4/10).

Deux séries de cas ont également attiré notre attention. La première est celle de Miller et al. (2005) qui ont réalisé une intervention de 12 semaines sur deux enfants survivants de cancers pédiatriques avec une fonction ventriculaire gauche significativement déprimée. L'intervention consistait en une augmentation progressive d'activité aérobique et de renforcement musculaire mais les détails n'étaient pas fournis. Trois mois après l'intervention, la VO₂ max avait augmenté de 13% et 42%. Les réponses à l'exercice au niveau de la structure et de la fonction cardiaque différaient entre les deux patients. Le patient 1 a vu la contractilité de son VG se rapprocher de valeurs normales, mais la fraction de raccourcissement (FR) a, quant à elle, diminué avec l'exercice en raison de l'augmentation de la postcharge du VG. De plus, le VG s'est dilaté et ses parois se sont amincies. Le débit cardiaque était lui maintenu par une diminution de la FC et une augmentation de la pression artérielle. Cette dernière, combinée à une dilatation et à un amincissement du VG, augmentait d'autant plus la postcharge déjà élevée. Malgré une meilleure contractilité, la fonction du VG s'est trouvée diminuée et l'épaisseur du VG déjà réduite à cause des anthracyclines s'est davantage dégradée. Le patient 2 avait également été traité par anthracyclines. L'intervention a ramené la masse et l'épaisseur du VG qui étaient réduites à des valeurs proches de la normale. Cependant, l'exercice a réduit sa FR et sa contractilité.

- La deuxième série de cas a été étudiée par Smith et al. (2013) et a inclus cinq adultes ayant survécu à un cancer pédiatrique avec une cardiomyopathie subclinique. Les participants sélectionnés étaient âgés entre 33 et 41 ans, étaient sédentaires (>150min/sem.), avaient reçu un traitement à base d'anthracyclines, n'étaient pas traités pour une cardiomyopathie et avaient une FE diminuée qui se situait entre 40 et 55%. L'intervention, répartie sur 12 semaines, consistait en une combinaison d'exercices aérobiques et de résistance. L'entraînement

aérobique devait viser des charges de travail entre 40-70% de la FC de réserve, durant 20-45 minutes, trois à cinq fois par semaine, selon les directives de *l'American Cardiology/American Heart Association*. Le renforcement se basait sur les directives de *l'American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* et comprenait 12-15 répétitions de huit à dix exercices, deux à trois jours par semaine. La VO₂ max et la FE ont en moyenne augmenté respectivement de 10.6% et 12.6% (p valeur non reprise). Les principaux résultats ont montré que les patients avec un historique de cancer avaient une réponse à l'exercice similaire à celle de patients atteints de cardiomyopathie ou d'insuffisance cardiaque dans la population générale.

Les scientifiques pensaient initialement que l'activité physique, en augmentant les besoins énergétiques du cœur, produisait une quantité de radicaux libres plus importante et renforçait les effets nocifs des anthracyclines sur le muscle cardiaque. Cependant, des études menées sur des modèles animaux ont démontré que l'activité physique avant, pendant et après traitement procure une protection contre les cardiomyopathies induite par anthracyclines (Ascensão et al., 2005; Chicco et al., 2006; Wonders et al., 2008). Durant une activité physique prolongée, comme un entraînement en endurance, la demande métabolique du corps augmente, entraînant une plus grande consommation en oxygène et la production de DRO (Meng & Su, 2024). Pour contrer ce phénomène, l'organisme dispose d'un système de défense antioxydant qui est stimulé par l'exercice physique. Par conséquent, la capacité antioxydante provoquée par l'entraînement en endurance serait une adaptation cruciale pour la protection des cellules cardiaques contre le stress oxydatif (Wonders & Reigle, 2009).

Des études plus récentes réalisées sur des modèles de souris juvéniles ont montré des effets cardioprotecteurs de l'exercice pendant ou directement après un traitement d'anthracyclines (Ahmadian & Dabidi Roshan, 2018; Hayward et al., 2012). Ces effets comprenaient une amélioration des paramètres cardiaques tels que la fonction systolique et diastolique, ainsi qu'une augmentation de la capacité de défense antioxydante des cardiomyocytes. Au contraire, dans une étude de Huang et al. (2010), l'intervention se déroulait après l'apparition de la

symptomatologie et les modèles entraînés présentaient une hypertrophie et dilatation ventriculaire majorée après entraînement. Ces résultats suggéraient qu'un cœur juvénile exposé à des anthracyclines a une capacité limitée à augmenter sa charge de travail à l'âge adulte. Cela soulève l'hypothèse qu'il existerait une relation temporelle entre l'exposition aux traitements et la cardioprotection induite par l'exercice, même si des études supplémentaires pouvant corroborer ces résultats sont nécessaires. Une étude plus récente de Wang et al. (2021) a comparé deux groupes de souris traitées par anthracyclines avec un groupe sédentaire et l'autre pratiquant une activité physique. Le premier groupe a vu sa FE et FR se détériorer après la thérapie et continuer ainsi durant le courant des 12 semaines de l'expérience. En revanche, le groupe qui faisait de l'exercice a vu sa FE et FR également diminuer de manière aiguë avant de se stabiliser après deux semaines d'entraînement et même de s'améliorer après six semaines d'exercice. Les auteurs ont observé que l'exercice physique semblait induire une amélioration fonctionnelle et une réparation cardiaque car après huit semaines d'exercice, la FE et FR étaient revenues à des valeurs pré-thérapeutiques.

Outre les tentatives de modification directe de la structure et fonction cardiaque, l'exercice pourrait également jouer un rôle crucial sur les facteurs de risques traditionnels rencontrés dans cette population. En effet, comme évoqué au chapitre précédent, la présence d'hypertension, dyslipidémie, obésité et (pré)diabète pourrait aggraver le risque de cardiotoxicité dû aux traitements et constitue dès lors une cible à prendre en compte dans l'objectif de réduire les risques cardiovasculaires supplémentaires. Dans un essai randomisé contrôlé, Rueegg et al. (2023) ont évalué les effets d'une intervention physique chez des survivants adultes d'un cancer pédiatrique sur des facteurs de risques cardiovasculaires. Cette intervention, étalée sur une période de 12 mois, a inclus 151 participants adultes (âge moyen 29.3 ans contrôle et 31.5 ans intervention), ayant terminé depuis au moins cinq ans leur dernier traitement anticancéreux. Les sujets ont été amenés à pratiquer une activité physique intense ≥ 2.5 h par semaine, dont 30 minutes de renforcement et deux heures d'exercices aérobiques. Les résultats ont montré l'existence d'une relation dose-dépendante

entre l'activité physique et les facteurs de risques cardiovasculaires, ce qui constitue un important message pour cette population : bouger un peu, c'est mieux que rien et bouger plus est mieux que moins. Selon nos recherches, cette étude est la plus récente, avec l'intervention la plus longue, à avoir étudié les effets de l'activité physique sur les risques cardiovasculaires dans une population adulte à risque élevé de cardiotoxicité latente. Ceci confirme les données d'un précédent essai randomisé contrôlé qui a également mis à jour qu'une meilleure capacité cardiopulmonaire, et en une moindre mesure la force, était associée à une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires (Schindera et al., 2021). Les deux études ont obtenu un score de 6/10 sur l'échelle PEDro, ce qui indique une relativement bonne validité des données.

L'International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group et le *Children's Oncology Group* recommandent aux survivants traités par anthracyclines ou radiothérapie et qui ont une fonction cardiaque normale de pratiquer de l'exercice physique (Armenian et al., 2015; The Children's Oncology Group, 2023). Les patients à haut risque de dysfonctionnement cardiaque sont encouragés à consulter un cardiologue avant de pratiquer une activité physique intense. Une consultation en cardiologie est conseillée pour les survivants présentant une cardiomyopathie asymptomatique afin de définir des limites et les précautions à prendre. De même, Steiner (2013) et Lipshultz et al. (2013) recommandent que les patients avec une cardiomyopathie restrictive soient supervisés durant les exercices étant donné le risque de développer des symptômes à l'effort. Généralement, dans cette population, les symptômes apparaissent initialement à l'exercice lorsque le VG raide n'arrive plus à pomper suffisamment de sang pour répondre aux demandes de l'organisme en oxygène. Les survivants devraient donc également être conscients et éduqués quant aux potentiels symptômes pouvant être déclenchés par l'exercice comme une dyspnée à l'effort, des douleurs à la poitrine, des palpitations, des nausées, des vomissements ou encore une fatigue inhabituelle (Armenian et al., 2015; The Children's Oncology Group, 2023). *L'American Cancer Society Guideline* recommande à tous les survivants de cancers de suivre les directives de l'*American College of Sports Medicine* (ACSM) sur les

doses d'activité physique régulière (Rock et al., 2022). Dès lors, il est recommandé aux adultes de pratiquer 150-300 minutes/semaine d'activité physique modérée ou 75-150 minutes d'activité intense, cumulée à deux jours ou plus de renforcement musculaire. Pour les enfants et adolescents, il est conseillé de réaliser au minimum une heure d'activité modérée ou intense par jour. Cependant des études ont démontré que les survivants d'un cancer pédiatrique ne respectent pas ces recommandations (Mizrahi et al., 2019; F. F. Zhang et al., 2012). De ce fait, *l'Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* recommande de suivre les directives de l'OMS qui encouragent les survivants de cancers d'être le plus actif possible, de diminuer leur temps d'écran et de sédentarité et d'augmenter progressivement leur activité physique selon leurs capacités (Kesting et al., 2024). Des études ont également rapporté une diminution de l'activité physique durant le traitement et une proportion significative des survivants ne retournant pas à leur niveau d'activité pré-diagnostic (Keats et al., 2006; Murnane et al., 2015; Stössel et al., 2020). Une revue systématique de Brown et al. (2023) a analysé les preuves qualitatives mettant en avant les barrières à l'exercice perçues par les survivants d'un cancer pédiatrique. Il en est ressorti que les survivants rapportent une perte de compétences physiques ; une croyance que leur capacité globale à être actifs a été affectée de manière permanente par les traitements ; un manque de soutien social ; un manque de temps et de ressources financières ou des difficultés à accéder aux infrastructures sportives. La qualité des évidences était cependant faible (GRADE), ce qui souligne la nécessité d'approfondir la recherche par des études qualitatives qui permettraient aux professionnels de la santé de mettre en place des interventions de qualité.

6 Discussion

Les avancées dans les traitements des cancers pédiatriques ont permis d'augmenter le taux de survie de plusieurs décennies mais au prix de multiples effets secondaires. La cardiotoxicité induite par les traitements est désormais connue depuis près de 50 ans et la présence de cardiomyopathies dues aux traitements est recensée dans la littérature aussi loin que dans les années 1970 (Gilladoga et al., 1976). Depuis, des études se sont penchées sur la prédiction, détection, prévention, et le traitement de ces cardiotoxicités.

Le risque de développer des cardiomyopathies semble être multifactoriel. Les symptômes de dysfonctionnements myocardiques peuvent être rapidement apparents chez certains patients et se développer en insuffisance cardiaque précoce quelques années après la fin des traitements (Lipshultz et al., 2015). D'autres survivants restent asymptomatiques durant des années sans aucun impact sur leurs activités de la vie quotidienne alors que certains iront jusqu'à subir une transplantation cardiaque. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence dans ce travail, cependant les mécanismes de la cardiotoxicité n'ont pas encore été totalement découverts. Nous avons remarqué dans nos recherches que le sujet semble plus développé chez les adultes, or il est désormais connu que les effets physiologiques de traitements cardiotoxiques chez des enfants diffèrent de ceux d'une population adulte (Bennati et al., 2022). Cette même remarque peut être appliquée aux effets de l'activité physique sur la santé cardiovasculaire des survivants d'un cancer pédiatrique, dont la majorité des preuves résident en des études réalisées sur des animaux. Plus de recherches quant à l'effet physiologique de l'exercice dans cette population sont nécessaires pour permettre une meilleure prise en charge de ces patients.

Une surveillance sur le long terme est une nécessité primordiale pour ces individus. Cependant, malgré les recommandations publiées par l'*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*, l'absence d'un véritable consensus sur les modalités de dépistage se font ressentir en raison de l'hétérogénéité des mesures de la cardiotoxicité présentes dans la

littérature (Caru & Curnier, 2022). Cela pourrait être en partie expliquée par l'absence d'une définition universelle de la cardiotoxicité et, en référence à notre sujet, de la cardiomyopathie. Avec les avancées de l'imagerie et de la technologie dans son ensemble, la cardiotoxicité peut être mesurée par de multiples paramètres, comme sous forme d'une altération de la fonction diastolique et systolique au repos et à l'exercice, ou d'une réduction de la capacité à l'exercice ou de la condition cardiopulmonaire. Cette dernière est associée dans la littérature à la santé cardiaque et est relativement diminuée chez les survivants. Nous avons cependant noté que la définition de l'intolérance à l'exercice n'était pas la même chez certains auteurs (ex : VO_2 pic prédite $<80\%$ vs $<85\%$)(Masood et al., 2023; Ness et al., 2020). Un consensus serait donc utile afin de pouvoir tirer des conclusions comparables entre elles. De plus, il n'existe à notre connaissance pas de seuil de prédiction, se basant sur des valeurs de VO_2 max ou VO_2 pic, qui serait indicateur de dysfonctionnement cardiaque dans cette population et constituerait dès lors une piste à explorer pour la pratique clinique.

Les tests d'effort maximaux sont réalisables dans cette population et, d'après des études, permettraient de détecter avec une meilleure confiance des cardiomyopathies subcliniques qui passeraient inaperçues lors d'une échocardiographie réalisée au repos. Certains auteurs pencheraient vers une implémentation de tests à l'effort dans la surveillance au long terme. Cette méthode peut cependant s'avérer coûteuse et de ce fait n'est pas accessible à tous les praticiens.

L'activité physique comme mesure de prévention de la cardiotoxicité est un sujet assez récent. Des études comme celle de J. S. Morales et al. (2020) semblent montrer que l'activité physique entreprise pendant les traitements pourrait jouer un rôle cardioprotecteur sur le court terme. Nous n'avons cependant pas trouvé de preuve sur l'efficacité de l'activité physique après les traitements pour prévenir la cardiomyopathie chez les survivants dont la fonction ventriculaire gauche est normale. Dans la population générale, pratiquer une activité régulière et traiter les facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels sont d'une grande efficacité comme moyens de prévention de

cardiomyopathie symptomatique chez des individus ayant une fonction du VG normale (Ehrhardt et al., 2023). Des études se focalisant sur des survivants ont, quant à elles, avancé l'hypothèse que l'activité physique comme seule intervention ne serait pas suffisante pour réduire les facteurs de risques comme l'obésité mais qu'elle devrait être combinée à une intervention sur le style de vie (ex : nutrition) et ce le plus tôt possible (Zhang et al., 2017). Une intervention aérobique et de résistance pourrait, selon des preuves méta-analytiques, agir comme agent cardioprotecteur chez des survivants de cancers pédiatriques (Bourdon et al., 2018; Morales et al., 2020). Une autre étude a également observé un effet bénéfique d'une intervention d'exercices mixtes chez des survivants avec une cardiomyopathie subclinique (Smith et al., 2013). Néanmoins, il est à noter que nous n'avons trouvé aucune étude ayant montré les effets de l'activité physique chez des survivants adultes avec une insuffisance cardiaque apparente. Une étude randomisée de L. W. Jones et al. (2014), réalisée dans une population de survivants d'un cancer diagnostiqué à l'âge adulte, et souffrant d'une insuffisance cardiaque clinique, n'a pas montré d'amélioration de la VO_2 pic à la suite d'une intervention aérobique. Existerait-il un stade au-delà duquel l'exercice physique n'aurait pas d'effet sur la fonction cardiaque ? Est-ce qu'une intervention d'activité physique incorporée avant le début d'un traitement cardiotoxique permettrait-il de réduire le risque de développer une cardiomyopathie sur le long terme ? Dès lors qu'une cardiomyopathie symptomatique est diagnostiquée à la suite d'un traitement cardiotoxique durant l'enfance, peut-on espérer retrouver des valeurs de fonction ventriculaire normale grâce à l'activité physique seule ou en combinaison avec une intervention pharmaceutique ou nutritionnelle ? Des essais randomisés et surtout des études longitudinales manquent pour répondre à ces questions.

De plus, cette revue de la littérature a mis en évidence le manque de recommandations sur la pratique sportive après un cancer pédiatrique. L'activité physique est recommandée dans cette population mais des études investiguant le type et les modalités d'exercices qui prennent en compte les divers facteurs de risques spécifiques à ces survivants sont nécessaires afin de pouvoir leur proposer une prise en charge optimale.

Des études en cours de production devraient dans les prochaines années apporter des réponses au secteur de la cardio-oncologie pédiatrique.

L'étude HYMALAYAS (NCT05023785) a comme objectif d'évaluer l'impact de l'exercice physique sur la santé cardiovasculaire des enfants, adolescents et jeunes adultes survivants d'un cancer (Caru & Curnier, 2022).

Une étude randomisée (NCT04714840) souhaiterait tester l'efficacité d'une intervention virtuellement supervisée sur la fonction cardiopulmonaire de survivants d'un cancer infantile intolérants à l'exercice (Maharaj et al., 2023). Comme l'ont démontré Cheung et al. (2021), les interventions digitales (ex : *mHealth* et *eHealth*) pour promouvoir la pratique d'activités physiques régulières en oncologie pédiatrique ont montré une adhérence et un pouvoir de motivation notables. Cependant, cette même revue systématique a également noté une efficacité supérieure pour une intervention supervisée par un thérapeute comparée à une intervention à distance (ex : domicile). L'intérêt des recherches futures serait d'analyser les différentes barrières et les facilitateurs de ces nouvelles méthodes prometteuses de prescription d'exercices afin d'augmenter l'adhérence à une pratique physique régulière sur le long terme.

Une étude longitudinale et multicentrique de Schindera et al. (2022) examinera la valeur prédictive de l'échographie avec suivi de speckles et la valeur supplémentaire du CPET dans l'identification des survivants à risque de développer un dysfonctionnement cardiaque.

Ces études futures montrent que la recherche dans le secteur de cardio-oncologie pédiatrique continue d'évoluer et elles permettront au secteur médical, dont la kinésithérapie, d'offrir une meilleure prise en charge visant à maximiser la qualité de vie au long terme de ces survivants.

Ce travail comporte des limitations importantes à mentionner pour l'interprétation de nos résultats. Premièrement, le nombre d'études relevant de notre sujet, ou s'en rapprochant, était relativement bas. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé d'intégrer des études de toutes qualités confondues et la majorité d'entre elles avaient globalement un niveau faible, voire parfois modéré. C'est également pour cela que nous avons inclus des études

observationnelles, des séries de cas et des expériences réalisées sur des animaux qui constituent des preuves bien moins probantes que les revues de plus haut niveau comme les revues systématisées ou les essais randomisés contrôlés. Deuxièmement, les études incluses avaient généralement un petit échantillon de participants. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il n'est pas toujours éthiquement facile de réaliser des études randomisées contrôlées dans une population vulnérable comme les survivants de cancers pédiatriques. De plus, la moyenne d'âge était globalement <18 ans, or les cardiomyopathies ont tendance à se développer sur le long terme, d'où l'intérêt crucial d'études longitudinales. Troisièmement, étant donné qu'une grande partie des études dans la littérature se basait sur des valeurs de la forme cardiorespiratoire pour évaluer la fonction cardiaque, nous n'avons pas eu d'autre choix que de les incorporer à nos résultats. Or, la VO_2 max et le VO_2 pic sont des indicateurs de la santé cardiaque mais également d'autres systèmes comme le pulmonaire et le musculosquelettique. Cela restreint également la validité des données rassemblées. Enfin, à cause de l'hétérogénéité constatée à travers les études en termes de modalités d'exercices (différentes durées, intensités, fréquences) et de caractéristiques de l'échantillon (différents âges, types de cancers, traitements, temps depuis le diagnostic et depuis la fin des traitements). Plus d'études sont nécessaires afin de savoir comment ces différents facteurs sont capables d'influencer ou non les effets de l'intervention.

7 Conclusion

L'objectif de cette recherche était de réaliser une revue de la littérature sur les effets de l'activité physique sur les cardiomyopathies induites par les traitements cardiotoxiques chez des survivants d'un cancer pédiatrique. Nos résultats ont indiqué que l'activité physique semble atténuer et ralentir la progression de troubles cardiaques qui sont un des effets à long terme le plus mortel de cette population. Des études ont rapporté des améliorations au niveau de paramètres cardiorespiratoires, ainsi que sur la structure et la fonction cardiaque. Toutefois, au vu de la qualité faible des études, ces résultats doivent être traités avec prudence.

Malgré le manque de recommandations propres à cette pathologie dans le contexte de cette population, un même message apparaît dans la littérature : l'inactivité physique doit être évitée par les survivants d'un cancer pédiatrique et ce en pratiquant une activité physique régulière. Les recherches futures devraient, avant toute chose, établir un consensus sur les recommandations à suivre pour l'évaluation de la fonction cardiaque chez ces survivants, afin de pouvoir optimalement évaluer l'impact de l'activité physique. Ensuite, un plus grand nombre d'essais de haute qualité avec un suivi à long terme devraient voir le jour, dans lesquels les scientifiques investigueraient l'utilisation de méthodes analogues ainsi que des programmes d'exercices comparables. Il serait tout aussi important de déterminer le type et les modalités d'exercices optimales et de définir l'intervalle de temps le plus bénéfique entre le diagnostic et la prescription d'exercices. En résumé, plus de recherches sont nécessaires afin de permettre aux cliniciens d'appréhender cette problématique de manière éclairée et efficace. Étant donné ses effets bénéfiques sur la santé cardiaque dans la population générale, nous pensons que l'activité physique constitue une piste prometteuse dans l'amélioration de la qualité de vie de cette population à risque. Nous espérons que ce mémoire permettra d'établir des bases utiles à la pratique clinique et que les pistes proposées pourront être explorées par de futures études.

8 Annexes

Annexe 1: Scale for the Assessment of Narrative Review Articles

Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA		
Please rate the quality of the narrative review article in question, using categories 0–2 on the following scale. For each aspect of quality, please choose the option which best fits your evaluation, using categories 0 and 2 freely to imply general low and high quality. These are not intended to imply the worst or best imaginable quality.		
1) Justification of the article's importance for the readership		
The importance is not justified.	0	☐
The importance is alluded to, but not explicitly justified.	1	
The importance is explicitly justified.	2	
2) Statement of concrete aims or formulation of questions		
No aims or questions are formulated.	0	☐
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions.	1	
One or more concrete aims or questions are formulated.	2	
3) Description of the literature search		
The search strategy is not presented.	0	☐
The literature search is described briefly.	1	
The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria.	2	
4) Referencing		
Key statements are not supported by references.	0	☐
The referencing of key statements is inconsistent.	1	
Key statements are supported by references.	2	
5) Scientific reasoning		
<i>(e.g., incorporation of appropriate evidence, such as RCTs in clinical medicine)</i>		
The article's point is not based on appropriate arguments.	0	☐
Appropriate evidence is introduced selectively.	1	
Appropriate evidence is generally present.	2	
6) Appropriate presentation of data		
<i>(e.g., absolute vs relative risk; effect sizes without confidence intervals)</i>		
Data are presented inadequately.	0	☐
Data are often not presented in the most appropriate way.	1	
Relevant outcome data are generally presented appropriately.	2	
		Sumscore ☐

Fig. 1 SANRA - Scale

SANRA – explanations and instructions

This scale is intended to help editors assess the quality of a narrative review article based on formal criteria accessible to the reader. It cannot cover other elements of editorial decision making such as degree of originality, topicality, conflicts of interest or the plausibility, correctness or completeness of the content itself. SANRA is an instrument for editors, authors, and reviewers evaluating individual manuscripts. It may also help editors to document average manuscript quality within their journal and researchers to document the manuscript quality, for example in peer review research. Using only three scoring options, 0, 1 and 2, SANRA is intended to provide a swift and pragmatic sum score for quality, for everyday use with real manuscripts, in a field where established quality standards have previously been lacking. It is not designed as an exact measurement of the quality of all theoretically possible manuscripts. For this reason, the extreme values (0 and 2) should be used relatively freely and not reserved only for perfect or hopeless articles.

We recommend that users test-rate a few manuscripts to familiarize themselves with the scale, before using it on the intended group of manuscripts. Ratings should assess the totality of a manuscript, including the abstract. The following comments clarify how each question is designed to be used.

Item 1 – Justification of the article's importance for the readership

Justification of importance for the readership must be seen in the context of each journal's readership.

Consider how well the manuscript outlines the clinical problem and highlights unanswered questions or evidence gaps – thoroughly (2), superficially (1), or not at all (0).

Item 2 – Statement of concrete/specific aims or formulation of questions

A good paper will propose one or more specific aims or questions which will be dealt with or topics which will be reviewed.

Please rate whether this has been done thoroughly and clearly (2), vaguely or unclearly (1), or not at all (0).

Item 3 – Description of the literature search

A convincing narrative review will be transparent about the sources of information on which the text is based. Please rate the degree to which you think this has been achieved. To achieve a rating of 2, it is not necessary to describe the literature search in as much detail as for a systematic review (searching multiple databases, including exact descriptions of search history, flowcharts, etc.), but it is necessary to specify search terms, and the types of literature included. A manuscript which only refers briefly to its literature search would score 1, while one not mentioning its methods would score 0.

Item 4 – Referencing

No manuscript references all statements. However, those that are essential for the arguments of the manuscript – “key statements” – should be backed by references in all or almost all cases. Exceptions could reasonably be made for rating purposes where a key statement has uncontroversial face-validity, such as “Diabetes is among the commonest causes of chronic morbidity worldwide.”

Please rate the completeness of referencing: for most or all relevant key statements (2), inconsistently (1), sporadically (0).

Item 5 – Scientific reasoning

The item describes the quality of the scientific point made. A convincing narrative review presents evidence for key arguments.

It should mention study design (randomized controlled trial, qualitative study, etc), and where available, levels of evidence.

Please rate whether you feel this has been done thoroughly (2), superficially (1), or hardly at all (0). Unlike item 6, which is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data, this item relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments.

Item 6 – Appropriate presentation of data:

This item describes the correct presentation of data central to the article's argument. Which data are considered relevant varies from field to field. In some areas relevant data would be absolute rather than relative risks or clinical versus surrogate or intermediate end-points. These outcomes must be presented correctly. For example, it is appropriate that effect sizes are accompanied by confidence intervals. Please rate how far the paper achieves this – thoroughly (2), partially (1), or hardly at all (0). Unlike item 5, which relates to the use of evidence and of types of evidence in the manuscript's arguments, this item is concerned with the selection and presentation of concrete outcome data.

Fig. 2 SANRA—explanations and instructions document

Annexe 2 : Scores des études randomisées contrôlées et détails des critères de l'échelle PEDro.

Items Oui=1 Non=0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Score total	Qualité
(Manchola-González et al., 2020)	Oui	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	5/10	Moyenne
Rueegg et al. (2023)	Oui	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6/10	Haute
Schindera et al. (2021)	Oui	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6/10	Haute

Scores 6-10 = Qualité haute

Scores 4-5 = Qualité moyenne

Scores ≤3 = Qualité faible

Échelle PEDro – Français

-
- | | | |
|---|---|-----|
| 1. les critères d'éligibilité ont été précisés | non ☐ oui ☐ | où: |
| 2. les sujets ont été répartis aléatoirement dans les groupes (pour un essai croisé, l'ordre des traitements reçus par les sujets a été attribué aléatoirement) | non ☐ oui ☐ | où: |
| 3. la répartition a respecté une assignation secrète | non ☐ oui ☐ | où: |
| 4. les groupes étaient similaires au début de l'étude au regard des indicateurs pronostiques les plus importants | non ☐ oui ☐ | où: |
| 5. tous les sujets étaient "en aveugle" | non ☐ oui ☐ | où: |
| 6. tous les thérapeutes ayant administré le traitement étaient "en aveugle" | non ☐ oui ☐ | où: |
| 7. tous les examinateurs étaient "en aveugle" pour au moins un des critères de jugement essentiels | non ☐ oui ☐ | où: |
| 8. les mesures, pour au moins un des critères de jugement essentiels, ont été obtenues pour plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes | non ☐ oui ☐ | où: |
| 9. tous les sujets pour lesquels les résultats étaient disponibles ont reçu le traitement ou ont suivi l'intervention contrôle conformément à leur répartition ou, quand cela n'a pas été le cas, les données d'au moins un des critères de jugement essentiels ont été analysées "en intention de traiter" | non ☐ oui ☐ | où: |
| 10. les résultats des comparaisons statistiques intergroupes sont indiqués pour au moins un des critères de jugement essentiels | non ☐ oui ☐ | où: |
| 11. pour au moins un des critères de jugement essentiels, l'étude indique à la fois l'estimation des effets et l'estimation de leur variabilité | non ☐ oui ☐ | où: |
-

Annexe 3 : Scores des études non-randomisées et détails des critères de l'échelle Downs and Black modifiée (Downs & Black, 1998)

Items Yes=1 No=0	J. S. Morales et al. (2020)	Davis et al. (2020)	Järvelä et al. (2016)
Reporting			
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	1
4	1	1	1
5	2**	2**	2**
6	1	1	1
7	1	1	1
8	1	0	0
9	1	0	0
10	1	1	0
External Validity			
11	0*	0*	0*
12	0*	0*	0*
13	0*	0	0*
Internal validity-bias			
14	0	0	0
15	0	0	1
16	1	1	1
17	1	1	0
18	1	1	1
19	1	1	0
20	1	1	1
Internal validity- confounding			
21	1	1	1
22	1	0*	1
23	0	0	0
24	0	0	0
25	0	0*	0
26	1	0*	0*
Power			
27	0*	0*	0*
Score total	19/28	15/28	14/28

*Unable to determine, **only item where 2=Yes, 1=Partially et 0=No
Quality levels: excellent (26-28); good (20-25); fair (15-19); poor (≤ 14)

Item	Criteria	Possible Answers
Reporting		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
External validity		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - bias		
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - confounding (selection bias)		
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	concerning the source of patients included in the study.	
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All non-randomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

*Item has been modified.

Annexe 4 : Les différentes classifications et leurs explications.

La classification TNM :

- Le T désigne la taille et l'étendue de la tumeur principale ou primitive. Cette lettre est suivie par des chiffres qui détaillent le type de cancer.
 - TX : la tumeur primitive ne peut pas être mesurée.
 - T0 : la tumeur primitive n'est pas trouvable.
 - T1, T2, T3, T4 : plus le chiffre est élevé, plus la tumeur est importante ou plus elle s'est développée dans les tissus voisins.
- Le N représente le nombre de ganglions lymphatiques qui sont atteints par le cancer.
 - NX : le cancer n'est pas mesurable dans les ganglions.
 - N0 : pas d'invasion lymphatique.
 - N1, N2, N3 : fait référence au nombre et à la localisation du cancer. Plus le chiffre est élevé, plus le nombre de ganglions atteints est important.
- Le M indique si le cancer s'est propagé à d'autres régions du corps et est métastasé.
 - MX : les métastases ne peuvent pas être mesurées.
 - M0 : pas de métastase.
 - M1 : le cancer s'est propagé à d'autres régions du corps.

D'autres classification que la TNM peuvent également être retrouvées dans la littérature. La plupart du temps, le patient entendra parler de cinq stades moins détaillés :

- Stade 0 : autrement appelé carcinome in-situ, n'est pas une forme de cancer mais la présence de cellules anormales suggère qu'il pourrait le devenir.
- Stade I-III : le cancer est confirmé. Plus le chiffre est élevé, plus cela signifie que la tumeur est grande ou qu'elle a atteint les tissus voisins.
- Stade IV : le cancer est métastasé.

Le classement des tumeurs du SNC diffère des autres systèmes de classement. Ci-dessous, les grades des différents types de tumeurs du SNC selon l'OMS (Louis et al., 2021). Le classement de I à IV (chiffres arabes adoptés par l'OMS) est basé sur l'histoire naturelle de la tumeur si celle-ci est connue. Le pronostic se dégrade plus le grade augmente.

CNS WHO Grades of Selected Types	
Astrocytoma, IDH-mutant	2, 3, 4
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	2, 3
Glioblastoma, IDH-wildtype	4
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered	1
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	1
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	4
Pleomorphic xanthoastrocytoma	2, 3
Multinodular and vacuolating neuronal tumor	1
Supratentorial ependymoma ^a	2, 3
Posterior fossa ependymoma ^a	2, 3
Myxopapillary ependymoma	2
Meningioma	1, 2, 3
Solitary fibrous tumor	1, 2, 3

- Grade I : tumeur bénigne, croissance lente, bien délimitée et peu invasive.
- Grade II : tumeur à croissance plus rapide, se différencie relativement bien.
- Grade III : tumeur maligne, croissance rapide et souvent infiltrante.
- Grade IV : tumeur maligne agressive et invasive.

Annexe 5 : Les différents types de cancers pédiatriques

Tumeurs du système nerveux central (SNC) et divers néoplasmes intracrâniens et intraspinaux (NII)

Ependymomes et tumeurs du plexus choroïde

Majoritairement retrouvées chez les 0-4 ans, ces deux sous-types de tumeurs se différencient par leur origine cellulaire (Belgian Cancer Registry, 2023). En effet, l'épendymome provient de cellules gliales épendymaires qu'on retrouve dans les parois des ventricules de l'encéphale, le plus souvent dans le cervelet, et dans le canal central de la moelle épinière. Les tumeurs du plexus choroïde, comme leur nom l'indique, proviennent des cellules choroïdes qui tapissent les ventricules cérébraux.

Astrocytomes

Les astrocytomes se développent à partir des cellules gliales dites astrocytaires et constituent le sous-type de tumeurs du SNC et NII le plus répandu chez les enfants, tous âges confondus (Belgian Cancer Registry, 2023). Ils peuvent apparaître dans n'importe quelle partie de l'encéphale et sont classés en quatre grades. Les glioblastomes sont des astrocytomes de grade 4 et représentent la forme la plus agressive.

Médulloblastomes

Ce sont les tumeurs embryonnaires intracrâniennes et intraspinales avec la plus grande incidence histologique chez les moins de dix ans (Belgian Cancer Registry, 2023; Ward et al., 2014). Ces tumeurs très invasives se développent dans le cervelet et ont tendance à se propager rapidement par le liquide céphalo-rachidien.

Neuroblastomes et autres tumeurs du SNP

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire du système nerveux sympathique et le cancer le plus diagnostiqué durant la première année de vie

(Maris, 2010). Cette catégorie de tumeur peut se développer n'importe où dans le système sympathique, la majorité apparaissant dans les glandes surrénales (Maris, 2010; Whittle et al., 2017). Les tumeurs primaires situées dans le cou et la partie supérieure du thorax peuvent provoquer un syndrome de Horner¹⁸ tandis que celles situées le long de la moelle peuvent, par compression, entraîner une paralysie. Le neuroblastome se métastase dans 50% des cas par voie lymphatique et hématogène (Whittle et al., 2017). Les traitements incluent la chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Le taux de survie à 15 ans varie selon l'âge, il avoisine les 90% chez les moins de 18 mois mais chute à 60-70% au-delà de cet âge.

Les autres tumeurs du SNP se composent en majorité de phéochromocytomes qui sont des tumeurs se développant dans les cellules chromaffines des glandes surrénales. Le symptôme principal est l'hypertension artérielle.

Rétinoblastomes

Ce type de cancer prend naissance dans les cellules de la rétine de l'œil et est diagnostiqué chez les enfants de moins de cinq ans (Belgian Cancer Registry, 2023; Ward et al., 2014). Les symptômes comprennent la leucocorie¹⁹, des douleurs ou rougeurs oculaires et des troubles de la vision. Pour les tumeurs de petites tailles, la cryothérapie, thermothérapie ou le laser sont des traitements envisagés. Chez les enfants en stades plus avancés, l'énucléation est le traitement de choix. Dans certains cas, comme en cas d'atteinte bilatérale, la chimiothérapie est envisagée. Le taux de survie à 15 ans en Belgique est excellent et monte jusqu'à 98% (Belgian Cancer Registry, 2023).

Tumeurs rénales et hépatiques

Ces catégories sont rarement retrouvées chez les enfants. La majorité (90%) des tumeurs rénales chez l'enfant sont des néphroblastomes (ou tumeur de Wilms), tandis que les carcinomes rénaux sont des tumeurs de l'adulte (Belgian Cancer

¹⁸ Triade du syndrome de Claude-Bernard Horner : ptosis, myosis, anhidrose

¹⁹ « Pupille blanche » : la pupille apparaît blanche au lieu de rouge lorsqu'elle est éclairée par la lumière.

Registry, 2023). Le taux de survie à 15 ans pour ce type de tumeur dépasse les 90%. Les tumeurs hépatiques sont composées de deux grands sous-types : les hépatoblastomes, retrouvés chez les enfants de moins de cinq ans, et les carcinomes hépatocellulaires qui affectent les enfants et adolescents plus âgés. Le taux de survie à cinq ans est meilleur pour les hépatoblastomes avec un taux qui se situe entre 80% et 90% (Belgian Cancer Registry, 2023). Les traitements pour les tumeurs rénales et hépatiques sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Tumeurs des tissus mous et autres tumeurs extra-osseuses

Les tumeurs les plus couramment retrouvées dans cette catégorie sont les rhabdomyosarcomes (RMS). Les sarcomes sont des tumeurs des tissus conjonctifs qui se localisent le plus souvent dans les muscles entourant les articulations. Deux grands sous-types composent la majorité des cas : le RMS embryonnaire qui se retrouve surtout au niveau de la tête et du cou, l'appareil génito-urinaire et le péritoine postérieur, tandis que le RMS alvéolaire se localise majoritairement dans le tronc et les extrémités. Les symptômes les plus constatés sont la présence croissante d'une masse, des céphalées, des troubles urinaires ou encore des saignements anormaux (nez, gorge, appareil urogénital). Les traitements principaux sont la chirurgie, radio- et chimiothérapie. Le taux de survie à 15 ans pour les cas de RMS et autres s'étend entre 60% et 80% (Belgian Cancer Registry, 2023).

Tumeurs des cellules germinales

Les tumeurs germinales sont rares dans cette tranche d'âge, la majorité étant bénignes. Les localisations les plus répandues se situent au niveau des gonades (ovaires et testicules). Les symptômes incluent un gonflement plus ou moins latent de l'abdomen pour les filles et d'une masse, parfois douloureuse, au niveau du scrotum chez les garçons. La chirurgie a un rôle prédominant à jouer dans le traitement de ce type de tumeurs, combinée ou non à de la chimio- et

radiothérapie. Le taux de survie est généralement très bon et dépasse les 90% pour les deux sexes (Belgian Cancer Registry, 2023).

Autres néoplasmes épithéliaux malins et mélanomes malins

Les carcinomes et mélanomes sont le type de tumeurs le plus courant chez les adultes mais sont relativement rares en pédiatrie.

Annexe 6 : Tableaux récapitulatifs des médicaments chimiothérapeutiques.

Source: Barone, A.; Casey, D.; McKee, A.E.; Reaman, G. Cancer drugs approved for use in children: Impact of legislative initiatives and future opportunities. *Pediatr. Blood Cancer* **2019**, *66*, e27809. Cité par (Bo et al., 2023)

Table 1. Chemo drugs approved prior to FDAMA, for which labeling includes pediatric indications [24].

Drug	Original Approval	Indications
Doxorubicin Hydrochloride	7 August 1974	Wilm's Tumor and Other Childhood Kidney Cancers
Vincristine Sulfate	10 July 1963	ALL, Neuroblastoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Rhabdomyosarcoma, Wilm's tumor and other childhood kidney cancers
Cytarabine	17 June 1969	Acute Nonlymphocytic Leukemia
Cyclophosphamide	16 November 1959	ALL
Methotrexate Sodium (Trexall)	10 August 1959	ALL
Mercaptopurine (Purinethol, Purixan)	11 September 1953	ALL
Daunorubicin Hydrochloride (Rubidomycin)	19 December 1979	ALL
Procarbazine Hydrochloride (Matulane)	22 July 1969	Hodgkin Lymphoma
Dactinomycin (Cosmegen)	10 December 1964	Ewing sarcoma, gestational trophoblastic disease

Data provided by National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/>), accessed on 30 January 2023, updated: 20 December 2022, and U.S. FDA (<https://www.fda.gov/>). The drugs and drug combinations are not listed here.

Table 2. Chemo drugs approved post FDAMA with pediatric specific indications (1997–2022) [24].

Drugs	Original Approval	Pediatric Approval	Indications for Pediatric Cancer
(Drugs approved post FDAMA with pediatric specific indications (1997–2022))			
Azacitidine (Vidaza)	19 May 2004	20 May 2022	JMML
Calaspargase Pegol-mknl (Asparlas)	same	20 December 2018	ALL
Everolimus	1 November 2010	29 August 2012	Giant Cell Astrocytoma
Asparaginase Erwinia Chrysanthemi (Erwinaze)	same	18 November 2011	ALL
Clofarabine (Clolar)	same	28 December 2004	ALL
Pegaspargase (Oncaspar)	same	24 July 2006	ALL
Nelarabine (Arranon)	same	28 October 2005	Non-Hodgkin Lymphoma

Data provided by National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/>), updated: 20 December 2022, and U.S. FDA (<https://www.fda.gov/>). JMML: juvenile myelomonocytic leukemia. The drugs and drug combinations are not listed here.

Annexe 7 : Tableau reprenant les différences dans les définitions publiées de la cardiotoxicité (Čelutkienė et al., 2020).

Table 2 The difference in published definitions of cardiotoxicity

	ESC	EACVI/ASE	ESMO/CREC	ASCO	CTCAE	FDA ^a
Cut-off for ejection fraction	<50%	<53%	<55%	<55%	<50%	–
Change in EF (absolute reduction)	>10% decline from baseline	>10% decline from baseline	Decline ≥5% to less than 55% with symptoms, or decline ≥10% to below 55% without symptoms	–	Grade 2 (resting EF 40–50%; 10–19% drop from baseline); Grade 3 (resting EF 20–39%; >20% drop from baseline); Grade 4 (resting EF <20%)	>20% decrease if EF remained normal, or >10% decrease if EF is less than normal
GLS	Relative reduction in GLS >15% from baseline	Relative reduction in GLS >15% from baseline	–	Relative reduction in GLS >15% from baseline	–	–

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ASE, American Society of Echocardiography; CREC, Cardiac Review and Evaluation Committee; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (US Departments of Health and Human Services); EACVI, European Association of Cardiovascular Imaging; EF, ejection fraction; ESC, European Society of Cardiology; ESMO, European Society of Medical Oncology; FDA, US Food and Drug Administration; GLS, global longitudinal strain.

^aFor anthracyclines.

Annexe 8: Tableaux regroupant les thérapies anticancéreuses et leurs toxicités cardiaques associées (Anne H. Blaes, 2018).

TABLE 1. Cancer Therapies and Their Associated Cardiovascular Toxicities

Class and Representative	Cellular Target	Common Cardiovascular Toxicities
Traditional Cancer Therapies		
Radiation		
N/A	N/A	Myocardial ischemia
		Pericarditis
		Myocarditis
		Valvular heart disease
		Arrhythmia
Anthracyclines		
Doxorubicin	Topoisomerase II	Cardiomyopathy (chronic) arrhythmia, cardiomyopathy, myocarditis/pericarditis (acute)
Daunorubicin	DNA and RNA synthesis	
Idarubicin		
Epirubicin		
Mitoxantrone		
Platinum		
Cisplatin	DNA (cross-link DNA)	Hypertension
Carboplatin		Myocardial ischemia
Oxaliplatin		
Antimetabolites		
5-fluorouracil	Thymidylate synthase	Myocardial ischemia
Capecitabine	Thymidylate synthase	Myocardial ischemia
		Arrhythmias
Alkylating agents		
Cyclophosphamide	DNA (cross-link DNA)	Congestive heart failure
		Myocarditis
		Pericarditis
Antimicrotubule agents		
Paclitaxel	Microtubule	Arrhythmias (including bradycardia, heart block, premature ventricular contractions, and ventricular tachycardia)
		Thrombosis
Vinca alkaloids	Microtubule	Myocardial ischemia
		Coronary spasm
Novel Targeted Cancer Therapies		
HER2 inhibitors		
HER2 mAb		
Trastuzumab	erbB2/HER2	Decline in LVEF, congestive heart failure
Newer HER2 inhibitors		
Pertuzumab	erbB2/HER2	Decline in LVEF, congestive heart failure
Trastuzumab emtansine (TDM1)		
Lapatinib		
Neratinib		

Continued

TABLE 1. Cancer Therapies and Their Associated Cardiovascular Toxicities (Cont'd)

Class and Representative	Cellular Target	Common Cardiovascular Toxicities
VSP (VEGF signaling pathway) inhibitors	VEGF-A	Hypertension
VEGF-A mAb		
Bevacizumab		VTE and ATE
VEGF trap		
Aflibercept		Proteinuria
VEGFR2 mAb		
Ramucirumab		Cardiomyopathy
TKI with anti-VEGF activity		
Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafenib, cabozantinib, lenvatinib	VEGF receptors (mainly VEGFR2); also other kinases: PDGFR, other kinase targets depending on the drug	
Multitargeted TKIs		
Dasatinib	ABL, ABL mutants (except T315I), also other kinases: SRC, KIT, PDGFR, EGFR, BRAF, DDR1, DDR2, ephrin receptors	Pulmonary hypertension Vascular events QTc prolongation
Nilotinib	ABL, ABL mutants (except T315I), also other kinases: ARG, KIT, DDR1, NQO2	Vascular events (including coronary, cerebral, peripheral) Hyperglycemia QTc prolongation
Ponatinib	ABL, ABL mutants (including T315I), also multiple other kinases, including FGFR, VEGFR, PDGFR, ephrin receptor, SRC, KIT, RET TIE2, FLT3	Vascular events (including coronary, cerebral, peripheral)
Other multitargeted tyrosine kinase inhibitors		
ALK inhibitors		
Crizotinib	ALK	Bradycardia
Ceritinib		QTc prolongation
PI3K/Akt/mTOR inhibitors		
Everolimus (mTORC1 inhibitor)*	PI3K/Akt/mTOR signaling pathway	Cardiometabolic toxicities, including hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia
Temsirolimus (mTORC1 inhibitor)*		
BTK inhibitors		
Ibrutinib	BTK	Atrial fibrillation Ventricular arrhythmias
MEK inhibitors		
Trametinib	MEK1/MEK2	Cardiomyopathy
Immunomodulatory drugs		
Thalidomide	Lymphoid transcription factors, IKZF1 and IKZF3	VTE
Lenalidomide		ATE
Pomalidomide		
Proteasome inhibitors		

Continued

TABLE 1. Cancer Therapies and Their Associated Cardiovascular Toxicities (Cont'd)

Class and Representative	Cellular Target	Common Cardiovascular Toxicities
Bortezomib, ixazomib	Ubiquitin-proteasome system	Cardiomyopathy (rare)
Carfilzomib		Hypertension
		Cardiomyopathy
		VTE, ATE Arrhythmia
Immune checkpoint inhibitors		
Pembrolizumab	PD-1	Myocarditis, other CV toxicity?
Nivolumab		
Ipilimumab	CTLA-4	Myocarditis, other CV toxicity?
Atezolizumab	PD-L1	Myocarditis, other CV toxicity?
Avelumab		
Durvalumab		

*Only two drugs targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, everolimus and temsirolimus, which are mTORC1 inhibitors, were approved by the Food and Drug Administration. Many other inhibitors targeting this signaling pathway are currently in clinical trials.

Abbreviations: N/A, not applicable; mAb, monoclonal antibody; VSP, VEGF signaling pathway; VTE, venous thromboembolic event; ATE, arterial thromboembolic event; TKI, tyrosine kinase inhibitor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; ALK, anaplastic lymphoma kinase; mTORC, mTOR complex; BTK, bruton kinase inhibitor; MEK, mitogen-activated protein kinase; CV, cardiovascular.

Adapted from Moslehi.⁴

Annexe 9 : Définitions des DCLTC. Traduit de l'anglais et adapté de Herrmann et al. (2021).

Cardiomyopathie/insuffisance cardiaque	Légère	Modérée	Sévère
DCLTC asymptomatiques (avec ou sans biomarqueurs supplémentaires les valeurs de la FEVG se basent sur l'échocardiographie 2D)	FEVG $\geq 50\%$ ET nouveau déclin relatif de la DLG $>15\%$ par rapport à la ligne de base ET/OU nouvelle augmentation des biomarqueurs cardiaques	Nouvelle réduction de la FEVG de $\geq 10\%$ jusqu'à une FEVG comprise entre 40-49% Nouvelle réduction de la FEVG de $<10\%$ jusqu'à une FEVG de 40-49% ET nouveau déclin relatif de la DLG $>15\%$ par rapport à la valeur de base ET/OU nouvelle augmentation des biomarqueurs	Nouvelle réduction de la FEVG à $<40\%$
DCLTC symptomatiques (avec la FEVG et biomarqueurs comme preuve diagnostique)	Symptômes légers d'hypertension, aucune intensification du traitement nécessaire	Nécessité d'une intensification du traitement diurétique et de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque Très sévère : nécessitant une assistance inotrope, une assistance circulatoire mécanique ou la prise en compte d'une transplantation

FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DCLTC = dysfonctionnements cardiaques liés au traitement du cancer ; DLG = déformation longitudinale globale.

Annexe 10 : Recommandations pour la surveillance des cardiomyopathies chez les survivants d'un cancer pédiatrique. Tableau récapitulatif extrait de Armenian et al. (2015)

General recommendations	Survivors treated with anthracyclines or chest radiation or both and their healthcare providers should be aware of the risk of cardiomyopathy
Who needs cardiomyopathy surveillance?	
Patients treated with anthracyclines	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 250 mg/m²) anthracyclines Cardiomyopathy surveillance is reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 100 to < 250 mg/m²) anthracyclines Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with low dose (< 100 mg/m²) anthracyclines
Patients treated with chest radiation	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 35 Gy) chest radiation Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 15 to < 35 Gy) chest radiation No recommendation can be formulated for cardiomyopathy surveillance for survivors treated with low dose (< 15 Gy) chest radiation with conventional fractionation
Patients treated with anthracyclines + chest radiation	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with moderate to high dose anthracyclines (≥ 100 mg/m ²) and moderate to high dose chest radiation (≥ 15 Gy)
What surveillance modality should be used?	Echocardiography is recommended as the primary cardiomyopathy surveillance modality for assessment of left ventricular systolic function in survivors treated with anthracyclines or chest radiation Radionuclide angiography or cardiac MRI may be reasonable for cardiomyopathy surveillance in at-risk survivors for whom echocardiography is not technically feasible or optimal Assessment of cardiac blood biomarkers (eg, natriuretic peptides) in conjunction with imaging studies may be reasonable in instances where symptomatic cardiomyopathy is strongly suspected or in individuals who have borderline cardiac function during primary surveillance Assessment of cardiac blood biomarkers is not recommended as the only strategy for cardiomyopathy surveillance in at-risk survivors
At what frequency should surveillance be performed for high risk survivors?	Cardiomyopathy surveillance is recommended for high risk survivors to begin no later than 2 years after completion of cardiotoxic therapy, repeated at 5 years after diagnosis and continued every 5 years thereafter More frequent cardiomyopathy surveillance is reasonable for high risk survivors Lifelong cardiomyopathy surveillance may be reasonable for high risk survivors
At what frequency should surveillance be performed for moderate or low risk survivors?	Cardiomyopathy surveillance is reasonable for moderate and low risk survivors to begin no later than 2 years after completion of cardiotoxic therapy, repeated at 5 years after diagnosis and continue every 5 years thereafter More frequent cardiomyopathy surveillance may be reasonable for moderate and low risk survivors Lifelong cardiomyopathy surveillance may be reasonable for moderate and low risk survivors
At what frequency should surveillance be performed for survivors who are pregnant or planning to become pregnant?	Cardiomyopathy surveillance is reasonable before pregnancy or in the first trimester for all female survivors treated with anthracyclines or chest radiation No recommendations can be formulated for the frequency of ongoing surveillance in pregnant survivors who have normal left ventricular systolic function immediately before or during the first trimester of pregnancy
What should be done when abnormalities are identified?	Cardiology consultation is recommended for survivors with asymptomatic cardiomyopathy following treatment with anthracyclines or chest radiation
What advice should be given regarding physical activity and other modifiable cardiovascular risk factors?	Regular exercise, as recommended by the AHA and ESC, offers potential benefits to survivors treated with anthracyclines or chest radiation Regular exercise is recommended for survivors treated with anthracyclines or chest radiation who have normal left ventricular systolic function Cardiology consultation is recommended for survivors with asymptomatic cardiomyopathy to define limits and precautions for exercise Cardiology consultation may be reasonable for high risk survivors who plan to participate in high intensity exercise to define limits and precautions for physical activity Screening for modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidaemia, and obesity) is recommended for all survivors treated with anthracyclines or chest radiation so that necessary interventions can be initiated to help avert the risk of symptomatic cardiomyopathy

Strong recommendation, with a low degree of uncertainty (high quality evidence)
Moderate level recommendation (weak quality evidence)
Moderate level recommendation (moderate quality evidence)
Recommendation against a particular intervention, with harms outweighing benefits

Annexe 11 : Détails d'un programme d'exercices progressif extrait de Manchola-González et al. (2020).

Table 1 Content of home-exercise program in web-site platform

Characteristics	Month 1 (4 weeks)	Month 2 (4–8 weeks)	Month 3 (8–12 weeks)	Month 4 (12–16 weeks)
Resistance training exercises	2 series of 8 repetitions lower extremity exercises without resistance 2 series of 8 repetitions with elastic band resistance for upper extremities	3 series of 10 repetitions lower extremities, resistance of own weight, exercises against gravity and jumping 3 series of 10 repetitions with weights (1 kg children under 14 years, <i>or</i> 2 kg older than age 14) for upper extremities	3 series of 12 repetitions lower extremities and core. Resistance of their own weight, exercises against gravity, lunging, and jumping 3 series of 12 repetitions with weights (1 kg children under age 14, <i>or</i> 2 kg older than age 14) elastic bands for upper extremities	4 series of 12 repetitions lower extremities and core. Lunging, jumping, resistance with elastic bands 4 series of 12 repetitions with weights (2 kg under age 14, <i>or</i> 3 kg older than age 14) and elastic bands for lower extremities
Endurance exercises	Jogging/running Rollerblading/inline skating at a brisk pace Competitive sports (football, basketball, or soccer) Jumping rope Biking at a casual pace			
Endurance training (time)	15 to 20 min	20 to 25 min	25 to 30 min	> 30 min
Intensity of exercise	50% HR max	60% HR max	70% HR max	80% HR max
Flexibility	9 exercises	10 exercises	11 exercises	12 exercises
HR heart rate				

9 Bibliographie

- Adams, M. J., & Lipshultz, S. E. (2005). Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*, 44(7), 600-606. <https://doi.org/10.1002/pbc.20352>
- Adams, M. J., Lipsitz, S. R., Colan, S. D., Tarbell, N. J., Treves, S. T., Diller, L., Greenbaum, N., Mauch, P., & Lipshultz, S. E. (2004). Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*, 22(15), 3139-3148. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.09.109>
- Ahmadian, M., & Dabidi Roshan, V. (2018). Modulatory Effect of Aerobic Exercise Training on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats with Different Ages. *Cardiovascular Toxicology*, 18(1), 33-42. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9411-5>
- American Cancer Society, A. (s.d.-a, May 6, 2021). *Can cancer be cured?* Retrieved June 5, 2024 from <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/can-cancer-be-cured.html>
- American Cancer Society, A. (s.d.-b, June 20, 2018). *Radiation Therapy for Brain and Spinal Cord Tumors in Children*. Retrieved June 13 from <https://www.cancer.org/cancer/types/brain-spinal-cord-tumors-children/treating/radiation-therapy.html>
- Anne H. Blaes, M., MS, Paaladinesh Thavendiranathan, MD, and Javid Moslehi, MD. (2018). Cardiac Toxicities in the Era of Precision Medicine: Underlying Risk Factors, Targeted Therapies, and Cardiac Biomarkers. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. asco.org/edbook
- Armenian, S. H., Armstrong, G. T., Aune, G., Chow, E. J., Ehrhardt, M. J., Ky, B., Moslehi, J., Mulrooney, D. A., Nathan, P. C., Ryan, T. D., Van Der Pal, H. J., Van Dalen, E. C., & Kremer, L. C. M. (2018). Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention [Review]. *Journal of Clinical Oncology*, 36(21), 2135-2144. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3920>
- Armenian, S. H., Hudson, M. M., Mulder, R. L., Chen, M. H., Constine, L. S., Dwyer, M., Nathan, P. C., Tissing, W. J., Shankar, S., Sieswerda, E., Skinner, R., Steinberger, J., van Dalen, E. C., van der Pal, H., Wallace, W. H., Levitt, G., & Kremer, L. C. (2015). Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*, 16(3), e123-136. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70409-7)
- Armstrong, G. T., Chen, Y., Yasui, Y., Leisenring, W., Gibson, T. M., Mertens, A. C., Stovall, M., Oeffinger, K. C., Bhatia, S., Krull, K. R., Nathan, P. C., Neglia, J. P., Green, D. M., Hudson, M. M., & Robison, L. L. (2016). Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*, 374(9), 833-842. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510795>
- Armstrong, G. T., Kawashima, T., Leisenring, W., Stratton, K., Stovall, M., Hudson, M. M., Sklar, C. A., Robison, L. L., & Oeffinger, K. C. (2014). Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood

- cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 32(12), 1218-1227. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.1055>
- Armstrong, G. T., Liu, Q., Yasui, Y., Neglia, J. P., Leisenring, W., Robison, L. L., & Mertens, A. C. (2009). Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2328-2338.
- Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., Stovall, M., Chow, E. J., Sklar, C. A., Mulrooney, D. A., Mertens, A. C., Border, W., Durand, J. B., Robison, L. L., & Meacham, L. R. (2013). Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*, 31(29), 3673-3680. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.3205>
- Armstrong, G. T., Plana, J. C., Zhang, N., Srivastava, D., Green, D. M., Ness, K. K., Daniel Donovan, F., Metzger, M. L., Arevalo, A., Durand, J. B., Joshi, V., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Flamm, S. D. (2012). Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*, 30(23), 2876-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.3584>
- Ascensão, A., Magalhães, J., Soares, J., Ferreira, R., Neuparth, M., Marques, F., Oliveira, J., & Duarte, J. (2005). Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol*, 100(3), 451-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.11.004>
- Aziz-Bose, R., Margossian, R., Ames, B. L., Moss, K., Ehrhardt, M. J., Armenian, S. H., Yock, T. I., Nekhlyudov, L., Williams, D., Hudson, M., Nohria, A., & Kenney, L. B. (2022). Delphi Panel Consensus Recommendations for Screening and Managing Childhood Cancer Survivors at Risk for Cardiomyopathy. *JACC: CardioOncology*, 4(3), 354-367. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.05.010>
- Baethge, C., Goldbeck-Wood, S., & Mertens, S. (2019). SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*, 4, 5. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
- Bansal, N., Blanco, J. G., Sharma, U. C., Pokharel, S., Shisler, S., & Lipshultz, S. E. (2020). Cardiovascular diseases in survivors of childhood cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 39(1), 55-68. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09859-w>
- Barnea, D., Raghunathan, N., Friedman, D. N., & Tonorezos, E. S. (2015). Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer. *Oncology (Williston Park)*, 29(11), 849-855.
- Belgian Cancer Registry, B. (2023). Cancer in children and adolescents in Belgium 2004-2020. <https://kankerregister.org/fr/publicaties/cancer-children-and-adolescents-belgium-2004-2020>
- Benetou, D. R., Stergianos, E., Geropeppa, M., Ntinopoulou, E., Tzanni, M., Pourtsidis, A., Petropoulos, A. C., Georgakis, M. K., Tousoulis, D., & Petridou, E. T. (2019). Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review [Review]. *Hellenic Journal of Cardiology*, 60(3), 152-164. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.09.004>
- Bennati, E., Girolami, F., Spaziani, G., Calabri, G. B., Favre, C., Parrini, I., Lucà, F., Tamburini, A., & Favilli, S. (2022). Cardio-Oncology in Childhood: State of the Art. *Curr Oncol Rep*, 24(12), 1765-1777. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01329-6>

- Berkman, A. M., & Lakoski, S. G. (2016). A Review of Cardiorespiratory Fitness in Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer: Factors that Affect its Decline and Opportunities for Intervention [Review]. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 5(1), 8-15. <https://doi.org/10.1089/jayao.2015.0031>
- Bloom, M. W., Hamo, C. E., Cardinale, D., Ky, B., Nohria, A., Baer, L., Skopicki, H., Lenihan, D. J., Gheorghiade, M., Lyon, A. R., & Butler, J. (2016). Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*, 9(1), e002661. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002661>
- Bo, L., Wang, Y., Li, Y., Worpel, J. N. D., Huang, Z., & Chen, Z. S. (2023). The Battlefield of Chemotherapy in Pediatric Cancers. *Cancers (Basel)*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/cancers15071963>
- Bourdon, A., Grandy, S. A., & Keats, M. R. (2018). Aerobic exercise and cardiopulmonary fitness in childhood cancer survivors treated with a cardiotoxic agent: a meta-analysis [Review]. *Supportive Care in Cancer*, 26(7), 2113-2123. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4208-z>
- Brown, M. C., Podmore, M., Araújo-Soares, V., Skinner, R., & Sharp, L. (2023). Childhood cancer survivors' perceptions of the barriers and facilitators to physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative evidence using the theoretical domains framework. *Health Psychol Rev*, 17(2), 277-300. <https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2032795>
- Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., Civelli, M., Lamantia, G., Colombo, N., Curigliano, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981-1988. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013777>
- Caru, M., & Curnier, D. (2022). The pediatric oncology exercise field speeds up to address important issues regarding chemotherapy-related cardiotoxicity [Article]. *Frontiers in Pediatrics*, 10, Article 998337. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.998337>
- Caru, M., Laverdière, C., Lemay, V., Drouin, S., Bertout, L., Krajinovic, M., Andelfinger, G., Sinnett, D., & Curnier, D. (2021). Maximal cardiopulmonary exercise testing in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors exposed to chemotherapy [Article]. *Supportive Care in Cancer*, 29(2), 987-996. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05582-y>
- Caru, M., Samoilenko, M., Drouin, S., Lemay, V., Kern, L., Romo, L., Bertout, L., Lefebvre, G., Andelfinger, G., & Krajinovic, M. (2019). Childhood acute lymphoblastic leukemia survivors have a substantially lower cardiorespiratory fitness level than healthy Canadians despite a clinically equivalent level of physical activity. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 8(6), 674-683.
- Čelutkienė, J., Pudil, R., López-Fernández, T., Grapsa, J., Nihoyannopoulos, P., Bergler-Klein, J., Cohen-Solal, A., Farmakis, D., Tocchetti, C. G., von Haehling, S., Barberis, V., Flachskampf, F. A., Čeponienė, I., Haegler-Laube, E., Suter, T., Lapinskas, T., Prasad, S., de Boer, R. A., Wechalekar, K., . . . Lyon, A. R. (2020). Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European

- Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 22(9), 1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>
- Chen, J. J., Wu, P. T., Middlekauff, H. R., & Nguyen, K. L. (2017). Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review of current evidence and future directions [Review]. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 312(2), H213-H222. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00646.2016>
- Cheung, A. T., Li, W. H. C., Ho, L. L. K., Ho, K. Y., Chan, G. C. F., & Chung, J. O. K. (2021). Physical activity for pediatric cancer survivors: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Cancer Survivorship*, 15(6), 876-889. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00981-w>
- Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2006). Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47(2), 182-189. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000199682.43448.2d>
- Chow, E. J., Pihoker, C., Hunt, K., Wilkinson, K., & Friedman, D. L. (2007). Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 110(10), 2313-2320. <https://doi.org/10.1002/cncr.23050>
- Christen, S., Roser, K., Mader, L., Otth, M., Scheinmann, K., Sommer, G., Kuehni, C., & Michel, G. (2024). Incidence and prevalence of musculoskeletal health conditions in survivors of childhood and adolescent cancers: A report from the Swiss childhood cancer survivor study. *Cancer Med*, 13(8), e7204. <https://doi.org/10.1002/cam4.7204>
- Christiansen, J. R., Kanellopoulos, A., Lund, M. B., Massey, R., Dalen, H., Kiserud, C. E., Ruud, E., & Aakhus, S. (2015). Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia [Article]. *Pediatric Blood and Cancer*, 62(8), 1437-1443. <https://doi.org/10.1002/pbc.25492>
- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B. W., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A. J., van den Bos, C., & de Sonnevile, L. M. (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurol*, 12, 84. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-84>
- Davis, N. L., Tolfrey, K., Jenney, M., Elson, R., Stewart, C., Moss, A. D., Cornish, J. M., Stevens, M. C. G., & Crowne, E. C. (2020). Combined resistance and aerobic exercise intervention improves fitness, insulin resistance and quality of life in survivors of childhood haemopoietic stem cell transplantation with total body irradiation [Article]. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(12), Article e28687. <https://doi.org/10.1002/pbc.28687>
- De Baat, E. C., Feijen, E. A. M., Reulen, R. C., Allodji, R. S., Bagnasco, F., Bardi, E., Belle, F. N., Byrne, J., Van Dalen, E. C., Debiche, G., Diallo, I., Grabow, D., Hjorth, L., Jankovic, M., Kuehni, C. E., Levitt, G., Llanas, D., Loonen, J., Zaletel, L. Z., . . . Kremer, L. C. M. (2023). Risk Factors for Heart Failure among Pan-European Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup and ProCardio Cohort and Nested Case-Control Study [Article]. *Journal of Clinical Oncology*, 41(1), 96-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02944>
- de Baat, E. C., Mulder, R. L., Armenian, S., Feijen, E. A., Grotenhuis, H., Hudson, M. M., Mavinkurve-Groothuis, A. M., Kremer, L. C., & van Dalen, E. C. (2022). Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and

- children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd014638. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014638.pub2>
- De Caro, E., Smeraldi, A., Trocchio, G., Calevo, M., Hanau, G., & Pongiglione, G. (2011). Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors [Article]. *Pediatric Blood and Cancer*, 56(1), 122-126. <https://doi.org/10.1002/pbc.22606>
- Dixon, S. B., Liu, Q., Chow, E. J., Oeffinger, K. C., Nathan, P. C., Howell, R. M., Leisenring, W. M., Ehrhardt, M. J., Ness, K. K., Krull, K. R., Mertens, A. C., Hudson, M. M., Robison, L. L., Yasui, Y., & Armstrong, G. T. (2023). Specific causes of excess late mortality and association with modifiable risk factors among survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet*, 401(10386), 1447-1457. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02471-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02471-0)
- Docquier P.L.; Dumitriu D.; Peeters N. (2021). Tumeurs osseuses de l'enfant. In U.-S. d. o. d. C. U. Saint-Luc (Ed.).
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, 52(6), 377-384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
- Economopoulou, P., Kotsakis, A., Kapisiris, I., & Kentepozidis, N. (2015). Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res*, 7, 133-143. <https://doi.org/10.2147/cmar.S77400>
- Ehrhardt, M. J., Leerink, J. M., Mulder, R. L., Mavinkurve-Groothuis, A., Kok, W., Nohria, A., Nathan, P. C., Merks, R., de Baat, E., Asogwa, O. A., Skinner, R., Wallace, H., Lieke Feijen, E. A. M., de Ville de Goyet, M., Prasad, M., Bárdi, E., Pavasovic, V., van der Pal, H., Fresneau, B., . . . Armenian, S. H. (2023). Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*, 24(3), e108-e120. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00012-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00012-8)
- Elbahlawan, L., Rains, K. J., & Stokes, D. C. (2017). Respiratory Care Considerations in the Childhood Cancer Patient. *Respir Care*, 62(6), 765-775. <https://doi.org/10.4187/respcare.05223>
- Engan, B., Diab, S., Brun, H., Raastad, T., Torsvik, I. K., Omdal, T. R., Ghavidel, F. Z., Greve, G., Ruud, E., Edvardsen, E., & Leirgul, E. (2023). Systolic myocardial function measured by echocardiographic speckle-tracking and peak oxygen consumption in pediatric childhood cancer survivors-a PACCS study. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1221787. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1221787>
- Ewer, M. S., & Lippman, S. M. (2005). Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*, 23(13), 2900-2902. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.827>
- Faber, J., Wingerter, A., Neu, M.-A., Henninger, N., Eckerle, S., Münzel, T., Lackner, K. J., Beutel, M. E., Blettner, M., & Rathmann, W. (2018). Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European Heart Journal*, 39(17), 1555-1562.
- Filomena, D., Cimino, S., Maestrini, V., Petronilli, V., Cantisani, D., Mattiucci, C., Schiavetti, A., Fedele, F., & Agati, L. (2020). Cardio-protective role of

- dexrazoxane co-administered with anthracyclines: Long-term echocardiographic follow-up in adult survivors of pediatric cancer [Conference Abstract]. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 21, i1200. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.1137>
- Foulkes, S., Costello, B. T., Howden, E. J., Janssens, K., Dillon, H., Toro, C., Claus, P., Fraser, S. F., Daly, R. M., Elliott, D. A., Conyers, R., & La Gerche, A. (2020). Exercise cardiovascular magnetic resonance reveals reduced cardiac reserve in pediatric cancer survivors with impaired cardiopulmonary fitness [Article]. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), Article 64. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00658-4>
- Friedman, D. L., Whitton, J., Leisenring, W., Mertens, A. C., Hammond, S., Stovall, M., Donaldson, S. S., Meadows, A. T., Robison, L. L., & Neglia, J. P. (2010). Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 102(14), 1083-1095. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>
- Gatta, G., Botta, L., Rossi, S., Aareleid, T., Bielska-Lasota, M., Clavel, J., Dimitrova, N., Jakab, Z., Kaatsch, P., Lacour, B., Mallone, S., Marcos-Gragera, R., Minicozzi, P., Sánchez-Pérez, M. J., Sant, M., Santaquilani, M., Stiller, C., Tavilla, A., Trama, A., . . . Peris-Bonet, R. (2014). Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*, 15(1), 35-47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5)
- Gibson, T. M., Mostoufi-Moab, S., Stratton, K. L., Leisenring, W. M., Barnea, D., Chow, E. J., Donaldson, S. S., Howell, R. M., Hudson, M. M., Mahajan, A., Nathan, P. C., Ness, K. K., Sklar, C. A., Tonorezos, E. S., Weldon, C. B., Wells, E. M., Yasui, Y., Armstrong, G. T., Robison, L. L., & Oeffinger, K. C. (2018). Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol*, 19(12), 1590-1601. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30537-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30537-0)
- Gilladoga, A. C., Manuel, C., Tan, C. T., Wollner, N., Sternberg, S. S., & Murphy, M. L. (1976). The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer*, 37(2 Suppl), 1070-1078. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197602\)37:2+<1070::aid-cnrc2820370814>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197602)37:2+<1070::aid-cnrc2820370814>3.0.co;2-6)
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, F. C., Allen C, et al. . (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, 3(4), 524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Goodenough, C. G., Partin, R. E., & Ness, K. K. (2021). Skeletal Muscle and Childhood Cancer: Where are we now and where we go from here. *Aging Cancer*, 2(1-2), 13-35. <https://doi.org/10.1002/aac2.12027>
- Green, D. M., Zhu, L., Wang, M., Ness, K. K., Krasin, M. J., Bhakta, N. H., McCarville, M. B., Srinivasan, S., Stokes, D. C., & Srivastava, D. (2016). Pulmonary function after treatment for childhood cancer. A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Annals of the American Thoracic Society*, 13(9), 1575-1585.

- Hayward, R., Lien, C. Y., Jensen, B. T., Hydock, D. S., & Schneider, C. M. (2012). Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatric blood & cancer*, 59(1), 149-154.
- Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., Barac, A., Blaes, A., Cardinale, D., Carver, J., Dent, S., Ky, B., Lyon, A. R., López-Fernández, T., Fradley, M. G., Ganatra, S., Curigliano, G., Mitchell, J. D., Minotti, G., Lang, N. N., Liu, J. E., Neilan, T. G., . . . Valent, P. (2021). Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*, 43(4), 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- Hoffman, M. C., Mulrooney, D. A., Steinberger, J., Lee, J., Baker, K. S., & Ness, K. K. (2013). Deficits in physical function among young childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, 31(22), 2799-2805. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.8081>
- Howlander N, N. A., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). (2021). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*. Retrieved 27 October from https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/
- Huang, C., Zhang, X., Ramil, J. M., Rikka, S., Kim, L., Lee, Y., Gude, N. A., Thistlethwaite, P. A., Sussman, M. A., Gottlieb, R. A., & Gustafsson, A. B. (2010). Juvenile exposure to anthracyclines impairs cardiac progenitor cell function and vascularization resulting in greater susceptibility to stress-induced myocardial injury in adult mice. *Circulation*, 121(5), 675-683. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.902221>
- Huang, T. T., Hudson, M. M., Stokes, D. C., Krasin, M. J., Spunt, S. L., & Ness, K. K. (2011). Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest*, 140(4), 881-901. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2133>
- Hudson, M. M., Ness, K. K., Gurney, J. G., Mulrooney, D. A., Chemaitilly, W., Krull, K. R., Green, D. M., Armstrong, G. T., Nottage, K. A., Jones, K. E., Sklar, C. A., Srivastava, D. K., & Robison, L. L. (2013). Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA*, 309(22), 2371-2381. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6296>
- Hunger, S. P., Teachey, D. T., Grupp, S., & Aplenc, R. (2020). 93 - Childhood Leukemia. In J. E. Niederhuber, J. O. Armitage, M. B. Kastan, J. H. Doroshow, & J. E. Tepper (Eds.), *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* (pp. 1748-1764.e1744). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00093-1>
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Absolute numbers, Mortality, Both sexes, age [0-19], in 2022* <https://gco.iarc.who.int>
- Järvelä, L. S., Saraste, M., Niinikoski, H., Hannukainen, J. C., Heinonen, O. J., Lähteenmäki, P. M., Arola, M., & Kempainen, J. (2016). Home-based exercise training improves left ventricle diastolic function in survivors of childhood ALL: a tissue Doppler and velocity vector imaging study. *Pediatric blood & cancer*, 63(9), 1629-1635.
- Jones, L., Liu, Q., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Yasui, Y., Devine, K., Tonorezos, E., Soares-Miranda, L., Sklar, C. A., Douglas, P. S., Robison, L. L., & Oeffinger, K. C. (2014). Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) [Conference Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15).
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71523458&from=export>

- Jones, L. W., Douglas, P. S., Khouri, M. G., Mackey, J. R., Wojdyla, D., Kraus, W. E., Whellan, D. J., & O'Connor, C. M. (2014). Safety and efficacy of aerobic training in patients with cancer who have heart failure: an analysis of the HF-ACTION randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(23), 2496-2502.
- Kadan-Lottick, N. S., Dinu, I., Wasilewski-Masker, K., Kaste, S., Meacham, L. R., Mahajan, A., Stovall, M., Yasui, Y., Robison, L. L., & Sklar, C. A. (2008). Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 26(18), 3038-3045.
<https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.9088>
- Keats, M. R., Culos-Reed, S. N., Courneya, K. S., & McBride, M. (2006). An Examination of Physical Activity Behaviors in a Sample of Adolescent Cancer Survivors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 23(3), 135-142.
<https://doi.org/10.1177/1043454206287304>
- Kesting, S., Giordano, U., Weil, J., McMahon, C. J., Albert, D. C., Berger, C., Budts, W., Fritsch, P., Hidvégi, E. V., Oberhoffer-Fritz, R., Milano, G. M., Wacker-Gußmann, A., & Herceg-Čavrak, V. (2024). Association of European Paediatric and Congenital Cardiology practical recommendations for surveillance and prevention of cardiac disease in childhood cancer survivors: the importance of physical activity and lifestyle changes From the Association of European Paediatric and Congenital Cardiology Working Group Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention, Working Group Adult Congenital Heart Disease, Working Group Imaging and Working Group Heart Failure. *Cardiol Young*, 34(2), 250-261.
<https://doi.org/10.1017/s1047951123004213>
- Koutsoukis, A., Ntalianis, A., Repasos, E., Kastritis, E., Dimopoulos, M. A., & Paraskevaïdis, I. (2018). Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol*, 13(1), 64-69. <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:17:2>
- Kremer, L. C., van der Pal, H. J., Offringa, M., van Dalen, E. C., & Voûte, P. A. (2002). Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*, 13(6), 819-829. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf167>
- Kroschinsky, F., Stölzel, F., von Bonin, S., Beutel, G., Kochanek, M., Kiehl, M., Schellongowski, P., on behalf of the Intensive Care in, H., & Oncological Patients Collaborative, G. (2017). New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care*, 21(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1>
- Krull, K. R., Hardy, K. K., Kahalley, L. S., Schuitema, I., & Kesler, S. R. (2018). Neurocognitive Outcomes and Interventions in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*, 36(21), 2181-2189.
<https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4696>
- Kunstreich, M., Kummer, S., Laws, H. J., Borkhardt, A., & Kuhlen, M. (2016). Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 101(11), 1295-1305.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147595>

- Leerink, J. M., de Baat, E. C., Feijen, E. A. M., Bellersen, L., van Dalen, E. C., Grotenhuis, H. B., Kapusta, L., Kok, W. E. M., Loonen, J., van der Pal, H. J. H., Pluijm, S. M. F., Teske, A. J., Mavinkurve-Groothuis, A. M. C., Merkx, R., & Kremer, L. C. M. (2020). Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors: Risk Prediction, Prevention, and Surveillance: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, 2(3), 363-378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.08.006>
- Liesse, K., Harris, J., Chan, M., Schmidt, M. L., & Chiu, B. (2018). Dexrazoxane Significantly Reduces Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Pediatric Solid Tumor Patients: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*, 40(6), 417-425. <https://doi.org/10.1097/mpb.0000000000001118>
- Lipshultz, S. E., Cochran, T. R., Franco, V. I., & Miller, T. L. (2013). Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer [Review]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(12), 697-710. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.195>
- Lipshultz, E., Chow, E. J., Doody, D., Kopp, L. M., Aggarwal, S., Armenian, S., Asselin, B., Baker, K. S., Bhatia, S., Constine, L. S., Freyer, D. R., Laverdiere, C., Schwartz, C. L., Lipshultz, S. E., & Vrooman, L. M. (2018). Cardiometabolic risk in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group study [Conference Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15). https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.10056
- Lipshultz, S. E., Adams, M. J., Colan, S. D., Constine, L. S., Herman, E. H., Hsu, D. T., Hudson, M. M., Kremer, L. C., Landy, D. C., Miller, T. L., Oeffinger, K. C., Rosenthal, D. N., Sable, C. A., Sallan, S. E., Singh, G. K., Steinberger, J., Cochran, T. R., & Wilkinson, J. D. (2013). Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(17), 1927-1995. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- Lipshultz, S. E., Colan, S. D., & al., e. (2004). Cardiovascular Trials in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(5), 769-773. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.12.937>
- Lipshultz, S. E., Colan, S. D., Gelber, R. D., Perez-Atayde, A. R., Sallan, S. E., & Sanders, S. P. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 324(12), 808-815. <https://doi.org/10.1056/nejm199103213241205>
- Lipshultz, S. E., Diamond, M. B., Franco, V. I., Aggarwal, S., Leger, K., Santos, M. V., Sallan, S. E., & Chow, E. J. (2014). Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers [Review]. *Pediatric Drugs*, 16(5), 373-389. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0085-1>
- Lipshultz, S. E., Franco, V. I., Miller, T. L., Colan, S. D., & Sallan, S. E. (2015). Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annu Rev Med*, 66, 161-176. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070213-054849>
- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E., Dalton, V. M., Mone, S. M., Gelber, R. D., & Colan, S. D. (2005). Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 23(12), 2629-2636. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.12.121>
- Liu, L., Villavicencio, F., Yeung, D., Perin, J., Lopez, G., Strong, K. L., & Black, R. E. (2022). National, regional, and global causes of mortality in 5–19-

year-olds from 2000 to 2019: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 10(3), e337-e347.

- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Maharaj, A., Jefferies, J. L., Mulrooney, D. A., Armstrong, G. T., Brinkman, T. M., O'Neil, S. T., Terrell, S., Partin, R. E., Srivastava, D. K., Hudson, M. M., Wang, Z., & Ness, K. K. (2023). Design and methods of a randomized telehealth-based intervention to improve fitness in survivors of childhood cancer with exercise intolerance. *Contemporary Clinical Trials*, 133, 107339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cct.2023.107339>
- Malbari, F. (2021). Pediatric Neuro-Oncology. *Neurol Clin*, 39(3), 829-845. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.005>
- Manchola-González, J. D., Bagur-Calafat, C., Girabent-Farrés, M., Serra-Grima, J. R., Pérez, R., Garnacho-Castaño, M. V., Badell, I., & Ramírez-Vélez, R. (2020). Effects of a home-exercise programme in childhood survivors of acute lymphoblastic leukaemia on physical fitness and physical functioning: results of a randomised clinical trial. *Support Care Cancer*, 28(7), 3171-3178. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05131-2>
- Mancilla, T. R., Iskra, B., & Aune, G. J. (2019). Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr Physiol*, 9(3), 905-931. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180017>
- Mansouri, I., Allodji, R. S., Hill, C., El-Fayech, C., Pein, F., Diallo, S., Schwartz, B., Vu-Bezin, G., Veres, C., Souchard, V., Dumas, A., Bolle, S., Thomas-Teinturier, C., Pacquement, H., Munzer, M., Bondiau, P. Y., Berchery, D., Fresneau, B., Oberlin, O., . . . Haddy, N. (2019). The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail*, 21(4), 509-518. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1376>
- Maris, J. M. (2010). Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*, 362(23), 2202-2211. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804577>
- Marzorati, C., Riva, S., & Pravettoni, G. (2017). Who Is a Cancer Survivor? A Systematic Review of Published Definitions. *J Cancer Educ*, 32(2), 228-237. <https://doi.org/10.1007/s13187-016-0997-2>
- Masood, I. R., Rezvan, P. H., Lee, K., Vervae, H., Kuo, C., Loss, K., Mentee, J., Souza, A., Freyer, D., & Su, J. A. (2023). Left Ventricle Size Correlates with Peak Exercise Capacity in Pediatric Cancer Survivors Exposed to Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Cardiol*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00246-023-03192-z>
- Mele, D., Tocchetti, C. G., Pagliaro, P., Madonna, R., Novo, G., Pepe, A., Zito, C., Maurea, N., & Spallarossa, P. (2016). Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 17, e3-e11. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000000378>
- Meng, Q., & Su, C.-H. (2024). The Impact of Physical Exercise on Oxidative and Nitrosative Stress: Balancing the Benefits and Risks. *Antioxidants*, 13(5), 573. <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/5/573>
- Mertens, A. C., Liu, Q., Neglia, J. P., Wasilewski, K., Leisenring, W., Armstrong, G. T., Robison, L. L., & Yasui, Y. (2008). Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer

- Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 100(19), 1368-1379. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn310>
- Miller, A. M., Lopez-Mitnik, G., Somarriba, G., Lipsitz, S. R., Hinkle, A. S., Constine, L. S., Lipshultz, S. E., & Miller, T. L. (2013). Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: An analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study [Article]. *Pediatric Blood and Cancer*, 60(4), 663-668. <https://doi.org/10.1002/pbc.24410>
- Miller, T. L., Horgan, S., & Lipshultz, S. E. (2005). Exercise rehabilitation of pediatric patients with cardiovascular disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 20(1), 27-37. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2004.12.002>
- Mizrahi, D., Fardell, J. E., Cohn, R. J., Partin, R. E., Howell, C. R., Hudson, M. M., Robison, L. L., Ness, K. K., McBride, J., Field, P., Wakefield, C. E., & Simar, D. (2020). The 6-minute walk test is a good predictor of cardiorespiratory fitness in childhood cancer survivors when access to comprehensive testing is limited [Article]. *International Journal of Cancer*, 147(3), 847-855. <https://doi.org/10.1002/ijc.32819>
- Mizrahi, D., Fardell, J. E., Wakefield, C. E., Simar, D., Maguire, A. M., Hubbard, G., & Cohn, R. J. (2019). How physically active do Australian and New Zealander childhood cancer survivors perceive themselves? A report from the ANZCHOG survivorship study. *Complementary Therapies in Medicine*, 44, 196-203. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.04.020>
- Mizrahi, D., Wakefield, C. E., Fardell, J. E., Quinn, V. F., Lim, Q., Clifford, B. K., Simar, D., Ness, K. K., & Cohn, R. J. (2017). Distance-delivered physical activity interventions for childhood cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 118, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.008>
- Moore, B. D., 3rd. (2005). Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol*, 30(1), 51-63. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsi016>
- Morales, Valenzuela, P. L., Herrera-Olivares, A. M., Baño-Rodrigo, A., Castillo-García, A., Rincón-Castanedo, C., Martín-Ruiz, A., San-Juan, A. F., Fiuza-Luces, C., & Lucia, A. (2020). Exercise Interventions and Cardiovascular Health in Childhood Cancer: A Meta-analysis. *Int J Sports Med*, 41(03), 141-153. <https://doi.org/10.1055/a-1073-8104>
- Morales, J. S., Santana-Sosa, E., Santos-Lozano, A., Baño-Rodrigo, A., Valenzuela, P. L., Rincón-Castanedo, C., Fernández-Moreno, D., González Vicent, M., Pérez-Somarriba, M., Madero, L., Lassaletta, A., Fiuza-Luces, C., & Lucia, A. (2020). Inhospital exercise benefits in childhood cancer: A prospective cohort study. *Scand J Med Sci Sports*, 30(1), 126-134. <https://doi.org/10.1111/sms.13545>
- Morales, J. S., Valenzuela, P. L., Rincón-Castanedo, C., Santos-Lozano, A., Fiuza-Luces, C., & Lucia, A. (2019). Is health status impaired in childhood cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 142, 94-118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.07.008>
- Mulrooney, D. A., Armstrong, G. T., Huang, S., Ness, K. K., Ehrhardt, M. J., Joshi, V. M., Plana, J. C., Soliman, E. Z., Green, D. M., Srivastava, D., Santucci, A., Krasin, M. J., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2016). Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic

- Therapy: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*, 164(2), 93-101. <https://doi.org/10.7326/m15-0424>
- Mulrooney, D. A., Hyun, G., Ness, K. K., Ehrhardt, M. J., Yasui, Y., Duprez, D., Howell, R. M., Leisenring, W. M., Constine, L. S., Tonorezos, E., Gibson, T. M., Robison, L. L., Oeffinger, K. C., Hudson, M. M., & Armstrong, G. T. (2020). Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*, 368, 16794. <https://doi.org/10.1136/bmj.16794>
- Murnane, A., Gough, K., Thompson, K., Holland, L., & Conyers, R. (2015). Adolescents and young adult cancer survivors: exercise habits, quality of life and physical activity preferences. *Supportive Care in Cancer*, 23, 501-510.
- National Cancer Institute, N. (s.d.). *Cancer Survivorship*. Retrieved June 5, 2024 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/survivorship>
- National Childhood Cancer Registry Explorer, N. (2023, September 8, 2023). *All ICCC Sites Combined 5-Year Relative Survival Rates, 2013-2019*. National Cancer Institute. Retrieved June 7 from <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov>
- Ness, K. K., Plana, J. C., Joshi, V. M., Luepker, R. V., Durand, J. B., Green, D. M., Partin, R. E., Santucci, A. K., Howell, R. M., Srivastava, D. K., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Armstrong, G. T. (2020). Exercise Intolerance, Mortality, and Organ System Impairment in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 29-42. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01661>
- Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A., Kawashima, T., Hudson, M. M., Meadows, A. T., Friedman, D. L., Marina, N., Hobbie, W., Kadan-Lottick, N. S., Schwartz, C. L., Leisenring, W., & Robison, L. L. (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*, 355(15), 1572-1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
- Omland, T., Heck, S. L., & Gulati, G. (2022). The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology*, 4(1), 19-37. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jaccao.2022.01.101>
- OMS, O. M. d. I. S. (2021). CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. *World Health Organization*.
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*, 21(Supplement_5), v1-v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
- Phillips, N. S., Stratton, K. L., Williams, A. M., Ahles, T., Ness, K. K., Cohen, H. J., Edelstein, K., Yasui, Y., Oeffinger, K., Chow, E. J., Howell, R. M., Robison, L. L., Armstrong, G. T., Leisenring, W. M., & Krull, K. R. (2023). Late-onset Cognitive Impairment and Modifiable Risk Factors in Adult Childhood Cancer Survivors. *JAMA Netw Open*, 6(5), e2316077. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.16077>
- Ragoonanan, D., Khazal, S. J., Abdel-Azim, H., McCall, D., Cuglievan, B., Tambaro, F. P., Ahmad, A. H., Rowan, C. M., Gutierrez, C., Schadler, K., Li, S., Di Nardo, M., Chi, L., Gulbis, A. M., Shoberu, B., Mireles, M. E., McArthur, J., Kapoor, N., Miller, J., . . . Mahadeo, K. M. (2021). Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children,

- adolescents and young adults with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(7), 435-453. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00474-4>
- Rapezzi, C., Aimo, A., Barison, A., Emdin, M., Porcari, A., Linhart, A., Keren, A., Merlo, M., & Sinagra, G. (2022). Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *European Heart Journal*, 43(45), 4679-4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
- Reulen, R. C., Winter, D. L., Frobisher, C., Lancashire, E. R., Stiller, C. A., Jenney, M. E., Skinner, R., Stevens, M. C., & Hawkins, M. M. (2010). Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*, 304(2), 172-179. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.923>
- Rock, C. L., Thomson, C. A., Sullivan, K. R., Howe, C. L., Kushi, L. H., Caan, B. J., Neuhouser, M. L., Bandera, E. V., Wang, Y., Robien, K., Basen-Engquist, K. M., Brown, J. C., Courneya, K. S., Crane, T. E., Garcia, D. O., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Hartman, S. J., Kenfield, S. A., . . . McCullough, M. L. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*, 72(3), 230-262. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>
- Rueegg, C. S., Zürcher, S. J., Schindera, C., Jung, R., Deng, W. H., Banteli, I., Schaeff, J., Hebestreit, H., von der Weid, N. X., & Kriemler, S. (2023). Effect of a 1-year physical activity intervention on cardiovascular health in long-term childhood cancer survivors—a randomised controlled trial (SURfit). *British Journal of Cancer*, 129(8), 1284-1297. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02410-y>
- Ruiz, J. R., Caverio-Redondo, I., Ortega, F. B., Welk, G. J., Andersen, L. B., & Martinez-Vizcaino, V. (2016). Cardiorespiratory fitness cut points to avoid cardiovascular disease risk in children and adolescents; what level of fitness should raise a red flag? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 50(23), 1451-1458. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095903>
- Ryerson, A. B., Border, W. L., Wasilewski-Masker, K., Goodman, M., Meacham, L., Austin, H., & Mertens, A. C. (2015). Assessing anthracycline-treated childhood cancer survivors with advanced stress echocardiography [Article]. *Pediatric Blood and Cancer*, 62(3), 502-508. <https://doi.org/10.1002/pbc.25328>
- Sadurska, E. (2015). Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol*, 36(6), 1112-1119. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1176-7>
- Saiki, H., Moulay, G., Guenzel, A. J., Liu, W., Decklever, T. D., Classic, K. L., Pham, L., Chen, H. H., Burnett, J. C., Russell, S. J., & Redfield, M. M. (2017). Experimental cardiac radiation exposure induces ventricular diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 313(2), H392-h407. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00124.2017>
- Schindera, C., Sláma, T., Greiner, J., Gumy-Pause, F., Haegler-Laube, E., Kurmann, R., Kuster, G. M., Poku, N., Rhyner, D., Roessler, J., Scheler, E., Schilling, F., Kuehni, C. E., Suter, T., & Von Der Weid, N. X. (2022). Prospective multicentre cohort study for diagnosing cardiac dysfunction in Swiss childhood cancer survivors - the CardioOnco Study [Conference Abstract]. *Swiss Medical Weekly*, 152(SUPPL 256), 11S-12S. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638237757&from=export>

- Schindera, C., Zürcher, S. J., Jung, R., Boehringer, S., Balder, J. W., Rueegg, C. S., Kriemler, S., & von der Weid, N. X. (2021). Physical fitness and modifiable cardiovascular disease risk factors in survivors of childhood cancer: A report from the SURfit study [Article]. *Cancer*, 127(10), 1690-1698. <https://doi.org/10.1002/cncr.33351>
- Schuiteima, I., Deprez, S., Van Hecke, W., Daams, M., Uyttebroeck, A., Sunaert, S., Barkhof, F., van Dulmen-den Broeder, E., van der Pal, H. J., van den Bos, C., Veerman, A. J., & de Sonnevile, L. M. (2013). Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 31(27), 3378-3388. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.7050>
- Schultheiss, H. P., Fairweather, D., Caforio, A. L. P., Escher, F., Hersberger, R. E., Lipshultz, S. E., Liu, P. P., Matsumori, A., Mazzanti, A., McMurray, J., & Priori, S. G. (2019). Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 32. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
- Scott, J. M., Li, N., Liu, Q., Yasui, Y., Leisenring, W., Nathan, P. C., Gibson, T., Armenian, S. H., Nilsen, T. S., Oeffinger, K. C., Ness, K. K., Adams, S. C., Robison, L. L., Armstrong, G. T., & Jones, L. W. (2018). Association of Exercise With Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Oncology*, 4(10), 1352-1358. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2254>
- Semendric, I., Pollock, D., Haller, O. J., George, R. P., Collins-Praino, L. E., & Whittaker, A. L. (2023). "Chemobrain" in childhood cancer survivors-the impact on social, academic, and daily living skills: a qualitative systematic review. *Support Care Cancer*, 31(9), 532. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07985-z>
- Shakir, D. K., & Rasul, K. I. (2009). Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *J Clin Med Res*, 1(1), 8-12. <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.02.1225>
- Sharkey, A. M., Carey, A. B., Heise, C. T., & Barber, G. (1993). Cardiac rehabilitation after cancer therapy in children and young adults. *The American journal of cardiology*, 71(16), 1488-1490.
- Smith, M. A., Altekruze, S. F., Adamson, P. C., Reaman, G. H., & Seibel, N. L. (2014). Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 120(16), 2497-2506. <https://doi.org/10.1002/cncr.28748>
- Smith, W. A., Ness, K. K., Joshi, V., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Green, D. M. (2013). Exercise training in childhood cancer survivors with subclinical cardiomyopathy who were treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.24850>
- Steiner, R. (2013). Increasing exercise in long-term survivors of pediatric cancer and their siblings: Should treatment be a family affair? [Note]. *Pediatric Blood and Cancer*, 60(4), 529-530. <https://doi.org/10.1002/pbc.24465>
- Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A. G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H. Y., & Stiller, C. A. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*, 18(6), 719-731. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30186-9)
- Stössel, S., Neu, M. A., Oschwald, V., Söntgerath, R., Däggelmann, J., Eckert, K., Hamacher, V., Baumann, F. T., Bloch, W., & Faber, J. (2020). Physical activity behaviour in children and adolescents before, during and after cancer treatment. *Sport Sciences for Health*, 16(2), 347-353. <https://doi.org/10.1007/s11332-019-00612-7>

- The Children's Oncology Group, C. (2023). *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers Version 6.0*. Retrieved July 3, 2024 from http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2023/COG_LTFU_Guidelines_Comprehensive_v6.pdf
- Thompson, K. A. (2018). Pregnancy and Cardiomyopathy After Anthracyclines in Childhood [Review]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, Article 14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00014>
- Tonorezos, E. S., Snell, P. G., Moskowitz, C. S., Eshelman-Kent, D. A., Liu, J. E., Chou, J. F., Smith, S. M., Dunn, A. L., Church, T. S., & Oeffinger, K. C. (2013). Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 60(8), 1358-1364.
- Trachtenberg, B. H., Landy, D. C., Franco, V. I., Henkel, J. M., Pearson, E. J., Miller, T. L., & Lipshultz, S. E. (2011). Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer. *Pediatric Cardiology*, 32(3), 342-353. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9878-3>
- Tschöpe, C., & Van Linthout, S. (2014). New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 11(4), 436-444. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0219-3>
- U.S. Department of Health and Human Services, N.I. o. H., NCI, . (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. Retrieved June 30, 2024 from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- van Brussel, M., Takken, T., Lucia, A., van der Net, J., & Helders, P. J. (2005). Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*, 19(1), 13-17. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403547>
- van Dalen, E. C., Caron, H. N., Dickinson, H. O., & Kremer, L. C. (2011). Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6), Cd003917. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub4>
- van der Pal, H. J., van Dalen, E. C., Hauptmann, M., Kok, W. E., Caron, H. N., van den Bos, C., Oldenburger, F., Koning, C. C., van Leeuwen, F. E., & Kremer, L. C. (2010). Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*, 170(14), 1247-1255. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.233>
- van der Pal, H. J., van Dalen, E. C., van Delden, E., van Dijk, I. W., Kok, W. E., Geskus, R. B., Sieswerda, E., Oldenburger, F., Koning, C. C., van Leeuwen, F. E., Caron, H. N., & Kremer, L. C. (2012). High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, 30(13), 1429-1437. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.4730>
- van Dijk, I., Visser, J., Wiersma, J., van Boggelen, J. R., Balgobind, B. V., Feijen, E., Huijskens, S. C., Kok, W. E. M., Kremer, L. C. M., Rasch, C. R. N., & Bel, A. (2018). Heart volume reduction during radiotherapy involving the thoracic region in children: An unexplained phenomenon. *Radiother Oncol*, 128(2), 214-220. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.008>
- Von Hoff, D. D., Layard, M. W., Basa, P., Davis, H. L., Jr., Von Hoff, A. L., Rozencweig, M., & Muggia, F. M. (1979). Risk factors for doxorubicin-

- induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 91(5), 710-717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- Wang, F., Chandra, J., & Kleinerman, E. S. (2021). Exercise intervention decreases acute and late doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Med*, 10(21), 7572-7584. <https://doi.org/10.1002/cam4.4283>
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 64(2), 83-103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
- Whittle, S. B., Smith, V., Doherty, E., Zhao, S., McCarty, S., & Zage, P. E. (2017). Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 17(4), 369-386. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1285230>
- Witteles, R. (2018). Type I and type II cardiomyopathy classifications are complete nonsense: PRO. *ACC Latest in Cardiology, Expert Analysis*.
- Wogksch, M. D., Goodenough, C. G., Finch, E. R., Partin, R. E., & Ness, K. K. (2021). Physical activity and fitness in childhood cancer survivors: a scoping review. *Aging Cancer*, 2(4), 112-128. <https://doi.org/10.1002/aac2.12042>
- Wolf, C. M., Reiner, B., Kühn, A., Hager, A., Müller, J., Meierhofer, C., Oberhoffer, R., Ewert, P., Schmid, I., & Weil, J. (2020). Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates With Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging [Article]. *Frontiers in Pediatrics*, 8, Article 123. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00123>
- Wonders, K. Y., Hydock, D. S., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2008). Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther*, 7(3), 147-154. <https://doi.org/10.1177/1534735408322848>
- Wonders, K. Y., & Reigle, B. S. (2009). Trastuzumab and doxorubicin-related cardiotoxicity and the cardioprotective role of exercise. *Integr Cancer Ther*, 8(1), 17-21. <https://doi.org/10.1177/1534735408330717>
- Yeh, J. M., Ward, Z. J., Chaudhry, A., Liu, Q., Yasui, Y., Armstrong, G. T., Gibson, T. M., Howell, R., Hudson, M. M., Krull, K. R., Leisenring, W. M., Oeffinger, K. C., & Diller, L. (2020). Life Expectancy of Adult Survivors of Childhood Cancer Over 3 Decades. *JAMA Oncol*, 6(3), 350-357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5582>
- Zahnreich, S., & Schmidberger, H. (2021). Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers*, 13(11), 2607. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/11/2607>
- Zhang, F. F., Kelly, M. J., & Must, A. (2017). Early Nutrition and Physical Activity Interventions in Childhood Cancer Survivors [Review]. *Current Obesity Reports*, 6(2), 168-177. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0260-0>
- Zhang, F. F., Kelly, M. J., Saltzman, E., Must, A., Roberts, S. B., & Parsons, S. K. (2014). Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(3), e704-715. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3332>
- Zhang, F. F., Saltzman, E., Must, A., & Parsons, S. K. (2012). Do Childhood Cancer Survivors Meet the Diet and Physical Activity Guidelines? A Review of Guidelines and Literature. *Int J Child Health Nutr*, 1(1), 44-58. <https://doi.org/10.6000/1929-4247.2012.01.01.06>

- Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalfe, T., Lu, L. S., Lyu, Y. L., Liu, L. F., & Yeh, E. T. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*, 18(11), 1639-1642. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>
- Zichová, A., Eckschlager, T., Ganevová, M., Malinová, B., Lukš, A., & Kruseová, J. (2020). Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors. *Cancer Epidemiol*, 68, 101779. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101779>

Résumé

Contexte : Grâce à l'avancée des traitements en oncologie pédiatrique, le nombre de survivants à long terme ne cesse de s'accroître. L'amélioration de la survie s'est toutefois accompagnée d'une augmentation de complications cardiovasculaires liées aux traitements, qui peuvent apparaître des années après la fin de ceux-ci.

Objectif : Le but de cette revue narrative était de compiler et synthétiser les preuves existantes sur les effets de l'activité physique sur les pathologies cardiaques, en particulier les cardiomyopathies, induites par les traitements chez les survivants d'un cancer pédiatrique.

Méthode : Une recherche documentaire a été réalisée sur trois bases de données : Pubmed, Embase et Scopus. Les articles répondant à nos critères d'inclusion ont été sélectionnés.

Résultats : Les résultats ont globalement montré qu'une intervention d'exercices aérobiques et de résistance pourrait avoir un effet cardioprotecteur chez des survivants d'un cancer pédiatrique. La qualité médiocre à faible des études incluses pour répondre à notre question de recherche sont cependant à prendre en considération dans l'interprétation de ces résultats.

Conclusion : L'activité physique devrait être encouragée pour les survivants d'un cancer pédiatrique à risque de cardiotoxicité latente. Des recherches futures devraient être menées afin de déterminer des interventions plus homogènes et comparables, ainsi qu'inclure de plus grands échantillons avec un suivi à long terme.