

Université de Montréal

Impact d'une intervention nutritionnelle précoce pendant les traitements du cancer sur les apports alimentaires et la santé cardiometabolique des enfants

*Par*

Josianne Delorme

Département de nutrition, Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue d'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M.Sc.)  
en nutrition

Décembre 2023

© Josianne Delorme 2023

*Ce mémoire intitulé*

**Impact d'une intervention nutritionnelle précoce pendant les traitements du cancer sur les apports alimentaires et la santé cardiométabolique des enfants**

*Présenté par*

**Josianne Delorme**

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

**Chantal Bémeur**

Président-rapporteur

**Valérie Marcil**

Directeur de recherche

**Marie Marquis**

Membre du jury

## Résumé

**Problématique** : Les enfants ayant survécu à un cancer présentent un risque accru de développer des complications cardiométaboliques à long terme par rapport à leurs pairs. Cette étude vise à évaluer la faisabilité et l'impact du volet nutritionnel de l'intervention multidisciplinaire VIE (Valorisation, Implication, Éducation) pendant le traitement du cancer pédiatrique sur les apports alimentaires et la santé cardiométabolique des enfants après la fin de leur traitement. L'aspect multidisciplinaire de cette intervention impliquait également l'activité physique et la psychologie.

**Méthodologie** : La faisabilité de l'étude, évaluée un an après le début de l'intervention, a inclus le taux de rétention, de participation, d'assiduité, d'achèvement des mesures de l'étude et d'engagement des participants. Suite à l'intervention, les participants qui ont été exposés à VIE ont fait l'objet d'une évaluation de fin d'étude, tandis que les participants d'un groupe contrôle ont fait l'objet d'une évaluation unique. Les données ont été recueillies  $1,3 \pm 0,8$  an après la fin du traitement dans le groupe d'intervention et  $1,4 \pm 0,8$  an dans le groupe de contrôle. Des mesures nutritionnelles (journal alimentaire de 3 jours et rappel de 24 heures), anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour brachial, pli cutané), biochimiques (profil lipidique, HbA1c, vitamine D) et de pression artérielle ont été recueillies.

**Résultats** : Après un an d'intervention, le taux de rétention était de 72,6 %, 258 rencontres ont été menées sur 362 planifiées (taux de présence 71,6 %) et la moitié des participants (50,8 %) avaient participé à au moins 4 rencontres de suivi. À l'évaluation de fin d'étude, 45 participants de l'étude VIE ( $10,2 \pm 4,5$  ans) ont été comparés à 77 contrôles ( $12,0 \pm 5,6$  ans). Par rapport aux contrôles, les participants à l'étude VIE consommaient moins de calories ( $1997 \pm 669$  vs.  $1759 \pm 513$ ,  $p=0,042$ ) et avaient des apports en calcium ajustés à l'énergie plus élevés ( $548 \pm 240$  mg/1000 kcal vs.  $432 \pm 197$  mg/1000 kcal,  $p=0,005$ ). Les participants à l'étude VIE avaient également tendance à consommer davantage de fibres totales ( $9,2 \pm 3,4$  g/1000 kcal contre  $8,4 \pm 2,8$  g/1000 kcal,  $p=0,188$ ) et de vitamine D ( $2,6 \pm 2,0$  g/1000 kcal contre  $2,2 \pm 2,0$  g/1000 kcal,  $p=0,311$ ) que les contrôles. Aucune différence entre les groupes n'a été constatée en ce qui concerne les résultats anthropométriques ou cardiométaboliques.

**Conclusion :** Cette étude montre que le volet nutritionnel d'une intervention multidisciplinaire, mise en œuvre rapidement après le diagnostic de cancer, est faisable et peut avoir un impact positif sur le régime alimentaire des enfants et des adolescents. Une implantation multicentrique avec le projet VIE-Québec permettra d'augmenter l'étendue des retombées positives.

**Mots-clés :** Oncologie pédiatrique, Intervention nutritionnelle, Prévention de maladies cardiométaboliques, Nutrition clinique, Implantation, Prévention de maladies cardiométaboliques, Nutrition, Besoins nutritionnels.

## Abstract

**Background :** Children who have survived cancer have an increased risk of developing long-term cardiometabolic complications compared to their peers. The aim of this study is to assess the feasibility and impact of the nutritional component of the multidisciplinary VIE (Valorisation, Implication, Éducation) intervention during pediatric cancer treatment on children's dietary intake and cardiometabolic health after the end of their treatment. The multidisciplinary aspect of this intervention involved also physical activity and psychology.

**Methods:** Study feasibility, assessed one year after the start of the intervention, included retention, participation, attendance, completion of study measures and participant engagement. Following the intervention, participants who had been exposed to VIE underwent an end-of-study assessment, while participants in a control group underwent a one-off assessment. Data were collected  $1.3 \pm 0.8$  years after the end of treatment in the intervention group and  $1.4 \pm 0.8$  years in the control group. Nutritional (3-day food diary and 24-hour recall), anthropometric (weight, height, waist circumference, brachial circumference, skin fold), biochemical (lipid profile, HbA1c, vitamin D) and blood pressure measurements were collected.

**Results:** After one year of intervention, the retention rate was 72.6%, 258 appointments were conducted out of 362 planned (71.6% attendance rate) and half of the participants (50.8%) had attended at least 4 follow-up appointment. At the end-of-study assessment, 45 VIE participants ( $10.2 \pm 4.5$  years) were compared with 77 controls ( $12.0 \pm 5.6$  years). Compared to controls, VIE participants consumed fewer calories ( $1997 \pm 669$  vs.  $1759 \pm 513$ ,  $p=0.042$ ) and had higher energy-adjusted calcium intakes ( $548 \pm 240$  mg/1000 kcal vs.  $432 \pm 197$  mg/1000 kcal,  $p=0.005$ ). VIE participants also tended to consume more total fiber ( $9,2 \pm 3,4$  g/1000 kcal vs.  $8,4 \pm 2,8$  g/1000 kcal,  $p=0.188$ ) and vitamin D ( $2,6 \pm 2,0$  g/1000 kcal vs.  $2,2 \pm 2,0$  g/1000 kcal,  $p=0.311$ ) than controls. There were no differences between the groups in terms of anthropometric or cardiometabolic outcomes.

**Conclusions :** This study shows that the nutritional component of a multidisciplinary intervention, implemented rapidly after cancer diagnosis, is feasible and can have a positive impact on the diet

of children and adolescents. A multicenter implementation via the VIE-Québec project will increase the extent of the positive impact.

**Keywords:** Pediatric oncology, Nutritional intervention, Cardiometabolic disease prevention, Clinical nutrition, Implantation, Cardiometabolic disease prevention, Nutrition, Nutritional needs.

## Table des matières

|  |     |
|--|-----|
| Résumé .....   | iii |
| Abstract.....  | v   |
| Table des matières.....  | vii |
| Liste des tableaux .....   | x   |
| Liste des figures .....  | xi  |
| Liste des sigles et abréviations.....  | xii |
| Remerciements.....   | xiv |
| Introduction .....   | 1   |
| Chapitre 1 — Recension des écrits .....  | 3   |
| 1.1 Le cancer pédiatrique .....  | 3   |
| 1.1.1 Types de cancer et incidence.....  | 3   |
| 1.1.2 Traitements contre le cancer .....   | 5   |
| 1.1.2.1 Effets secondaires à court terme des traitements.....                    | 7   |
| 1.2 État nutritionnel des enfants et adolescents atteints d'un cancer .....      | 9   |
| 1.2.1 Malnutrition .....   | 10  |
| 1.2.1.1 Dénutrition.....   | 11  |
| 1.2.1.2 Surpoids et obésité .....  | 12  |
| 1.2.1.3 Déficience en micronutriments.....                                       | 14  |
| 1.2.2 Modulation des habitudes et des préférences alimentaires .....             | 15  |
| 1.2.2.1 Altération du goût.....  | 15  |
| 1.2.2.2 Pratiques parentales .....   | 17  |
| 1.3 Complications cardiométaboliques à long terme chez les survivants .....      | 18  |
| 1.3.1 Description des complications cardiométaboliques chez les survivants ..... | 18  |

|   |    |
|---|----|
| 1.3.2 Mécanismes impliqués dans le développement des complications cardiométaboliques .....             | 23 |
| 1.3.2.1 Traitements contre le cancer .....  | 23 |
| 1.3.2.2 Inflammation.....   | 25 |
| 1.3.2.3 Alimentation .....  | 26 |
| 1.3.2.4 Activité physique.....  | 28 |
| 1.3.3 Autres complications retrouvées chez les survivants .....   | 29 |
| 1.4 Études sur les habitudes de vie pendant et après les traitements contre le cancer pédiatrique ..... | 31 |
| 1.4.1 Interventions pendant les traitements contre le cancer .....                                      | 31 |
| 1.4.1.1 Projet VIE .....  | 34 |
| 1.4.2 Interventions après la fin des traitements contre le cancer .....                                 | 36 |
| 1.4.3 Intérêt d’une intervention précoce.....   | 38 |
| Chapitre 2 — Problématique et objectifs .....   | 39 |
| 2.1 Problématique .....   | 39 |
| 2.2 Objectifs .....   | 40 |
| Chapitre 3 — Méthodologie .....   | 41 |
| 3.1 Projet VIE .....  | 41 |
| 3.1.1 Description du projet .....   | 41 |
| 3.1.1.1 Participants .....  | 41 |
| 3.1.1.2 Description de l’intervention nutritionnelle .....  | 42 |
| 3.1.2 Collecte de données.....  | 43 |
| 3.1.2.1 Données cliniques et sociodémographiques .....  | 43 |
| 3.1.2.2 Données alimentaires .....  | 44 |



|   |     |
|---|-----|
| 3.1.2.3 Données anthropométriques.....  | 45  |
| 3.1.2.4 Données biochimiques.....   | 46  |
| 3.1.2.5 Données de faisabilité.....   | 46  |
| 3.1.3 Analyse des données.....  | 47  |
| Chapitre 4 — Résultats .....  | 48  |
| 4.1 Article 1 – Early nutritional intervention to promote healthy eating habits in pediatric oncology: a feasibility study.....                                 | 48  |
| 4.2 Article 2 – Impact of early nutritional intervention during cancer treatment on dietary intakes and cardiometabolic health in children and adolescents..... | 91  |
| Chapitre 5 — Discussion .....   | 136 |
| 5.1 Faisabilité d’une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique .....  | 136 |
| 5.2 Impact de l’intervention VIE .....  | 139 |
| 5.2.1 Alimentation .....  | 139 |
| 5.2.2 Mesures anthropométriques .....   | 140 |
| 5.2.3 Santé cardiométabolique.....  | 141 |
| 5.2.4 Statut en vitamine D .....  | 143 |
| 5.3 Forces et limites .....   | 144 |
| 5.3.1 Forces.....   | 144 |
| 5.3.2 Limites.....  | 145 |
| 5.4 Perspectives .....  | 146 |
| Chapitre 6 – Conclusion .....   | 148 |
| Références bibliographiques .....   | 149 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1. – Définition de la malnutrition (OMS) basée sur les scores z [45] .....  | 11 |
| Tableau 2. – Définition des stades de pression artérielle [150, 151] .....  | 20 |
| Tableau 3. – Seuils de concentrations plasmatiques des paramètres sanguins évalués pour le diagnostic des dyslipidémies [160] ..... | 21 |
| Tableau 4. – Critères diagnostique du prédiabète et du diabète de type 2 en pédiatrie [167]   | 22 |

## Liste des figures

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Figure 1. – | Incidence des différents types de cancers [3].....                                | 3  |
| Figure 2. – | Le développement de la malnutrition chez des enfants atteints d'un cancer .....   | 11 |
| Figure 3. – | Facteurs contributifs aux altérations de la perception du goût durant le cancer . | 16 |
| Figure 4. – | Apports nutritionnels des survivants d'un cancer pédiatrique .....                | 27 |

## Liste des sigles et abréviations

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine  
CT : Cholestérol total  
DQI : Diet Quality Indicator  
DXA : Dual-energy x-ray absorptiometry  
GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HDL-C : Lipoprotéine de haute densité  
HEI : Healthy Eating Indicator  
HTA : Hypertension artérielle  
IC : Intervalle de confiance  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique  
LAM: Leucémie aiguë myéloblastique  
LDL-C: Lipoprotéine de faible densité  
LH : Lymphome de Hodgkin  
LNH : Lymphome non hodgkinien  
N/A: Non applicable  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PETALE : Prévenir les Effets Tardifs de la Leucémie de L'Enfant  
RI : Résistance à l'insuline  
SNC: Système nerveux central  
TG : Triglycérides  
VIE : Valorisation, implication, Éducation

*À mes parents,  
À mes grands-parents,  
À Jérémie,  
À Crystèle,*

*À toutes les familles extraordinaires que j'ai côtoyées,  
À tous ces enfants si courageux,  
À Noémie qui est partie tellement trop tôt,*

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Valérie Marcil, une directrice et une personne absolument extraordinaire. Tu es une vraie source d'inspiration : j'espère que tu le sais. Je n'ai pas de mots assez forts pour t'exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as été le meilleur mentor que je ne pouvais espérer pour faire ce bout de chemin avec moi. Merci pour ta patience, ton excellent travail, tes encouragements et ta bonne humeur infinis. Merci pour toutes les opportunités et pour ta confiance. Rien de tout ça n'aurait été possible sans toi.

Merci à mes collègues Véronique, Mélanie, Johanne, Émilie, Abderrahim, Joëlle, Ghizlane, Frank et Mathilde : rien de tout ça n'aurait eu de sens sans vous. Merci à toute l'équipe du projet VIE, Isabelle, Catherine, Émilie, Ariane : vous m'avez accueillie à bras ouvert et je vous en serai éternellement reconnaissante.

Je remercie mes piliers, mes fondations, mes éternels supporters : mes parents. Merci de veiller sur moi et de toujours être là, dans les hauts comme dans les bas. Vous êtes si précieux. Je suis chanceuse de vous avoir. Merci pour votre écoute, vos encouragements et d'éternellement croire en moi. Merci à mes grands-parents d'être et d'avoir été là. Si seulement vous saviez à quel point vous êtes importants.

Jérémie, ma moitié des 10 dernières années, une chance que je t'ai. Merci d'avoir été mon phare dans les moments où j'étais le plus égarée. Merci d'avoir repris le flambeau pendant que j'hibernais dans mon bureau. Merci pour ta patience légendaire, ton sourire contagieux, ton soutien et ta compréhension. Une grosse partie de ce travail est grâce à toi.

Merci à mes amies, ô si vous saviez à quel point vous êtes précieuses. Je me demande chaque jour ce que j'ai fait pour mériter de si belles personnes autour de moi. Alexandra, merci d'être celle que tu es, d'avoir été mon humoriste privée quand j'en ai eu le plus besoin et pour tous les encouragements. Marielou, merci pour ta présence et ton positivisme infini. Florence, merci pour ton écoute et de n'être jamais bien loin. Chloé et Evelyne, du baccalauréat jusqu'à la maîtrise, merci d'être encore là et d'être de si bonnes amies.

Crystèle, je ne sais même pas par où commencer. Merci d'avoir été là dans les meilleurs et les pires moments, de m'avoir écoutée, épaulée et conseillée. Merci de m'avoir supportée dans les meilleurs comme dans les pires moments. Tu as fait une énorme différence et je t'en suis infiniment reconnaissante. Merci pour tout.

Finalement, en terminant, merci aux familles du projet VIE pour votre confiance. Vous resterez pour toujours gravées dans mon cœur. Chantal, Marie, merci d'avoir généreusement accepté de faire partie de mon jury. Vous avez été significatives dans mon parcours et c'est tout un honneur de vous avoir.

## Introduction

Le cancer est la principale cause de décès au Canada, soit 28,2% de tous les décès et détient la première place parmi les causes de décès par maladie chez l'enfant [1]. Dans les 20 dernières années, une augmentation de 13% du nombre de cas de cancer diagnostiqué chez l'enfant a été observée [2]. C'est plus de 1000 enfants canadiens qui reçoivent un tel diagnostic chaque année [3]. Heureusement, les avancées scientifiques et technologiques faites à l'échelle mondiale ont permis d'impressionnants progrès quant à la survie des enfants atteints de cette maladie et ce, principalement dû à une meilleure compréhension du cancer pédiatrique et aux nombreux essais cliniques réalisés sur la matière [4]. Le taux de survie au Canada a d'ailleurs significativement augmenté, passant de 71% dans les années 1980 à 80% au début des années 2000 [5]. De plus, une meilleure compréhension des effets secondaires reliés aux traitements a permis des interventions mieux adaptées afin d'offrir, aux enfants atteints d'un cancer, une meilleure qualité de vie pendant les traitements [6]. Cela dit, la qualité de vie à long terme des survivants se trouve souvent réduite vu leur risque accru de développer diverses complications cardiaques, osseuses, neurologiques, rénales et cardiométaboliques. Plus spécifiquement, par rapport au volet cardiométabolique, les enfants seront à risque de développer une dyslipidémie, de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète de type 2 et de l'obésité [7, 8]. En effet, ce sont les deux tiers des survivants qui auront, à long terme, au moins une maladie chronique [9].

Avec le rôle connu des habitudes de vie dans la prévention et le traitement de plusieurs maladies chroniques, des études se penchent sur la mise en place d'interventions visant à améliorer la santé et la qualité de vie des survivants atteints d'un cancer. Plus spécifiquement, ces interventions, déployées majoritairement vers la fin ou après les traitements contre le cancer, visent à optimiser leurs habitudes de vie afin de prévenir le développement de complications à moyen et long terme. Étant donné que les habitudes acquises par les enfants et adolescents durant les traitements sont souvent maintenues à l'âge adulte, il est proposé qu'une prise en charge plus précoce, soit plus près du moment du diagnostic, puisse être davantage favorable chez cette population [10, 11].



C'est dans cette ligne de pensée que s'inscrit le projet VIE (Valorisation-Implication-Éducation) qui propose une intervention multidisciplinaire mise en place précocement après le diagnostic. L'intervention implique plusieurs professionnels de la santé (nutritionniste, kinésologue, ergothérapeute, psychologue, travailleur social) et vise l'amélioration des habitudes de vie des enfants et des adolescents atteints d'un cancer afin, d'ultimement, améliorer leur qualité de vie à court et long terme. Ainsi, les participants ont pris part à l'intervention multidisciplinaire au Centre de cancérologie Charles-Bruneau du CHU Sainte-Justine (CHUSJ) pendant une période minimale d'un an. Le volet nutrition du projet consistait en un suivi individualisé avec une nutritionniste ainsi que des outils éducatifs afin d'encourager une alimentation équilibrée et, par le fait même, l'acquisition de bonnes habitudes de vie.

Le présent projet de maîtrise s'inscrit dans le cadre du projet VIE et vise à évaluer l'impact de l'intervention nutritionnelle, entamée précocement après le diagnostic, sur les paramètres cardiométaboliques des enfants à la fin de leur traitement. Ce mémoire débute par une revue de la littérature portant sur le cancer, les effets secondaires à court et long terme de ses traitements et sur les différentes interventions nutritionnelles qui ont été menées au cours des dernières années. Par la suite les objectifs du travail sont présentés suivis d'une brève méthodologie. S'en suivent les résultats contenus dans deux articles scientifiques exposant la faisabilité du volet nutrition du projet VIE et son impact sur la santé cardiométabolique. Finalement, la discussion, les perspectives et les conclusions seront présentées. Ce mémoire contribue ainsi à l'avancement de la recherche dans le domaine de la prévention des complications cardiométaboliques suite au cancer pédiatrique.

# Chapitre 1 — Recension des écrits

## 1.1 Le cancer pédiatrique

Le cancer est la première cause de décès par maladie chez l'enfant et l'adolescent au Canada et aux États-Unis [12]. Heureusement, grâce aux avancées thérapeutiques, il y a de plus en plus de survivants. Toutefois, les cancers demeurent un fardeau avec plus de 1000 nouveaux diagnostics au Canada chaque année, engendrant plusieurs millions de dollars en soins de santé liés aux traitements [3].

### 1.1.1 Types de cancer et incidence

En pédiatrie, la majorité des cancers sont d'origine immunologique ou hématologique et sont connus pour avoir une période de latence très courte. L'incidence de chaque diagnostic, soit le nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur une année au Canada, est illustrée dans la Figure 1. Cette incidence varie également selon le groupe d'âge. Chez les enfants de 0-14 ans, le type de cancer ayant la plus grande incidence est les leucémies avec 32,5% alors que chez les adolescents de 15-19 ans, il s'agit des lymphomes avec 26,4% [2]. Les données épidémiologiques rapportent également une proportion légèrement supérieure de cancers chez les garçons comparativement aux filles (1,2 : 1) [13, 14].

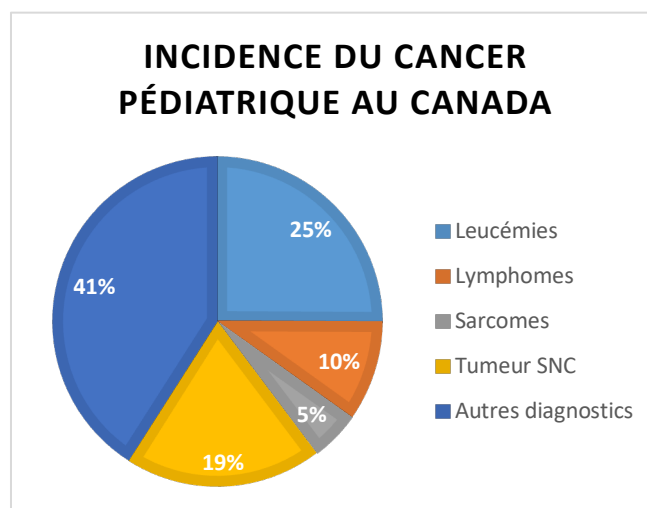


Figure 1. – Incidence des différents types de cancers [3]

### Leucémies

Causées par des mutations génétiques menant à une surproduction de cellules souches sanguines immatures, les leucémies se classent selon le type de cellule à partir de laquelle elles se développent. La leucémie est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, avec une incidence au Canada d'environ 25%. Parmi les enfants atteints d'une leucémie, environ 75% présentent une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ce qui en fait donc le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez le jeune enfant. Les enfants atteints de LAL sont fréquemment ciblés lors des études en oncologie pédiatrique puisqu'ils représentent une proportion importante des patients. La leucémie aiguë myéloïde (LAM), quant à elle, représente 15 à 20% des cas de leucémie [15].

### Lymphomes

Les lymphomes se caractérisent par la prolifération excessive des lymphocytes B ou T et par l'apparition de tumeurs malignes au niveau du système lymphatique. Il existe plusieurs types de lymphomes qui se divisent en deux principales catégories, soit le lymphome de Hodgkin (LH) et le lymphome non hodgkinien (LNH). La différence entre les deux réside dans la présence de cellules de Reed-Sternberg, une cellule dérivée d'un lymphocyte B, présente seulement dans le cas d'un lymphome de Hodgkin [16, 17].

### Sarcomes

Les sarcomes sont des tumeurs malignes qui se nomment en fonction du tissu à partir duquel elles se forment et qui peuvent se situer autant au niveau des muscles, des os, de la graisse ou des nerfs. L'ostéosarcome est le second cancer le plus fréquent chez l'adolescent et apparaît le plus souvent lors de la poussée de croissance [18]. Le sarcome d'Ewing, quant à lui, est le deuxième type principal de cancer des os diagnostiqué dans la population pédiatrique [19].

### Autres diagnostics

Parmi les autres types de cancers rencontrés chez l'enfant et l'adolescent se retrouvent le neuroblastome (tumeur des cellules du système nerveux sympathique), l'hépatoblastome (tumeur du foie), la tumeur de Wilms (tumeur du rein), le médulloblastome (tumeur du cerveau),

le germinome (tumeur du système nerveux central) ainsi que la tumeur germinale mixte (tumeur du testicule).

### **1.1.2 Traitements contre le cancer**

Les cancers pédiatriques sont connus pour être d'une grande agressivité avec un important risque de métastases et nécessitent souvent des traitements particulièrement intenses. Les principaux traitements antinéoplasiques sont divisés en quatre principales catégories soit la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), l'hormonothérapie ainsi que l'immunothérapie. Dans la majorité des cas, une combinaison de traitements est utilisée et déterminée selon le type de diagnostic et le niveau de risque de rechute.

#### La chimiothérapie

La chimiothérapie se définit par l'administration de médicaments ou d'agents chimiothérapeutiques visant la destruction des cellules à renouvellement rapide. Cette méthode de traitement, qui agit de façon systémique, cible non seulement les cellules cancéreuses, mais peut également impacter les cellules saines ayant un taux de multiplication rapide, telles que les cellules épithéliales du tube digestif et celles présentes dans les follicules pileux. Les traitements de chimiothérapie sont séparés en différentes phases détaillées ci-dessous [20]:

1. Phase d'induction de la rémission : fortes doses d'agents utilisés afin d'obtenir la rémission de la maladie. Il s'agit de la phase où les effets secondaires sont les plus importants en raison de l'intensité des doses administrées.
2. Phase de consolidation : administration de chimiothérapie intrathécale ou de radiothérapie pour prévenir le développement de cellules cancéreuses dans le système nerveux central (SNC).
3. Phase de maintenance (ou d'entretien) : faibles doses de chimiothérapie afin de prévenir la rechute.

Le but de la chimiothérapie est d'arrêter la progression tumorale. Finalement, si le patient n'est pas résistant aux traitements, il peut entrer dans la phase de rémission, de guérison ou faire une rechute [21].

Les traitements de chimiothérapie sont administrés sous forme de cycles qui sont suivis d'une période de repos variant de plusieurs jours à quelques semaines. Le nombre de cycles et la durée des traitements varient grandement, selon le type de cancer traité, et peuvent aller de trois mois à deux ans. Généralement, la chimiothérapie est administrée par voie orale ou intraveineuse. De nombreux agents chimiothérapeutiques peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres types de traitements comme la radiothérapie, la chirurgie et/ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le but est, bien évidemment, de permettre la guérison du plus grand nombre possible de cancers de différents types [21].

### La radiothérapie

La radiothérapie correspond à l'exposition d'une zone localisée à de fortes doses de radiation afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle est utilisée pour traiter certains types de cancers à haut risque de rechute comme les tumeurs du système nerveux central, les cancers des os et des tissus mous [19, 22]. Elle peut être administrée de façon externe, par un appareil émettant un faisceau de radiation ciblé sur les cellules cancéreuses, ou interne, par l'injection d'une substance radioactive directement dans la tumeur. Les complications engendrées sont, dans ce cas, souvent reliées au site d'exposition. Toutefois, l'utilisation de ce traitement doit être limitée chez les jeunes enfants, surtout au niveau crânien, cela afin de prévenir les troubles de croissance et neurocognitifs. La radiothérapie est utilisée de façon quotidienne, habituellement 5 jours par semaine, pour une durée totale variant entre une à sept semaines [21].

### La chirurgie

Le plus souvent associée à d'autres traitements, la chirurgie permet de retirer le cancer lorsque celui-ci est localisé et ne s'est pas propagé. En plus de retirer la tumeur, une partie du tissu sain qui l'entoure ainsi que d'autres régions voisines (muscles, nerfs, ganglions lymphatiques) peuvent être retirées afin de réduire le risque de récurrence du cancer [23].

### La GCSH

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est une procédure médicale visant à restaurer la fonction de la moelle osseuse, lorsque celle-ci a été altérée, voire détruite, par le cancer ou encore suite à des traitements de radiothérapie ou de chimiothérapie intensifs [24]. Ce

traitement est utilisé lorsqu'un cancer présente un risque élevé de rechute ou en cas de résistance au traitement conventionnel. La GCSH est précédée d'une phase de conditionnement qui nécessite de hautes doses de chimiothérapie parfois combinée à de la radiothérapie permettant de diminuer le risque de rejet. Parmi les diagnostics nécessitant le plus souvent le recours à la GCSH se trouvent, entre autres, la leucémie, le lymphome, le myélome multiple et le neuroblastome [25].

### Autres traitements

Plusieurs autres types de traitements existent, dont l'hormonothérapie, qui vise à ajouter, bloquer ou supprimer certaines hormones dans le but de ralentir ou de cesser la croissance de cellules cancéreuses dépendantes de ces hormones pour se développer. L'immunothérapie, quant à elle, vise à renforcer le système immunitaire afin d'optimiser sa capacité à combattre le cancer.

#### 1.1.2.1 Effets secondaires à court terme des traitements

Les traitements contre le cancer engendrent une grande proportion d'effets secondaires, dont certains qui ont un impact direct sur le métabolisme et les systèmes digestif, olfactif et gustatif.

### Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont très fréquemment rencontrés chez les enfants sous radiothérapie ou chimiothérapie, touchant de 50 à 57% de ces patients [26]. Ils engendrent une diminution importante des apports alimentaires en plus d'être potentiellement contributifs au développement d'aversion alimentaire [27, 28]. Certains patients rapportent ensuite des nausées anticipatoires soit avant même l'administration du médicament [28].

### Mucosites

Les mucosites, une inflammation de la cavité buccale pouvant s'étendre à tout le système digestif, sont couramment développées durant la radiothérapie et la chimiothérapie [29]. En plus d'augmenter le risque d'infections [29], elles engendrent des douleurs en mangeant et conduisent donc à une diminution des apports alimentaires [30].

### Agueusie et dysgueusie

L'altération du goût peut se produire suite aux traitements de chimiothérapie, de radiothérapie lorsque les zones de la tête et du cou sont ciblées ainsi que suite à la GCSH. La perte ou le changement du goût induit une diminution des apports totaux, par la modulation de l'appétit, pouvant conduire au développement de certaines carences nutritionnelles [31]. Cette complication peut aussi mener au développement de certaines aversions alimentaires [28]. La xérostomie, soit l'absence de salive, est un autre effet secondaire des traitements antinéoplasiques et peut contribuer au changement de goût [32].

#### Diarrhée et constipation

Causée par la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore certains médicaments, la diarrhée peut conduire à la déshydratation, un déséquilibre électrolytique, la malabsorption et au développement d'ulcères [33, 34]. Touchant jusqu'à 50% des enfants traités pour un cancer, la constipation, quant à elle, peut être causée par la chimiothérapie, certains médicaments, certains types de cancers comme les tumeurs intra-abdominales, la sédentarité ou encore de faibles apports hydriques et en fibres [34-36]. Lorsqu'elle devient chronique, la constipation peut même conduire à une perte ou une diminution de l'appétit [37].

#### Altérations métaboliques

Parmi les effets secondaires à court terme des traitements contre le cancer se trouvent certaines altérations métaboliques comme l'intolérance au glucose, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Une étude portant sur 34 patients traités pour une LAL [38] a révélé une augmentation de la prévalence de l'insulinorésistance (passant de 2,9% à 22,9%,  $p=0.016$ ) après la première année de la phase de maintenance. De plus, selon une étude menée par Armstrong et al. chez 14 359 survivants d'un cancer pédiatrique, les enfants souffrant de cancers hématologiques et/ou traités avec L-asparaginase, corticostéroïdes, ou irradiation crânienne présentent une plus grande propension au développement de dyslipidémie, comme rapporté dans l'étude [39]. Bien que sa prévalence élevée soit généralement reconnue, les données sur l'hypertension artérielle (HTA) en oncologie pédiatrique sont limitées, se concentrant principalement sur les enfants traités pour une LAL ou sur les survivants. Une étude basée sur une cohorte de 5578 patients traités pour la LAL indique qu'environ 15% des patients présentaient une HTA induite par les stéroïdes [40], comparativement à 4% dans la population pédiatrique générale [41].

L'analyse de la santé cardiométabolique (CM) auprès de l'ensemble des patients contrôles VIE a également mis en évidence une prévalence non négligeable de pression artérielle (PA) élevée (26,3%), de dyslipidémie (35,0%), de prédiabète (8,1%) et d'obésité (11,5%) et ce, peu de temps soit 1,4 an en moyenne après la fin de leurs traitements [42].

En somme, les différents types de cancers pédiatriques sont traités par le biais de diverses méthodes. Celles-ci peuvent engendrer diverses altérations métaboliques, mais également des effets secondaires ayant un impact direct sur les apports alimentaires et donc, sur l'état nutritionnel durant leurs traitements.

## **1.2 État nutritionnel des enfants et adolescents atteints d'un cancer**

L'état nutritionnel se définit par la relation entre les apports et les besoins en nutriments d'un individu ainsi que par la capacité de son organisme à les digérer, à les absorber et à les utiliser [43]. Cet état nutritionnel est à haut risque de se détériorer durant les traitements antinéoplasiques. Qu'il s'agisse d'une insuffisance ou d'une surcharge pondérale, il a été démontré qu'un statut nutritionnel altéré a un impact non seulement sur la croissance des enfants, mais également sur les issues cliniques du cancer et constitue un facteur de pronostic modifiable [44].

La définition d'un état de dénutrition ou de surpoids et d'obésité se base sur le score z du rapport poids/taille (RPT) ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Le Tableau 1 présente les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la classification des différents états de malnutrition [45].

Afin d'évaluer l'état nutritionnel, il est important de prendre en considération plusieurs mesures anthropométriques, dont la circonférence brachiale et les plis cutanés, puisque le poids et l'IMC, à eux seuls, ne permettent pas de distinguer la masse musculaire de la masse adipeuse [46]. La Société internationale d'oncologie pédiatrique recommande, surtout pour les enfants ayant une tumeur, d'utiliser la circonférence brachiale pour évaluer leur statut nutritionnel [47]. En effet, une étude menée chez des enfants nouvellement diagnostiqués avec le cancer, à l'hôpital pour enfants McMaster en Ontario, a comparé les données de DXA (dual-energy x-ray absorptiometry),



permettant d'obtenir la composition corporelle, avec l'anthropométrie des bras. Les auteurs ont été en mesure de démontrer que la circonférence brachiale est reliée à la masse maigre tandis que le pli cutané tricipital est associé à la masse grasse [48]. Le tour de taille, quant à lui, permet de préciser la répartition de la masse grasseuse. Plusieurs études épidémiologiques menées chez l'adulte ont, en effet, démontré que le tour de taille est plus étroitement lié au risque de développer des maladies chroniques, telles que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, que l'indice de masse corporelle (IMC) [49-51].

Toutes ces mesures anthropométriques permettent donc d'évaluer l'état nutritionnel global chez les patients.

### **1.2.1 Malnutrition**

La malnutrition, toutes formes confondues, touche entre 40 à 80% des enfants atteints d'un cancer [52-54]. Selon l'OMS, la définition de malnutrition comprend autant la dénutrition, le surpoids et l'obésité que les carences en vitamines ou en minéraux [55]. L'état de malnutrition peut être causé par plusieurs facteurs incluant l'inflammation, la modification de la dépense énergétique, des apports alimentaires inférieurs aux besoins ou une utilisation altérée de certains nutriments [56]. Cet état peut contribuer à accroître le risque d'infections, à altérer le fonctionnement de certains organes, à modifier la pharmacocinétique de certains médicaments, à engendrer une mauvaise qualité de vie, à réduire la tolérance aux traitements ainsi qu'à retarder la croissance [44, 57]. La Figure 2, adaptée de l'article de Joffe et Ladas [58], présente la complexité du développement de la malnutrition chez les enfants atteints d'un cancer. En effet, plusieurs facteurs, incluant le cancer et ses traitements, l'inflammation ainsi que les effets secondaires des traitements, engendrent des changements à plusieurs niveaux (ex : apports, activité physique, ratio masse maigre) [58].

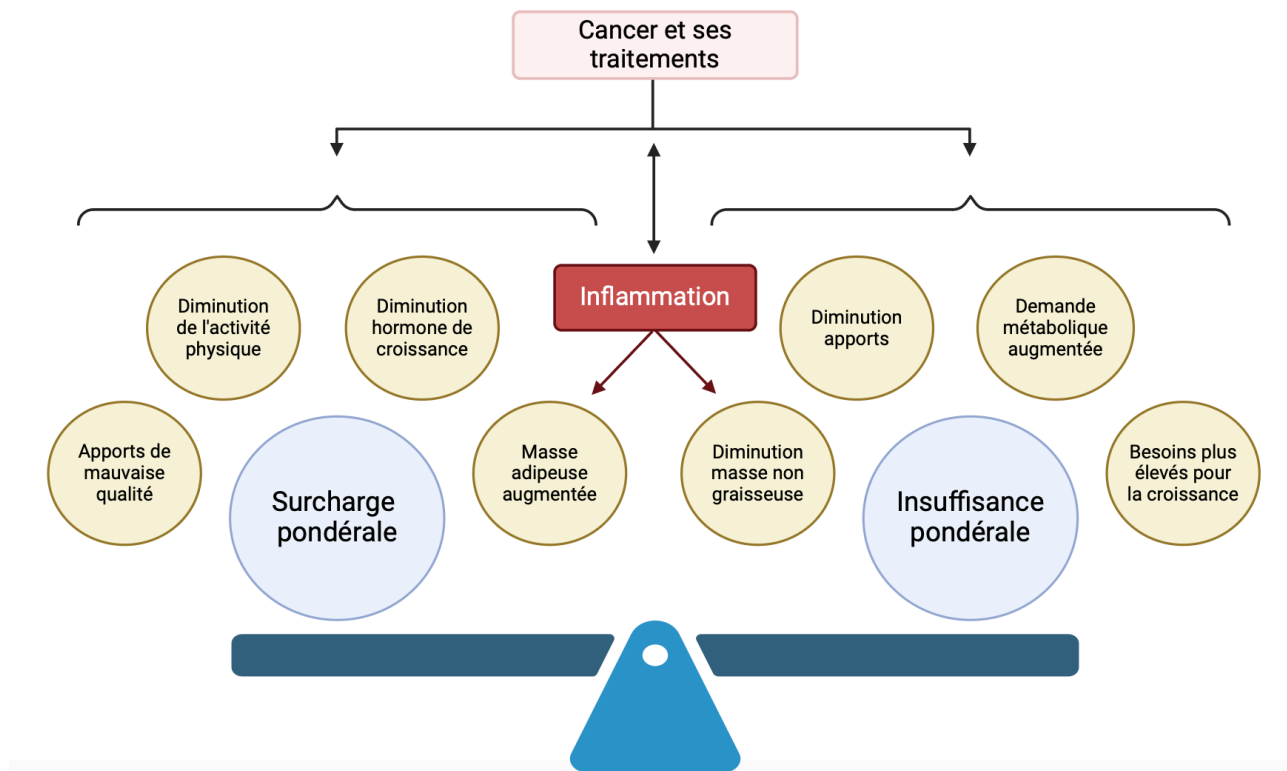


Figure 2. – Le développement de la malnutrition chez des enfants atteints d'un cancer

Adaptée de Joffe et Ladas, 2020.

### 1.2.1.1 Dénutrition

La dénutrition est une forme courante de malnutrition qui peut compromettre la capacité des enfants à tolérer les traitements contre leur cancer affectant, par conséquent, leur pronostic et augmentant le risque de décès [59, 60]. Cette condition se manifeste généralement par une perte de masse musculaire incluant la sarcopénie et la cachexie, une perte pondérale et, la plupart du temps, un retard de croissance [59]. Comme décrit ci-dessus et illustré dans le Tableau 1, elle est diagnostiquée en fonction du score z du rapport poids-taille ou de l'IMC.

|             | Enfants < 5 ans     | Enfants 5 à 19 ans  |
|-------------|---------------------|---------------------|
| Dénutrition | < -2,0 score z      |                     |
| Surpoids    | > 2,0 – 3,0 score z | > 1,0 – 2,0 score z |
| Obésité     | > 3,0 score z       | > 2,0 score z       |

Tableau 1. – Définition de la malnutrition (OMS) basée sur les scores z [45]

Selon l'OMS, la dénutrition joue un rôle dans environ 45% des décès de la population mondiale d'enfants de moins de 5 ans et affecte particulièrement les enfants atteints de neuroblastomes avec une prévalence de 50% [61]. Une étude observationnelle et descriptive conduite auprès de 187 enfants atteints d'un cancer en Turquie a rapporté une majorité d'enfants (43,9%) en situation de sous-poids ainsi que 62% se trouvant à risque de dénutrition en utilisant le STRONGkids, un outil de dépistage nutritionnel pour les enfants hospitalisés [62]. De façon similaire, Triarico et al. ont trouvé que 28,6% des 136 enfants atteints d'un cancer inclus dans une étude rétrospective étaient à haut risque de dénutrition [63]. Dans un même ordre d'idée, une revue de littérature publiée en 2020 a relevé qu'une insuffisance pondérale est présente chez 5 à 25% des enfants au diagnostic, mais peut toucher jusqu'à 52,4% d'entre eux pendant les traitements [64]. L'ensemble de la littérature supporte que la dénutrition soit très fréquente chez la population des enfants atteints d'un cancer [60, 62, 65-67].

Les facteurs contribuant à la dénutrition pendant les traitements contre le cancer incluent l'augmentation des besoins protéino-énergétiques et la diminution importante des apports alimentaires ou de leur absorption [68]. De surcroît, les enfants et les adolescents sont dans une période de croissance qui entraîne des besoins énergétiques accrus [69, 70]. Le cancer lui-même peut également accroître le métabolisme, via une augmentation de la lipolyse et du renouvellement des protéines, en plus de générer de l'inflammation, ce qui contribue à accroître davantage les besoins en énergie [56]. De plus, en fonction de l'intensité des effets secondaires, l'enfant peut être plus susceptible de diminuer ses apports alimentaires. Tous ces facteurs peuvent donc compromettre l'état nutritionnel. La dénutrition peut conduire à un retard de croissance sévère, une diminution de la masse musculaire, une détérioration de la fonction immunitaire, une augmentation du risque d'infections et une diminution de la tolérance aux traitements antinéoplasiques [60, 69, 71]. Afin d'éviter ces problématiques, il est donc important de diagnostiquer et traiter la dénutrition de manière précoce.

#### 1.2.1.2 Surpoids et obésité

À l'opposé, autant pendant qu'après les traitements antinéoplasiques, de nombreux enfants atteints d'un cancer se retrouvent en situation de surpoids ou d'obésité [72-75]. Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité sont définis comme étant une accumulation anormale ou excessive de masse

adipeuse qui nuit à la santé et qui se manifestent généralement par une prise pondérale. Il est toutefois important de noter que ces états n'empêchent pas la perte de masse musculaire, qui peut être masquée par l'élévation du poids. Cette condition se nomme l'obésité sarcopénique [76]. Tel qu'illustré dans le Tableau 1, de même que pour la dénutrition, le diagnostic du surpoids et de l'obésité chez l'enfant se fait à partir du score z de l'IMC. Les critères diagnostiques varient également selon l'âge.

Il a été démontré, chez les enfants atteints de LAL, que l'IMC avait tendance à augmenter surtout à la fin de la phase d'induction. [75, 77]. En effet, entre 4 à 35% des enfants étaient en situation de surpoids ou d'obésité au moment du diagnostic et cette proportion atteignait 57,9% à la fin des traitements [64, 78].

Des études supportent d'ailleurs que la présence de surpoids et d'obésité soit associée à un taux de survie plus faible et donc, à une augmentation du risque de mortalité [79-82]. Un IMC élevé a aussi été associé à une augmentation du risque d'infections mortelles chez les enfants avec LAM [83, 84], et a été identifié comme étant prédicteur d'ostéonécrose, HTA, hyperglycémies, hépatotoxicité et pancréatite chez ceux avec LAL [84, 85]. En effet, dans une étude prospective, 24% des 97 enfants avec LAL participant à l'étude ont été diagnostiqués, suite à une imagerie par résonance magnétique (IRM) à la fin de leur traitement, avec de l'ostéonécrose [84]. Une analyse de régression logistique multiple a d'ailleurs révélé qu'un IMC élevé faisait partie des facteurs de risque du développement d'ostéonécrose [84]. Une autre étude, menée par Denton et al., aussi effectuée de façon rétrospective auprès de 262 enfants atteints de LAL, a permis de mettre de l'avant que non seulement 27% d'entre eux avaient développé une hépatotoxicité et 11% une pancréatite, mais également qu'un IMC élevé était prédicteur du développement de ces deux conditions [85].

L'état de surcharge pondérale peut être causé par la corticothérapie, qui engendre une augmentation de l'appétit, et par une diminution de la dépense énergétique via la réduction du niveau d'activité physique [86-88]. En effet, 50% des enfants atteints d'un cancer ne rencontrent pas les recommandations en ce qui concerne l'activité physique, et ce, même si elles ont été démontrées comme étant sécuritaires et bénéfiques pour leur santé [89-92]. Parallèlement, cette

diminution d'activité physique peut aussi contribuer au développement de l'obésité sarcopénique et donc, par le fait même, à des complications postopératoires et à une durée du séjour à l'hôpital plus longue [93-99].

Certaines modulations hormonales, dont la diminution d'hormone de croissance, peuvent également prédisposer au développement de surpoids et d'obésité [58, 100]. Cela dit, les habitudes alimentaires restent la pierre angulaire de la prise en charge du surpoids et de l'obésité. Comme détaillé à la section 2.2, la modulation des préférences alimentaires durant les traitements peut agir à titre de facteur contributif dans le développement de la surcharge pondérale pendant les traitements.

#### 1.2.1.3 Déficience en micronutriments

Un état de malnutrition peut également se définir par une carence en micronutriments. Selon le ou les nutriments affectés, l'efficacité de plusieurs fonctions physiologiques peut être atteinte.

Certains symptômes de carence en un nutriment peuvent s'apparenter aux effets secondaires de la chimiothérapie. Par exemple, une carence en vitamine C ou en zinc est associée à des altérations du système immunitaire et à une mauvaise cicatrisation des plaies [101, 102]. Un statut nutritionnel carencé en vitamine D, défini par des niveaux de 25OHD sous 50 nmol/L [103], peut conduire à des pathologies osseuses, une modulation de l'humeur et de la cognition [104, 105]. Les causes de ces déficiences ne sont pas encore bien établies et pourraient être liées à une utilisation ou une excrétion plus rapide de certains nutriments durant les traitements contre le cancer ou encore à des apports sous-optimaux [102].

Une étude menée aux États-Unis auprès de 23 enfants atteints d'un cancer a rapporté une déficience d'au moins un micronutriment (zinc, sélénium, vitamine C, vitamine D, vitamine A, vitamine E) chez 96% des patients et d'au moins trois micronutriments pour 39% d'entre eux [102]. Ces mesures ont été prises au début du premier cycle de chimiothérapie et après un mois de traitements. En effet, des niveaux sériques bas en vitamines A, D et en zinc ont été documentés [106] et associés avec des effets adverses comme une augmentation de la toxicité des traitements, du risque d'infection ainsi qu'une altération du métabolisme osseux [106, 107]. De plus, une carence en protéines, fer ou iode peut affecter négativement le développement cognitif

[44]. Il est donc primordial, pour le bon développement des fonctions physiques et physiologiques des enfants atteints d'un cancer, que leur alimentation soit suffisamment équilibrée pour éviter une carence en micronutriments.

Dans une étude multicentrique et prospective, le statut en micronutriments (vitamines A, E, B12, Mg, Cu, Zn, Se) a été documenté auprès de 82 patients au diagnostic, à chaque 3 mois durant 12 mois, puis à 18 mois. Une proportion de 25% des enfants avait une déficience en micronutriments au diagnostic, et une association inverse a été trouvée entre les taux de sélénium sanguin et le risque de complications durant les traitements (rechute, décès, métastases, soins palliatifs) [108].

En somme, le statut nutritionnel des enfants atteints d'un cancer peut être affecté autant par le cancer que par les traitements. Les effets secondaires des traitements ont un impact non négligeable non seulement sur la quantité des apports, mais également sur leur qualité via la modulation des préférences alimentaires.

### **1.2.2 Modulation des habitudes et des préférences alimentaires**

Contribuant de près au développement de la malnutrition, la modulation des préférences alimentaires est influencée par divers facteurs et constitue un enjeu crucial dans la prise en charge des enfants atteints d'un cancer. D'ailleurs, il a été documenté que les apports en énergie et protéines des patients sont généralement en deçà des apports nutritionnels recommandés pour l'âge et le sexe [59]. Dans cette optique, il est important de comprendre les mécanismes sous-jacents à la modification des préférences alimentaires afin d'aider les enfants et les adolescents à adopter une alimentation équilibrée qui convient à leurs besoins.

#### **1.2.2.1 Altération du goût**

Durant la trajectoire des traitements, les enfants font face à la modification de leurs sensations gustatives et olfactives via l'hypogueusie (diminution du goût), la dysgueusie (modification du goût) et, plus rarement, l'hypergueusie (augmentation du goût).

Tel qu'illustré à la figure 3, adaptée de l'article de Murtaza et al. (2017) [109], plusieurs éléments causent l'altération du goût tels que l'apoptose des cellules réceptrices du goût, le changement

de métabolisme des glucides et des lipides et les dommages causés aux cellules des papilles gustatives. La xérostomie, soit l'altération de la production de salive, peut aussi être un facteur contribuant à l'altération du goût et peut être causée par les dommages des traitements antinéoplasiques aux glandes salivaires.

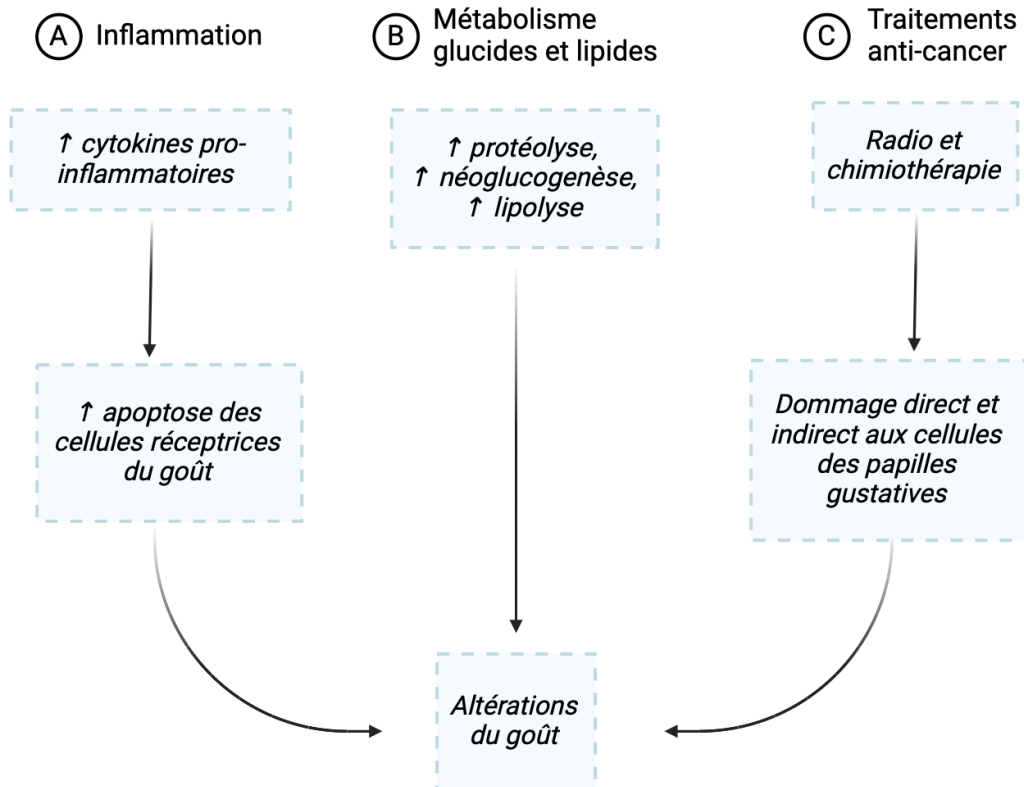


Figure 3. – Facteurs contributifs aux altérations de la perception du goût durant le cancer

*Adaptée de Murtaza et al. (2017)*

La manifestation la plus fréquente de l'altération du goût est la dysgueusie. Elle se caractérise par un goût médicamenteux ou métallique persistant en bouche, souvent associé aux périodes d'administration de médicaments. Malheureusement, cette dysgueusie peut avoir un effet négatif sur les préférences alimentaires des enfants, conduisant souvent à des aversions alimentaires qui peuvent aggraver la malnutrition.

Les modifications et aversions alimentaires des enfants atteints d'un cancer peuvent varier en fonction des types de traitements, bien que cela soit peu étudié. Les recherches révèlent que ces enfants ont tendance à consommer une quantité considérable d'aliments de qualité médiocre, particulièrement lorsque la corticothérapie est incluse dans leur traitement [110-113]. En réalité, une préférence marquée pour les aliments de type restauration rapide soit, typiquement, des aliments riches en glucides [111, 114], en gras, en sel et faibles en protéines est largement documentée [28, 115]. Parallèlement, les enfants présentent souvent une préférence pour les aliments acidulés, tels que le citron et l'ananas [116]. L'ensemble de ces manifestations peut compliquer la situation nutritionnelle déjà précaire des enfants atteints de cancer, rendant ainsi encore plus importante la prise en charge nutritionnelle personnalisée et adaptée à chaque patient.

Pour résumer, sachant la prévalence importante de la malnutrition chez les enfants atteints d'un cancer, il est primordial de s'attarder aux altérations du goût qui contribuent, pendant les traitements, à augmenter les envies pour les aliments de types gras, salés, riches en glucides simples et, la majorité du temps, faibles en protéines. Les habitudes de vie s'acquérant durant l'enfance, il est aussi important d'outiller les parents afin de permettre que l'alimentation de leur enfant soit la plus équilibrée possible.

#### 1.2.2.2 Pratiques parentales

La gestion de l'alimentation d'un enfant, qu'il soit malade ou en santé, peut engendrer un sentiment de perte de contrôle pour les parents, et ce, surtout lorsque l'enfant refuse de manger. L'objectif du parent est souvent que son enfant s'alimente afin d'éviter une perte pondérale. Cependant, cela peut se traduire par une pression verbale et un assouplissement des règles à table. Les parents peuvent se tourner vers des techniques qui leur semblent optimales à court terme, mais qui sont en fait moins désirables pour les apports de l'enfant, comme utiliser des récompenses alimentaires ou encore la nutrition entérale comme menace de traitement [117-119]. De plus, la surprotection parentale associée à l'alimentation et le manque de discipline peuvent avoir un effet délétère sur la qualité de l'alimentation de l'enfant, avec une baisse de la consommation de fruits et légumes. Malgré leur bonne volonté, les parents ont souvent des connaissances incomplètes sur l'impact de leurs comportements sur l'alimentation de leur enfant



et deviennent plus permissifs [110, 111, 113, 119]. La perte de poids étant souvent associée à des issues cliniques moins favorables combinées à leur sentiment d'impuissance face aux difficultés rencontrées. Ces assouplissements peuvent, en effet, contribuer au développement de mauvaises habitudes alimentaires qui perdureront après la fin des traitements.

La modulation des préférences alimentaires ainsi que les pratiques parentales ont donc un rôle non négligeable à jouer dans le développement de comportements alimentaires moins désirables pendant les traitements contre le cancer. Ces derniers sont susceptibles de contribuer, d'une part, à exacerber la malnutrition souvent déjà présente et, d'autre part, à augmenter le risque de développement de complications à long terme.

### **1.3 Complications cardiométaboliques à long terme chez les survivants**

Les survivants d'un cancer pédiatrique, lorsque comparés à la population générale, présentent un risque de 40 à 70% plus élevé de mortalité tardive, de développer un cancer secondaire ou de souffrir de complications affectant les fonctions cardiaques, pulmonaires, endocriniennes, rénales, neurocognitives [120-123]. D'ailleurs, les deux tiers d'entre eux présenteront, à l'âge adulte, des séquelles liées aux traitements reçus, dont des complications cardiométaboliques [124, 125].

Causée par une multitude de facteurs de risque, une complication cardiométabolique augmente la probabilité d'être victime d'un accident vasculaire ou de développer un diabète [126]. Dans un même ordre d'idée, les survivants sont également plus à risque de présenter un syndrome métabolique qui se définit, selon la fédération internationale du diabète (FID), comme étant une combinaison de facteurs de risque notamment la résistance à l'insuline ou une hyperglycémie combinée à une obésité, une HTA, une hypertriglycémie et/ou un niveau de cholestérol HDL (HDL-C) trop bas [127].

#### **1.3.1 Description des complications cardiométaboliques chez les survivants**

La santé cardiovasculaire des survivants d'un cancer pédiatrique est préoccupante puisque ceux-ci présentent non seulement un risque plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire, mais également sept fois plus de risque d'en décéder en comparaison à la population générale

[120, 128-130]. De plus, les facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'HTA, la dyslipidémie et l'intolérance au glucose se manifestent plus tôt chez les survivants d'un cancer pédiatrique que dans la population générale du même âge, et ce, dès l'enfance [131, 132].

À ce jour, il existe cependant peu de données expliquant les mécanismes par lesquels les traitements contre le cancer peuvent induire l'obésité et les autres composantes du syndrome métabolique.

### Obésité

Chez les survivants, l'incidence de l'obésité varie de 11 à 56% [133] et a été positivement associée à l'exposition à la radiothérapie et à l'utilisation de stéroïdes à fortes doses [134]. La présence d'obésité au diagnostic serait également un indicateur de sa présence après la fin des traitements [135-137]. De plus, en comparant un groupe d'enfants de poids normal avec ceux présentant une obésité, l'obésité était aussi associée au sexe masculin, au jeune âge et au statut d'obésité de la mère [78, 138]. Il a été démontré qu'une prise de poids acquise pendant les traitements se maintient habituellement après la fin des traitements [139, 140].

Une étude coréenne, menée auprès de 258 enfants survivants d'un cancer, a montré que 29,1% des participants étaient obèses, comparativement à 26,4% dans un groupe de référence comprenant 5081 enfants. D'une autre part, 13,6% des survivants présentaient un syndrome métabolique comparativement à 9,4% dans le groupe contrôle ( $p=0,028$ ) [141].

La littérature documente largement l'impact de l'obésité dans le développement des diverses autres complications cardiométaboliques [142]. Une étude observationnelle rétrospective turque incluant 67 survivants de LAL a montré que 25,3% d'entre eux étaient en surpoids, 23,9% en obésité dont 38,8% avaient de l'obésité abdominale [143]. Dans un même ordre d'idée, une étude transversale réalisée auprès de 246 survivants de la LAL ayant été traités au CHU Sainte-Justine a révélé que 32,5% étaient en situation d'obésité [144].

### Hypertension artérielle

L'HTA se définit comme étant une élévation anormale de la pression du sang circulant dans les artères [145]. Les signes et symptômes chez les enfants sont généralement peu évidents [146,

147], mais peuvent conduire à un risque de maladies cardiovasculaires plus important à l'âge adulte [148, 149]. Les différents stades de pression artérielle selon l'âge sont présentés dans le Tableau 2 [150].

|                             | <b>1 à 13 ans</b>   | <b>≥ 13 ans</b>              |
|-----------------------------|---|------------------------------|
| Pression artérielle normale | <90e percentile   | <120/80 mmHg                 |
| Pression artérielle élevée  | ≥90e à <95e percentile ou<br>120/90 mmHg à <95e percentile          | 120/<80 à 129/<80 mmHg       |
| HTA stade 1                 | ≥95e à <95e percentile +<br>12 mmHg ou<br>130/80 mmHg à 139/89 mmHg | 130/80 mmHg à<br>139/89 mmHg |
| HTA stade 2                 | ≥95e + 12 mmHg ou<br>140/90 mmHg                                    | ≥ 140/90 mmHg                |

Tableau 2. – Définition des stades de pression artérielle [150, 151]

La pression artérielle élevée ou l'HTA touche entre 15,3% et 46,4% des survivants d'un cancer pédiatrique au cours de leur vie [7, 152-155] et les garçons sont plus à risque [7].

Dans un même ordre d'idée, au CHU Sainte-Justine, 247 survivants de la LAL pédiatrique, âgés de 8,5 à 41 ans, ont participé à l'étude PETALE (Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë) qui s'intéressait aux effets secondaires à long terme des traitements chez cette sous-population. Ainsi, contrairement aux autres études visant les survivants, PETALE visait une cohorte de jeunes survivants (âge médian de 21.7 ans). Cette étude a démontré, entre autres, lorsque comparés à la population générale, un risque plus élevé de préhypertension et d'HTA chez les survivants de LAL, une complication qui était prévalente particulièrement chez les participants de sexe masculin (20%) [7]. Une autre étude, menée auprès de la cohorte *St Jude Lifetime Cohort Study*, était composée de 784 survivants de la LAL, âgés de 18,9 à 59,1 ans qui ont été comparés à 777 patients contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'ethnicité. Cette étude a permis de mettre en lumière le fait que 95% des survivants présentent des effets secondaires à long terme lorsque comparés à leurs pairs et que ceux-ci avaient, en effet, un risque plus élevé d'HTA (risque relatif de 2,43) [154]. Le fait d'être de sexe masculin était également prédictif d'hypertension chez 364 survivants (risque relatif de 1,23) [154].

### Dyslipidémie

Les dyslipidémies sont un trouble du métabolisme des lipoprotéines et sont associées avec la présence de lésions d'athérosclérose [156]. Les facteurs de risques des dyslipidémies sont multiples et incluent l'alcool, les drogues, certains médicaments [157, 158]. De plus, certaines infections, maladies inflammatoires, désordres métaboliques, endocriniens, rénaux et hépatiques figurent parmi les causes d'une dyslipidémie secondaire [159, 160]. Les paramètres sanguins évalués pour diagnostiquer une dyslipidémie sont le cholestérol total (CT), le cholestérol associé aux lipoprotéines à basse densité (LDL-C), aux triglycérides (TG) ainsi qu'aux HDL-C associées aux lipoprotéines à haute densité. Les valeurs-seuils en pédiatrie, établies par le National Heart, Lung, and Blood Institute [160], sont détaillées dans le Tableau 3. Ainsi, une valeur élevée pour un des paramètres sanguins ci-dessous indique la présence d'une dyslipidémie.

| Paramètres sanguins | Valeurs-seuils |            |        |
|---------------------|----------------|------------|--------|
|                     | Basse          | Acceptable | Élevée |
| CT (mmol/L)         | N/A            | < 4,40     | ≥ 5,18 |
| LDL-C (mmol/L)      | N/A            | < 2,85     | ≥ 3,36 |
| TG (mmol/L)         |                |            |        |
| 0-9 ans             | N/A            | < 0,85     | ≥ 1,13 |
| 10-19 ans           | N/A            | < 1,02     | ≥ 1,47 |
| HDL-C (mmol/L)      | <1.03          | > 1.16     | -      |

Tableau 3. – Seuils de concentrations plasmatiques des paramètres sanguins évalués pour le diagnostic des dyslipidémies [160]

Les études documentent largement la prévalence plus importante de dyslipidémie chez les survivants d'un cancer pédiatrique, lorsque comparés à la population générale [7, 8]. Ceux-ci présentent un risque de développer, suite aux traitements, une hypertriglycéridémie, un niveau élevé de LDL-C et un niveau faible de HDL-C [7, 154, 161, 162]. Ceci a d'ailleurs été observé dans l'étude PETALE, avec près de la moitié (41,5%) des 246 participants présentant une dyslipidémie [144], dont la manifestation la plus fréquente était le bas niveau de HDL-C. Ceux-ci présentaient un plus grand risque de développer une dyslipidémie, comparativement à la population générale, et ce, malgré un risque d'obésité similaire [7]. Les survivants incluent dans la cohorte *St Judes* présentaient aussi un risque plus élevé d'avoir un bas niveau de HDL-C, lorsque comparés avec des contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'ethnicité [154].

## Résistance à l'insuline et diabète

L'insuline est une hormone impliquée dans le métabolisme du glucose en permettant de réguler la glycémie. La résistance à l'insuline (RI) correspond à une diminution de la réponse à l'insuline des cellules et des tissus et cela malgré des concentrations sanguines normales ou augmentées. Une RI engendre une diminution de l'utilisation du glucose par l'organisme et, ainsi, une élévation de la glycémie. La RI a été associée, à long terme, avec l'hyperinsulinisme, l'obésité, la dyslipoprotéinémie, l'HTA et le diabète de type 2 [163, 164]. Or, chez les enfants, l'obésité est le principal facteur de risque de développer une RI [165, 166].

Comme présenté dans le Tableau 4, les critères diagnostiques du prédiabète et du diabète, en pédiatrie, sont basés sur la classification établie par l'Association américaine de diabète [167] et sont définis par les valeurs de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui est indicateur de l'équilibre glycémique sur une période de deux à trois mois. Un test sanguin pour mesurer la glycémie à jeun peut également permettre de confirmer un diagnostic de prédiabète ou de diabète [167].

|                   | <b>Prédiabète</b> | <b>Diabète</b> |
|-------------------|-------------------|----------------|
| Glycémie (mmol/L) | 5,6 – 6,9         | ≥7,0           |
| HbA1c (%)         | 5,7 – 6,4         | ≥6,5           |

Tableau 4. – Critères diagnostique du prédiabète et du diabète de type 2 en pédiatrie [167]

Les survivants du cancer pédiatrique qui ont été exposés à des radiations ont un risque accru de développer une résistance à l'insuline et un diabète de type 2 [168, 169]. De plus, l'utilisation de glucocorticoïdes et de GCSH dans les protocoles de traitement du cancer est associée à un risque accru de RI chez les survivants de la LAL et du LNH, comme indiqué dans les études [170-173]. Une étude menée auprès de 1044 survivants a comparé le risque de diabète avec une cohorte contrôle. Le groupe contrôle était composé d'enfants appariés selon l'âge, le sexe et l'ethnicité et a été recruté parmi les pairs et les membres de la famille des survivants inclus dans l'étude. L'étude a démontré qu'après ajustement pour l'IMC, les survivants avaient un risque de 33% plus élevé de prédiabète et deux fois plus élevé de diabète de type 2 qu'un groupe contrôle [174]. Au sein de la cohorte PETALE, 17% des survivants de la LAL pédiatrique présentaient une RI [7].

En somme, le risque plus élevé de complications cardiométaboliques chez les survivants d'un cancer pédiatrique peut les prédisposer, d'une part, à un événement cardiovasculaire et, d'autre part, au développement d'un syndrome métabolique. Les mécanismes impliqués dans le développement des complications sont nombreux et comprennent autant les traitements contre le cancer, l'état inflammatoire causé par le cancer que les habitudes de vie pendant et après les traitements.

### **1.3.2 Mécanismes impliqués dans le développement des complications cardiométaboliques**

#### 1.3.2.1 Traitements contre le cancer

La chimiothérapie et la radiothérapie sont des traitements agressifs et dommageables pour l'organisme. Ils font partie des mécanismes impliqués dans le développement des complications cardiométaboliques à court et à long terme.

#### Radiothérapie

D'abord, les dommages induits aux cellules B du pancréas, responsables de la libération de l'insuline dans l'organisme et du maintien de la glycémie, ont été reliés à un risque augmenté de diabète [168, 175, 176]. Des études ont d'ailleurs exposé que les survivants ayant été soumis à des radiations avaient un risque augmenté de diabète [168, 169]. Dans un même ordre d'idée, l'exposition à des radiations au niveau crânien, un traitement fréquent chez les patients atteints de LAL, peut conduire à une déficience en hormone de croissance [177] qui est impliquée non seulement dans la stimulation de la croissance, mais également dans la stimulation de la synthèse protéique et de la lipolyse. L'hormone de croissance agit aussi à titre d'activateur de la production de *l'Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) par le foie, un facteur permettant de stimuler la réabsorption du glucose par les tissus périphériques. Un déficit en hormone de croissance conduit donc à une augmentation de la masse grasse, contribuant donc au développement de l'obésité, elle-même associée à la RI et aux dyslipidémies [178].

En parallèle, un autre mécanisme qui peut relier les traitements de radiothérapie crânienne au développement de l'obésité est la diminution de la dépense énergétique qui, dans le cas d'une

atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, peut engendrer une déficience en hormone de croissance et en hormone thyroïdienne [179, 180]. Ces traitements peuvent également affecter la région hypothalamo-hypophysaire et ainsi dérégler certaines hormones impliquées dans la régulation de l'appétit. En effet, des niveaux augmentés de leptine et diminués de ghréline, observés chez certains patients, ont été associés à davantage de graisse corporelle, à la présence d'obésité et de syndrome métabolique [181].

D'autres mécanismes expliquant l'association entre l'obésité et l'exposition à la radiothérapie chez les survivants de LAL comportent le développement d'une résistance à la leptine [182] et de ses niveaux sanguins [183, 184]. Le dérèglement de cette protéine centrale pour le contrôle de l'équilibre énergétique peut contribuer à expliquer le risque augmenté d'obésité. D'ailleurs, l'exposition à la radiothérapie crânienne dans la cohorte PETALE était associée à un risque accru de dyslipidémie, en particulier de présenter des niveaux élevés de LDL-C [7]. L'exposition à ce traitement a aussi été associée à un risque supérieur de syndrome métabolique (25%) en comparaison aux survivants n'ayant pas reçu ce traitement (7%) [132].

### Chimiothérapie

Certains agents chimiothérapeutiques utilisés pour traiter le cancer pédiatrique, comme les anthracyclines, sont reconnus comme étant cardiotoxiques et contribuent à augmenter le risque de maladies cardiovasculaires à long terme chez les survivants [185, 186]. L'exposition à ces molécules peut aussi affecter la sensibilité à l'insuline et aurait un impact direct sur l'homéostasie glycémique [187, 188].

Les agents chimiothérapeutiques incluant, entre autres, les anthracyclines, les agents alkylants ou encore les antimétabolites, peuvent également mener au dysfonctionnement du tissu adipeux [187], contribuant à la modification de la composition corporelle [187, 189] et à la RI [187, 188]. Ils peuvent aussi induire une déficience en hormone gonadique et contribuer au développement d'obésité et d'une RI [190].

Également utilisés dans le cadre des traitements de chimiothérapie, les corticostéroïdes à fortes doses peuvent entraîner une prise de poids. En effet, il a été documenté que le risque d'obésité

est six fois plus élevé chez les enfants ayant été exposés à de hautes doses de corticostéroïdes par rapport à ceux ayant reçu le niveau le plus faible [152].

En conclusion, les traitements contre le cancer contribuent à augmenter le risque de diabète, de dyslipidémie, d'HTA, d'obésité et donc, de complications cardiométaboliques [8, 72, 169, 191, 192].

#### 1.3.2.2 Inflammation

L'inflammation fait partie des mécanismes contributifs à l'apparition et au développement de complications cardiométaboliques tels que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'obésité [193]. De plus, l'activation de la signalisation inflammatoire favorise le développement de l'athérosclérose [187, 194]. Cet état inflammatoire, observé chez les enfants atteints d'un cancer, est causé, d'une part, par le cancer en soi et, d'autre part, par l'impact des traitements.

Le cancer en soi amène, dès le diagnostic, des taux sanguins de cytokines inflammatoires augmentés chez les enfants [195]. Cet état inflammatoire peut persister au cours des traitements pour plusieurs raisons, incluant les infections et les mucosites [196].

Les traitements antinéoplasiques, quant à eux, contribuent également à l'inflammation chez les enfants atteints d'un cancer. D'abord, les agents chimiothérapeutiques peuvent causer une augmentation des adipokines pro-inflammatoires [177, 197, 198]. Les traitements peuvent également induire une dysfonction des adipocytes et, ainsi, une diminution de la sécrétion d'adiponectine [187]. Cela dit, des taux abaissés d'adiponectine sont associés à une inflammation systémique, mais également à l'obésité, au diabète de type 2 et à l'HTA [199, 200].

Le dysfonctionnement des adipocytes causé par les traitements contre le cancer et associé à l'inflammation systémique peut persister chez les survivants. Ainsi, tel qu'expliqué ci-dessus, le fait que cet état inflammatoire persiste dans le temps contribue au développement de diverses complications cardiométaboliques même chez les survivants qui ont complété leurs traitements [187, 194].



### 1.3.2.3 Alimentation

L'alimentation joue un rôle central non seulement dans le développement des complications cardiométaboliques, mais également dans leur prévention. Pour étudier les apports nutritionnels, différents outils de collecte de données existent, soit les rappels de 24 heures, les journaux alimentaires ou les questionnaires de fréquence alimentaire. L'évaluation de l'alimentation permet, entre autres, d'étudier l'association entre certains nutriments et les problèmes de santé afin d'en ressortir, s'il y a lieu, des relations [201]. L'étude de la qualité alimentaire chez les enfants est d'autant plus importante étant donné que les habitudes alimentaires acquises durant l'enfance perdurent [202, 203].

#### Recommandations

Une alimentation saine, au Canada, autant pour les adultes que pour les enfants, est décrite comme incluant des fruits, légumes, légumineuses, noix et grains entiers [204]. La diète méditerranéenne est caractérisée par sa richesse en fibres, en antioxydants, en lipides insaturés provenant, entre autres, d'huile d'olive et de poissons ainsi que par son apport limité en gras saturés, cholestérol et gras trans. Elle a été associée à un risque diminué d'avoir un IMC et un tour de taille élevés selon une étude menée chez 117 survivants adultes de la LAL pédiatrique [205]. Les recommandations émises par l'American Cancer Society destinées aux survivants, préconisent une alimentation riche en légumes, fruits et grains entiers.

Le rôle de la nutrition dans la prévention des complications cardiométaboliques est bien connu. Une alimentation non équilibrée est un facteur de risque non négligeable, mais qui reste modifiable, pour les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, le syndrome métabolique et l'ostéoporose [206, 207]. Dans le but de prévenir les maladies non transmissibles, l'OMS recommande aux adultes de limiter les apports en lipides totaux à 30% [208-210], en gras saturés et en sucres ajoutés à 10% [210, 211] et d'éviter, autant que possible, les gras trans [212]. Concernant la prévention de l'HTA, la consommation de sodium devrait être limitée à 2 g par jour [213].

#### État de l'alimentation des survivants du cancer pédiatrique

Des études ont démontré que les survivants de cancer pédiatrique adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles qui visent à réduire le risque d'obésité et de maladies cardiovasculaires [214, 215], et présentent également un mode de vie relativement sédentaire [215-217].

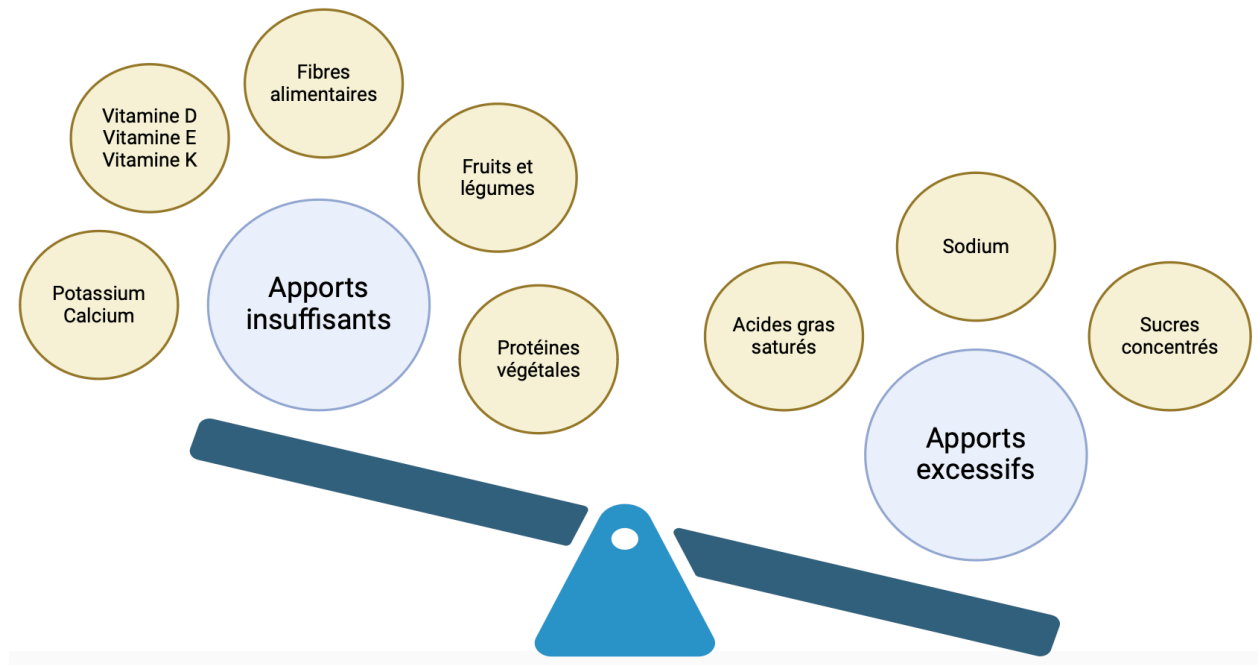


Figure 4. – Apports nutritionnels des survivants d'un cancer pédiatrique

Entre autres, tel que représenté dans la Figure 4, il a été rapporté que les survivants ne consomment pas assez de fruits et légumes [131, 215, 218], de produits laitiers [131, 218], de grains entiers [131, 219], de calcium [112, 117, 181, 220] et de vitamine D [219]. D'autre part, ils consomment trop de sodium [117], de sucres concentrés et de viande [215]. Les protéines végétales, quant à elles, sont faiblement consommées chez les survivants tandis que les apports en acides gras saturés sont suroptimaux [218]. Ces recherches comparent les données des survivants pédiatriques avec les recommandations nutritionnelles à l'exception de deux d'entre elles qui ont inclus un groupe contrôle. Ainsi, dans ces deux études, les données alimentaires des survivants étaient comparées à celles d'un groupe contrôle, pairé pour l'âge et le sexe [112, 131]. Une étude a évalué, chez 22 survivants de la LAL et du lymphome pédiatriques, les préférences

alimentaires, sur une période d'un an, en utilisant le Food Craving Inventory. Le Food Craving Inventory est une mesure d'auto-évaluation de 28 questions portant sur des envies alimentaires spécifiques. Les auteurs ont démontré que les survivants sont davantage attirés par les aliments de type restauration rapide [221], ce qui concorde avec les préférences acquises pendant les traitements. Ces habitudes alimentaires peuvent, bien évidemment, contribuer au développement de l'obésité et donc, des complications cardiométaboliques.

Dans une étude portant sur 74 survivants de divers diagnostics incluant, entre autres, les leucémies, lymphomes et sarcomes, près de la moitié (48 %) ont rapporté un apport calorique provenant des lipides dépassant la limite des apports nutritionnels de référence [222]. Dans cette étude, les participants présentaient également des apports trop faibles en plusieurs vitamines (A, D, B6, B12, E) [117] et en folate [117, 181] qui peuvent s'expliquer, entre autres, par la consommation sous-optimale de fruits et légumes. Outre le calcium, les apports en certains minéraux ont aussi été rapportés insuffisants dont le fer [117, 181], l'iode, le magnésium [112, 117], le cuivre, le sélénium et le potassium [117].

Ces habitudes alimentaires peuvent s'expliquer par le maintien de certains effets secondaires des traitements comme la dysfonction sensorielle gustative et olfactive qui a été observée chez certains survivants [223]. Le fait que certaines préférences, surtout pour les aliments de type restauration rapide, persistent après la fin des traitements est également contributif à la faible qualité de l'alimentation observée chez les survivants d'un cancer pédiatrique [221].

Les habitudes de vie se développant durant l'enfance, il est d'autant plus important d'agir de manière précoce suite au diagnostic de cancer afin d'améliorer la santé des survivants à moyen et long terme.

#### 1.3.2.4 Activité physique

##### Recommandations

Les recommandations canadiennes en matière d'activité physique pour les enfants et adolescents prônent 60 minutes d'activité d'intensité modérée par jour, tous les jours [224]. Des cibles

spécifiques pour les survivants d'un cancer ont également été établies par l'American Cancer Society et visent 150 minutes d'activité par semaine [225].

En effet, la pratique régulière d'activité physique chez les enfants atteints d'un cancer détient de nombreux avantages, autant physiquement que psychologiquement [226]. Parmi ceux-ci, les études notent, entre autres, une réduction du risque de mortalité [226], une amélioration du métabolisme basal [227], un soulagement des effets secondaires reliés aux traitements [89, 91, 228], une réduction de l'anxiété et des symptômes dépressifs [229] ainsi que des effets positifs sur les systèmes musculosquelettiques et cardiovasculaires [230].

#### État du niveau d'activité physique chez les survivants du cancer pédiatrique

Les survivants d'un cancer pédiatrique sont également moins actifs physiquement lorsque comparés à des jeunes adultes du même âge, mais sans historique de cancer ou de toute autre maladie grave [231, 232]. En effet, seulement la moitié des survivants de cancer pédiatrique répondent aux recommandations en matière d'activité physique et le tiers d'entre eux consacrent trop de temps aux écrans électroniques [233]. Selon la cohorte américaine Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), 42 à 72% des survivants rapportaient de faibles niveaux d'activité physique [234-236].

Durant les traitements, les patients évitent aussi souvent l'activité physique en raison de l'inquiétude face à la perte de poids, aux blessures ou encore à la perte de masse musculaire. Cette inactivité physique, qui fait partie des habitudes de vie pouvant persister après la fin des traitements, est un facteur directement contributif au développement de l'obésité [87, 237].

En somme, l'adoption de saines habitudes de vie, comme s'alimenter de façon équilibrée et être actif, est une piste d'action à privilégier pour minimiser les risques de complications cardiométaboliques [131].

### **1.3.3 Autres complications retrouvées chez les survivants**

Outre les complications cardiométaboliques, plusieurs autres types d'effets secondaires à long terme affectant d'autres systèmes peuvent se présenter.

#### Complications neurocognitives

Les complications neurocognitives sont fréquemment documentées chez les survivants d'un cancer pédiatrique. Parmi celles-ci se trouve un ralentissement de la vitesse de traitements de l'information, une diminution de la vitesse psychomotrice, une inattention, des troubles de la mémoire et des déficits d'aptitudes verbales et visio-spatiales [123, 238]. La radiothérapie au niveau crânien est un facteur de risque connu du dysfonctionnement cognitif chez les survivants [123, 238, 239]. La chimiothérapie peut également causer des pertes cognitives dont un déficit d'attention, de mémoire, de la fonction exécutive et de la motricité fine et complexe [123, 240-242].

Une étude a montré un impact de la radiothérapie crânienne sur la toxicité neuropsychologique avec un ralentissement du traitement de l'information et une flexibilité réduite chez les personnes ayant été traitées avec radiothérapie pendant l'enfance [243]. Un déclin global dans les aptitudes intellectuelles [244], les performances académiques [245], la mémoire et l'apprentissage [246], les fonctions exécutives [247] et la psychomotricité [248] sont les principaux effets documentés dans la littérature.

#### Complications musculosquelettiques

Les traitements contre le cancer peuvent aussi affecter le système musculosquelettique soit, plus particulièrement, les os. Parmi les complications musculosquelettiques, une plus fréquemment rapportée est l'ostéonécrose qui se définit comme étant la mort d'un segment de l'os causée par un déficit d'apport sanguin [249]. L'ostéoporose, quant à elle, se caractérise par une détérioration du tissu osseux, engendrant des os très minces et fragiles [250]. Les survivants présentent un risque élevé d'avoir une densité minérale osseuse faible [251, 252], mais également de développer de l'ostéonécrose [253, 254] ainsi que de l'ostéoporose [255]. Parmi les facteurs de risque se trouve le fait d'être adolescent lors de l'exposition aux traitements, d'être de sexe féminin, la carence en œstrogènes, l'irradiation crânienne ainsi que l'utilisation de corticothérapie comme traitement antinéoplasique [239].

Le métabolisme osseux étant affecté par les traitements contre le cancer, les impacts peuvent également se transposer au niveau de la croissance. De plus, des apports insuffisants en calcium

et vitamine D, comme ayant été rapportés chez une large proportion des survivants du cancer pédiatrique, contribuent à exacerber le risque de complications au niveau des os [218].

Il existe plusieurs types de complications à long terme auxquelles les survivants d'un cancer pédiatrique peuvent être confrontés et qui contribueront à brimer leur qualité de vie à long terme. Afin de les prévenir, il est important de mettre en place des interventions autant pendant qu'après la fin des traitements.

## **1.4 Études sur les habitudes de vie pendant et après les traitements contre le cancer pédiatrique**

L'enfance et l'adolescence sont caractérisées par des périodes de croissance dans lesquelles les besoins nutritionnels sont considérablement accrus. Un statut nutritionnel inadéquat durant ces phases peut avoir des répercussions négatives sur le développement, la puberté et la formation d'une composition corporelle normale [256]. De plus, le risque accru de complications à long terme est exacerbé par l'adoption de mauvaises habitudes de vie pendant et après la fin des traitements. Ainsi, une prise en charge précoce est essentielle pour améliorer la santé à court et à long terme.

### **1.4.1 Interventions pendant les traitements contre le cancer**

Une des premières études interventionnelles ciblant les habitudes de vie chez les enfants atteints d'un cancer et leurs parents a été conduite en 2009 chez des patients atteints de LAL durant la phase de maintenance. Six enfants âgés de 4 à 10 ans, incluant 3 filles et 3 garçons, ont suivi un programme d'une durée de 12 mois, à faire à la maison, basé sur la nutrition et l'activité physique. Des évaluations étaient faites au début de l'intervention, et après 6 et 12 mois. Les résultats ont montré une augmentation du nombre de pas et de minutes d'activité physique quotidienne chez le groupe ayant eu l'intervention, lorsque comparé aux enfants du groupe contrôle [257]. Cette étude a également permis de démontrer la faisabilité d'une telle intervention.

Les prochaines études présentées constituent les interventions récentes, soit des 10 dernières années, déployées chez les enfants pendant leurs traitements contre le cancer et qui incluaient un volet nutritionnel. Une autre étude conduite aux États-Unis et publiée en 2019 a consisté en

une intervention en ligne et par téléphone, avec un coach de vie, qui visait à offrir 12 sessions hebdomadaires autoguidées ayant pour objectifs d'améliorer les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique et à encourager une parentalité positive [258]. Ce programme, nommé HEAL, était basé sur le programme 4-Health [259] visant la prévention de l'obésité chez les enfants. L'intervention avait 3 principaux axes de changement, soit les pratiques parentales positives, l'alimentation saine ainsi que l'activité physique. Le but était donc de favoriser la transition vers une alimentation saine et un mode de vie actif en modifiant positivement l'environnement familial. Un total de 15 enfants de 6,1 à 2,0 ans atteints de LAL, en phase de maintenance, et 1 parent ont participé à l'étude [258]. Parmi ceux-ci, 73,3% étaient des garçons et 60% étaient caucasiens et non hispaniques. Concernant les 13 d'entre eux qui ont complété l'intervention, l'étude rapporte une augmentation statistiquement significative de la consommation de lait et de la proportion de calories provenant des protéines entre le début et la fin de l'intervention. Aucune différence n'a toutefois été trouvée quant aux mesures anthropométriques et au niveau d'activité physique [258].

Impliquant plusieurs professionnels, dont des psychologues, ergothérapeutes et nutritionnistes, un programme visant à améliorer les habitudes de vie d'enfants atteints de LAL pendant la phase de maintenance a été développé en 2013 en Ontario au Canada. Le programme consistait en 7 séances individuelles dans lesquelles, à tour de rôle, les différents professionnels étaient impliqués. Un total de 13 enfants âgés de 3,9 à 8,5 ans et leurs parents ont participé à l'intervention. Afin de mesurer l'impact de l'intervention, des données ont été récoltées au début et à la fin de celle-ci. Des 13 familles ayant accepté de participer, 12 ont été incluses dans les analyses. Ce programme a permis aux participants, par rapport au début du programme, d'augmenter leur participation à des activités physiques, comprendre les recommandations en matière de nutrition et bénéficier d'un accompagnement psychologique [260]. En effet, le pourcentage de temps actif a augmenté de façon statistiquement significative entre le début et la fin de l'intervention. La composante psychosociale a été appréciée par les parents et perçue comme complétant bien les volets nutrition et activité physique pour faire face aux différents défis des traitements. Le taux de présence aux rendez-vous avec le psychologue a d'ailleurs été de 96%. L'objectif de l'intervention nutritionnelle était d'enseigner les recommandations

nutritionnelles en contexte de cancer et d'outiller les familles sur les modifications de l'alimentation durant les traitements afin que ceux-ci puissent améliorer la qualité de leur alimentation. Aucun changement du point de vue nutritionnel n'a été trouvé, mais l'intervention s'est avérée faisable et appréciée des familles [260].

Une intervention randomisée contrôlée a été développée, en 2016, à l'hôpital MD Anderson Children's Cancer Hospital, au Texas [261]. Elle s'adressait aux enfants traités pour une LAL en phase de maintenance. Les enfants respectant les critères d'inclusion ont été, une fois recrutés, randomisés de manière aléatoire (1:1) dans le groupe intervention ou le groupe contrôle, avec stratification selon le sexe et par tranche d'âges (7-12 vs 13-18 ans). Les 22 participants étaient âgés entre 7 à 18 ans et le groupe intervention comprenait 12 enfants. La majorité, soit 59% d'entre eux, était hispanique. Le groupe intervention comprenait 75% de garçons comparativement à 50% chez le groupe contrôle. Tous les participants étaient accompagnés de leurs parents. L'intervention nutritionnelle consistait en une rencontre individuelle avec une nutritionniste chaque mois durant 1 an. La nutrition peut prévenir ou retarder l'apparition de maladies chroniques associées à l'obésité. L'objectif de l'intervention nutritionnelle était donc d'améliorer la qualité de l'alimentation des enfants en les accompagnant et en les outillant afin, d'ultimement, réduire la prise de poids chez les survivants. L'anthropométrie (IMC et TT), les apports alimentaires (rappel de 24 h et journal alimentaire) et le stress oxydatif (peroxyde intracellulaire, superoxyde intracellulaire, glutathion cellulaire) étaient mesurés au début, après 6 mois et après la fin de l'intervention [261]. Le groupe ayant reçu l'intervention rapportait des apports caloriques 25% moins élevés après 1 an, lorsque comparé avec les valeurs de départ (1663 kcal vs 1233 kcal,  $p=0,0315$ ) [261].

En 2020, une initiative multicentrique a été menée aux États-Unis auprès de 28 participants âgés de 5 à 21 ans traités pour une LAL. Les participants ont été recrutés dans quatre hôpitaux pour enfants situés à Philadelphie, Washington, Buffalo et New York [262]. L'objectif de l'étude était de développer une intervention nutritionnelle sur une période de 6 mois durant lesquels les participants devaient suivre une diète faible en glucides, préalablement enseignée par une nutritionniste. Durant les trois premiers mois, un suivi était fait chaque semaine (phase d'intervention) puis, à chaque mois pour les trois derniers mois (phase de maintenance).



L'initiative a été mise en place précocement soit dès le début de la phase d'induction des traitements [262]. Afin d'évaluer l'impact de l'intervention, des données alimentaires ainsi que des mesures anthropométriques telles que le poids, la taille et l'IMC ont été recueillies lors des évaluations soit au moment du diagnostic, à la fin de la phase d'induction, et après six mois de suivi de l'intervention. Pour le suivi des données alimentaires, deux rappels de 24h étaient demandés sept jours avant chaque évaluation. Parmi les 23 participants ayant complété l'intervention, 52,2% étaient des garçons et 52,2% étaient caucasiens. Les résultats, basés sur les données de 23 participants, ont démontré, en comparant les données à la fin de l'intervention avec celles du début, une réduction de la consommation de sucres (55g vs 48g,  $p=0,003$ ) ainsi qu'une augmentation de la consommation de légumes et de protéines [262]. Ces différences se sont avérées encore plus marquées lorsque les données du départ étaient comparées avec celles à la fin de la phase d'intervention. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée concernant les mesures anthropométriques [262].

Parmi les interventions déployées pendant les traitements contre le cancer, la majorité a été effectuée durant la phase de maintenance et dans des cohortes de petites tailles (4 à 33 participants). Une seule étude a été amorcée au début de la phase d'induction [262]. De plus, la majorité des études ciblaient seulement les patients atteints de LAL alors que tous les enfants atteints d'un cancer sont à risque de développer de mauvaises habitudes de vie durant les traitements. Les impacts notés de ces interventions sont intéressants, mais restent modestes. Chose certaine, la mise en place de tels programmes est faisable et généralement appréciée des familles.

#### 1.4.1.1 Projet VIE

Le présent mémoire s'inscrit dans la lignée du projet VIE. Or, plusieurs articles ont déjà été publiés en lien avec des interventions faites dans le cadre de ce projet. Parmi eux, l'évaluation de la faisabilité d'ateliers d'éducation culinaire et nutritionnelle en oncologie pédiatrique ayant pour but d'adresser les enjeux rencontrés pendant les traitements et l'encouragement de bonnes habitudes alimentaires [110]. Les thématiques abordées dans le cadre de six ateliers portaient sur l'enrichissement des mets, le goût et l'impact des traitements contre le cancer, l'alimentation et les effets secondaires digestifs des traitements, la diète méditerranéenne, la planification de

repas rapides et économiques ainsi que le support nutritionnel [110]. Le processus de développement du contenu des ateliers avait été publié précédemment [263]. Le taux de participation aux ateliers s'est avéré faible en lien avec certaines barrières comme les contraintes médicales des enfants et les enjeux logistiques incluant le manque de temps et les autres obligations familiales. Cela dit, 92% des parents ont nommé avoir un grand intérêt pour le contenu [110]. C'est ainsi que le contenu de ces ateliers a été adapté pour en faire des capsules vidéo mises en ligne, en français et en anglais, à la disposition des parents et des familles.

Un autre article, publié par Napartuk et al. [264], porte sur l'évolution de la qualité de la diète lors de l'intervention VIE. Cette analyse était basée principalement sur deux scores de qualité nutritionnelle. D'abord, le Healthy Eating Indicator (HEI) consiste en un score de neuf points basé sur les recommandations nutritionnelles de l'OMS pour la prévention des maladies chroniques [265]. Ce score a été élaboré pour permettre une comparaison parmi des diètes provenant de différentes cultures à travers le monde. Les composantes évaluées sont la quantité de fruits et légumes, gras totaux, gras saturés, acides gras polyinsaturés, sucres libres, fibres alimentaires, potassium, sodium et gras trans. Selon le score atteint, la qualité de l'alimentation est catégorisée selon le niveau d'adhésion aux recommandations nutritionnelles de l'OMS : basse, modérée ou haute. Ensuite, le Diet Quality Indicator (DQI) est un score sur 100 points et se base sur 4 principaux aspects, soit la variété (diversité de sources de protéines et présence de 5 groupes alimentaires), l'adéquation (respect des recommandations concernant les légumes, fruits, produits céréaliers, fibres, protéines, fer, calcium et vitamine C), la modération (nutriments associés aux maladies chroniques soit gras total, gras saturés, cholestérol, sodium, aliments ayant peu de valeurs nutritives) et l'équilibre global (proportion de chaque macronutriment et ratio lipides occupés par les insaturés) [266]. Dans ladite étude, les auteurs ont trouvé une amélioration statistiquement significative du DQI entre l'évaluation initiale et celle faite après un an de participation à l'intervention ( $5.22 \pm 9.95$ ,  $p=0.003$ ). Une amélioration significative a également été observée pour le HEI entre l'évaluation initiale et celle faite après un an de participation à l'intervention, mais chez les filles seulement. Dans un même ordre d'idée, trois fois plus de participants avaient une adhérence au HEI modérée ou haute (versus basse) après 1 an d'intervention, lorsque comparé aux données initiales (13,89% vs 39%,  $p=0.012$ ). Du point de vue

anthropométrique, une augmentation non souhaitée des z-scores pour le poids et l'IMC a été observée entre l'évaluation initiale et celle faite après 1 an d'intervention. Une augmentation moyenne souhaitable des niveaux de HDL-C ( $0.27 \pm 0.37$  mmol/L,  $p=0.002$ ) et de vitamine D ( $14.5 \pm 28.1$  mmol/L,  $p=0.03$ ) a été observée en comparant les données initiales avec celles obtenues après un an [264].

### **1.4.2 Interventions après la fin des traitements contre le cancer**

Les études présentées sont celles qui incluaient une intervention nutritionnelle et qui ont été déployées après la fin des traitements contre le cancer. En 2011, aux États-Unis, le programme d'interventions appelé SHARE (Survivor Health and Resilience Education) a été développé. Il avait comme objectif principal d'améliorer la santé osseuse chez les survivants. Pour participer, ceux-ci devaient avoir terminé leurs traitements depuis au moins un an. Ainsi, 75 adolescents, âgés de 11 à 21 ans, ont été randomisés en deux groupes afin de mesurer l'impact du programme [267]. Contrairement aux autres études qui présentent généralement un suivi échelonné sur plusieurs semaines, le programme SHARE visait à tester l'efficacité d'une seule rencontre, d'une demi-journée, dans laquelle les patients recevaient un enseignement sur les saines habitudes de vie visant la prévention des complications à long terme. Afin de mesurer l'impact de l'intervention, les participants de l'étude ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle, soit des survivants qui n'avaient pas suivi l'intervention. Parmi les 38 participants du groupe intervention, les auteurs ont rapporté une augmentation de la consommation de produits laitiers et de la prise d'un supplément de calcium un mois après la fin de l'intervention [267].

L'étude Fit4Life consistait en un essai randomisé ayant pour but d'évaluer l'impact d'une intervention qui vise le bon contrôle du poids et personnalisée pour les survivants de la LAL. Un total de 38 survivants de la LAL ont participé à l'étude et étaient âgés de 10 à 16 ans. Ceux-ci provenaient de trois centres d'oncologie pédiatrique en Californie et au Texas et plus de la moitié d'entre eux ( $n=23$ ) étaient des filles [268]. Les participants ont reçu, pendant quatre mois, des messages par Internet, téléphone et messagerie texte, visant à les outiller quant à l'adoption de meilleures habitudes de vie, délivrés par un coach en santé [268]. Les objectifs nutritionnels comprenaient la réduction des calories, le contrôle des portions, le choix d'aliments/boissons à

faible teneur en calories plutôt que d'aliments riches en calories et le choix d'aliments sains lors des repas au restaurant. Les objectifs d'activité physique comprenaient la pratique d'au moins une heure d'activité physique modérée à vigoureuse par jour et un objectif de 15 000 pas quotidiens. Ainsi, pendant les quatre mois de l'intervention, chaque semaine, les participants ont reçu, par l'intermédiaire d'un programme Internet, des informations sur la gestion du poids et des conseils pour prévenir certains problèmes propres aux survivants du cancer comme la fatigue et le risque accru de fracture. Les participants étaient évalués au début d'intervention et à la fin de celle-ci afin de mesurer son impact. Les patients contrôles, quant à eux, avaient reçu une fois par mois des recommandations générales, non spécifiques aux survivants d'un cancer, portant sur la nutrition et l'activité physique. Chez les participants de 14 ans et plus, lorsque comparés au groupe contrôle, un gain pondéral moins important et une augmentation du niveau d'activité physique ont été trouvés dans le groupe intervention [268]. Aucune différence n'a été notée concernant le profil lipidique, le glucose, l'HbA1c et la pression artérielle [268]. Ainsi, l'étude démontre l'efficacité d'une intervention adaptée et utilisant les technologies, sur le poids et les habitudes de vie chez les enfants ayant survécu à la LAL.

Une intervention s'adressant aux parents a été élaborée aux États-Unis et consistait en une intervention de six sessions en ligne portant sur les habitudes de vie souhaitables chez un enfant survivant du cancer en abordant, entre autres, la nutrition et l'activité physique [269]. Cette intervention randomisée contrôlée, nommée NOURISH-T, a été conduite chez 18 parents dont les enfants étaient âgés, en moyenne, de 9,9 ans. Les familles recrutées étaient assignées aléatoirement au groupe intervention ou au groupe contrôle et ont complété une évaluation complète au début de l'intervention, à la fin de celle-ci et quatre mois après la fin des suivis. L'intervention consistait en six sessions téléphoniques avec le parent au cours desquelles l'alimentation et l'activité physique, après la fin des traitements, étaient abordées. En parallèle, les familles recevaient des ressources imprimées et en ligne. Les principaux résultats ont démontré une réduction de l'IMC chez les enfants survivants ainsi qu'une diminution de la consommation de boissons sucrées avec une moyenne de 2 boissons par semaine à la fin de l'intervention à 1 boisson par semaine lors du suivi 4 mois après la fin de celle-ci [269].

Ainsi, malgré la faible adhérence connue des survivants aux recommandations nutritionnelles [117, 131, 270], encore peu d'interventions ont adressé cet enjeu. Celles qui sont disponibles sont encourageantes, mais comportent plusieurs limites comme des durées variables et parfois limitées, allant d'une demi-journée à 1 an.

### **1.4.3 Intérêt d'une intervention précoce**

Tel qu'élaboré dans le présent ouvrage, il est clair que la nutrition fait partie intégrante de la prise en charge des enfants et des adolescents traités pour un cancer et que de s'attarder à leurs habitudes de vie pendant et après les traitements peut permettre d'améliorer leur santé à court et long terme. Toutefois, actuellement, très peu d'études ont été implantées précocement après le diagnostic, malgré que cela puisse constituer un avantage important dans la prise en charge des enfants atteints d'un cancer, et ce, en permettant d'améliorer leur santé à court et long terme. En effet, le fait d'intervenir de façon précoce permettrait, via le soutien des enfants et de leur famille, de prévenir l'adoption de mauvaises habitudes alimentaires à long terme [202, 271, 272].

Avec l'état de la littérature actuelle sur l'adhérence limitée des enfants aux recommandations nutritionnelles et d'activité physique durant les traitements contre le cancer, il est primordial de s'attarder aux habitudes de vie.

## Chapitre 2 — Problématique et objectifs

### 2.1 Problématique

La revue de littérature souligne les nombreux enjeux de santé auxquels peuvent être confrontés non seulement les enfants sous traitements contre un cancer, mais également les survivants. Même si, grâce aux avancées de la science, 80% des enfants atteints d'un cancer en guérissent [273], les effets secondaires reliés aux traitements sont nombreux et peuvent entraîner plusieurs complications à long terme. En effet, la santé cardiométabolique des enfants peut être négativement affectée après les traitements alors que plusieurs d'entre eux développeront une dyslipidémie, une intolérance au glucose, de l'HTA ou encore de l'obésité. Il apparaît que ces dérèglements peuvent perdurer à long terme. Pour améliorer la santé des enfants traités pour un cancer et des survivants, des stratégies préventives doivent être développées auprès de cette population fragilisée.

Toutes les études interventionnelles adressant les habitudes de vie, à l'exception d'une, ont été déployées pendant la phase de maintenance (soit tardivement après le début des traitements) et ont démontré une certaine amélioration de la qualité alimentaire [258, 261, 262], mais sans modifier les paramètres cardiométaboliques [117]. Les études portant sur les survivants rapportent des conclusions similaires [267-269]. Des auteurs s'entendent pour dire qu'une intervention entamée précocement, soit au début des traitements, pourrait entraîner davantage de bénéfices [274, 275]. Comme la prévalence d'obésité et de ses comorbidités est élevée chez les survivants, ces auteurs proposent qu'une intervention plus tôt, pendant les traitements, puisse permettre de prévenir ce gain de poids excessif observé chez une grande proportion d'enfants après la fin de leurs traitements. De surcroît, la littérature démontre que les enfants atteints d'un cancer adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles et d'activité physique visant à favoriser une meilleure santé cardiométabolique, et ce, autant pendant qu'après la fin des traitements [215, 276, 277]. Ceci dit, actuellement, peu d'interventions sont déployées pendant les traitements. En agissant plus tôt et en leur fournissant le support et les ressources nécessaires, les enfants pourraient davantage avoir tendance à respecter ces recommandations. Malgré ces constats et le rôle connu de la nutrition dans la gestion et la prévention des

complications cardiométaboliques, peu d'interventions ont, à ce jour, été déployées de manière précoce auprès d'enfants atteints d'un cancer.

Pour aborder ces problématiques, une étude monocentrique appelée VIE (Valorisation, Implication, Éducation) a été développée au CHUSJ.

## **2.2 Objectifs**

En lien avec cette problématique, les objectifs de ce mémoire sont :

- 1) d'évaluer la faisabilité d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique, entamée peu après le diagnostic, chez des enfants et leurs parents;
- 2) de mesurer l'impact de l'intervention nutritionnelle VIE sur l'alimentation et les paramètres cardiométaboliques des enfants 1,4 an après la fin de leurs traitements;

## Chapitre 3 — Méthodologie

### 3.1 Projet VIE

#### 3.1.1 Description du projet

Le projet VIE a été implanté au centre d'hémato-oncologie Charles-Bruneau du CHUSJ en 2017. Il s'agit d'un programme personnalisé et multidisciplinaire (nutrition, activité physique, psychologie) visant la promotion auprès des enfants et adolescents nouvellement diagnostiqués d'un cancer et de leur famille, de modes de vie sains : une alimentation équilibrée, un mode de vie actif et une bonne gestion du stress. Cette intervention, offerte en complémentarité des soins standards, avait comme objectif d'offrir un support et d'informer les enfants diagnostiqués avec un cancer et leurs parents sur les saines habitudes de vie afin de prévenir les complications de santé à court et à long terme. Le projet VIE visait également à évaluer l'impact d'une intervention précoce, portant sur les habitudes de vie, sur la santé globale des participants pendant et 1,4 an après la fin de leurs traitements. Pour ce faire, une cohorte de patients contrôles, ayant eu un diagnostic de cancer, mais n'ayant pas été exposée à l'intervention VIE, a également été recrutée. La description du projet a été détaillée dans des publications de notre groupe [278, 279]. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du CHUSJ (#2017-1413).

##### 3.1.1.1 Participants

###### Groupe intervention

Les critères d'inclusion pour participer à l'étude étaient les suivants : a) être âgé de 21 ans ou moins au diagnostic, b) être traité par chimiothérapie ou radiothérapie, c) être capable de consentir de façon éclairée (l'enfant, le parent ou le tuteur légal). L'accord de l'oncologue traitant était requis pour la participation des patients éligibles. Les patients étaient exclus s'ils n'étaient pas traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Les patients éligibles ont été recrutés entre la 4<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine après avoir reçu leur diagnostic. Ainsi, c'est un total de 62 patients qui ont été recrutés entre février 2018 et décembre 2019 pour participer au projet VIE.

###### Groupe contrôle



Selon les mêmes critères de recrutement, parallèlement, une cohorte de 80 patients contrôles qui avaient terminé leurs traitements sans avoir été exposés à l'intervention VIE, ont été recrutés entre juin 2017 et octobre 2019. La cohorte contrôle était semblable à la cohorte intervention en termes d'âge, de sexe et de diagnostic.

### 3.1.1.2 Description de l'intervention nutritionnelle

Le volet nutrition du programme VIE comprenait une intervention nutritionnelle personnalisée avec une des nutritionnistes de recherche, valorisant une alimentation de qualité et adaptée aux besoins des enfants en oncologie. L'intervention, intégrée à une entrevue motivationnelle, avait pour but d'encourager l'adoption d'une alimentation équilibrée constituée de fruits et légumes, de grains entiers, de bons gras et de suffisamment de protéines et comblant les besoins énergétiques de l'enfant. L'intervention visait également à améliorer la tolérance aux traitements, atténuer les effets secondaires et, ainsi, réduire les séquelles des traitements sur la santé à long terme. Des conseils nutritionnels individualisés étaient discutés à chaque visite selon les défis rencontrés par chaque famille.

La cohorte d'enfants recrutée pour le projet a été divisée entre deux nutritionnistes de recherche qui ont complété l'ensemble des évaluations et des suivis durant les traitements. Une troisième nutritionniste de recherche a ensuite été responsable de compléter les évaluations finales (après la fin des traitements). Dans le cadre du programme VIE, des capsules vidéo et du matériel éducatif en ligne ont été développés et ont été utilisés en tant que support pédagogique lorsque requis. L'évaluation initiale des participants impliquait la réalisation de mesures alimentaires, anthropométriques et d'analyses sanguines, en plus d'un plan de traitement nutritionnel personnalisé. Les suivis étaient ensuite prévus pendant les traitements, tous les 2 mois, pendant au moins 1 an, au cours desquels des données alimentaires et anthropométriques étaient collectées. Quarante-cinq participants ont complété la première année d'intervention et ont été soumis à une évaluation, semblable à l'évaluation initiale, pour évaluer l'impact de l'intervention un an après le début de celle-ci. Suite à la première année d'intervention, les patients qui le désiraient et qui étaient encore sous traitements avaient la possibilité de poursuivre les suivis avec la nutritionniste. Finalement, entre janvier 2021 et août 2022, ces 45 participants ont été soumis à une évaluation de fin de projet comprenant les données alimentaires,

anthropométriques et biochimiques, et ce, après la fin de leurs traitements contre le cancer. Les restrictions en lien avec la pandémie COVID-19 ont nécessité que certains suivis soient effectués par téléphone au lieu d'être faits, comme prévu, en présentiel. Ainsi, certaines données anthropométriques et biochimiques n'ont pas pu être collectées durant cette période.

Le volet nutrition de l'intervention VIE avait pour buts la promotion de comportements alimentaires sains afin d'assurer, non seulement une croissance et un développement normaux de l'enfant, mais également un maintien du poids pendant et après les traitements. De plus, la prise en charge précoce des patients visait à assurer le développement de bonnes habitudes de vie pendant les traitements pour, ultimement, améliorer la santé et prévenir les complications cardiométaboliques à long terme. Afin de maximiser les chances que ces habitudes soient maintenues après la fin des traitements, une approche basée sur la bienveillance et l'entrevue motivationnelle était pratiquée. Plus précisément, l'approche avec les enfants et leurs parents était basée sur l'écoute et le respect de leurs besoins. De plus, la catégorisation des aliments, les restrictions et la pression pour manger étaient évitées par les nutritionnistes [278]. À la fin de chaque rencontre, les patients et leur famille étaient invités à se fixer des objectifs nutritionnels réalistes qui visaient l'adoption de comportements sains tout en prenant en considération les défis liés aux effets secondaires des traitements.

### **3.1.2 Collecte de données**

#### 3.1.2.1 Données cliniques et sociodémographiques

##### Groupe intervention

Les données cliniques ont été collectées via la consultation du dossier médical et comprennent la pression artérielle systolique et diastolique, les médicaments, les consultations avec les différents professionnels de santé durant les traitements, l'état général ainsi que les symptômes gastro-intestinaux comme, entre autres, la constipation et la diarrhée, les nausées et vomissements ou encore les douleurs abdominales. L'exposition à la radiothérapie et la corticothérapie sont aussi des données qui ont été recensées. Ces données ont été colligées sur les formulaires d'évaluation et de suivis. Les données sociodémographiques incluaient celles des participants (âge au diagnostic et âge au recrutement) et des familles (état civil des parents, niveau d'éducation des

parents, revenu brut approximatif de la famille). Les données quant au temps écoulé depuis la fin des traitements, la durée des traitements ainsi que le type de cancer ont aussi été colligées.

#### Groupe contrôle

Les données cliniques collectées à partir des dossiers médicaux incluait la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que l'exposition à la radiothérapie et la corticothérapie. Les données sociodémographiques correspondaient aux informations sur les participants (âge au diagnostic et âge au recrutement), le type de cancer, le temps écoulé depuis la fin des traitements et la durée des traitements.

#### 3.1.2.2 Données alimentaires

##### Groupe intervention

Afin de procéder à l'analyse de l'alimentation, deux outils de mesure ont été utilisés, soit le journal alimentaire et le rappel de 24 heures. Par définition, le journal alimentaire vise à recueillir les renseignements sur tous les aliments, boissons et suppléments qui ont été consommés au cours de trois jours consécutifs en incluant au moins une journée de semaine et une journée de fin de semaine. Cet outil vise à évaluer l'alimentation du quotidien [280]. Le rappel de 24 heures, quant à lui, permet d'obtenir les mêmes renseignements, mais qui ont été consommés à partir de minuit la veille de l'entrevue [281]. Ces outils permettent d'estimer les grosseurs de portions d'aliments, de confirmer les recettes et de préciser certains éléments afin d'obtenir l'information la plus juste possible. En pédiatrie, l'autodéclaration est complexe et imparfaite [142], mais le relevé alimentaire rétrospectif des dernières 24 heures reste une méthode simple et réalisable avec les enfants afin d'évaluer la qualité et la composition de leur alimentation [282, 283]. Peu de données sont toutefois disponibles sur la méthode de collecte à privilégier.

Aux évaluations (initiale, après un an et finale), un rappel de 24 heures était effectué avec les enfants et les parents. Ceux-ci devaient également remplir, en complément, un journal alimentaire qu'ils acheminaient, une fois complété, à l'équipe de recherche. Dû au faible taux de retour des journaux alimentaires, seuls les rappels de 24 heures ont été utilisés afin d'analyser les apports alimentaires pour ce mémoire.

Une fois collectées, les données ont été saisies dans le logiciel Nutrific [284], élaboré à partir du Fichier canadien sur les éléments nutritifs 2015 [285] et développé par le Département des sciences de l'alimentation et de la nutrition de l'Université Laval. L'analyse permet d'obtenir la quantité quotidienne de macronutriments et de micronutriments consommés par le patient. Afin de prendre en compte l'augmentation anticipée des apports nutritionnels due à la croissance naturelle d'un enfant et les variations attendues dues à l'âge, les apports en macronutriments et micronutriments calculés ont été ajustés en divisant les valeurs par 1000 kcal.

#### Groupe contrôle

De manière similaire au groupe intervention, lors de leur évaluation, un rappel de 24 heures a été effectué avec les enfants et leurs parents. Un journal alimentaire devait également être acheminé à l'équipe de recherche une fois complété. Ces données ont été saisies dans le même logiciel (Nutrific) et les données extraites ont été analysées de la même façon que le groupe ayant participé au projet VIE.

#### 3.1.2.3 Données anthropométriques

##### Groupe intervention

À chaque rencontre (évaluations et suivis), des mesures anthropométriques ont été collectées afin d'évaluer l'évolution de la croissance et estimer la répartition de la masse grasseuse et musculaire. Ainsi, le poids et la taille étaient pris par l'infirmière du patient à l'aide d'une balance électronique et d'un stadiomètre au 0,1 kg et 0,1 cm près. L'IMC a ensuite été calculé en divisant le poids (kg) par la taille (m) au carré. Le tour de taille, au niveau de la crête iliaque, et la circonférence brachiale, sur le bras non dominant, ont été mesurés par la nutritionniste de recherche à l'aide d'un ruban à mesurer non extensible au 0,1 cm près. Finalement, les plis cutanés tricipital et sous-scapulaire ont été évalués à l'aide d'un adipomètre Harpenden, précis au 0,2 mm près, en faisant la moyenne de trois mesures [286].

Pour toutes les mesures anthropométriques collectées, le score z selon l'âge et le sexe a été calculé avec la version de l'outil Microsoft Office Excel (version 2020) développé par le *British Columbia Children's Hospital* et le *Canadian Pediatric Endocrine Group*, basé sur les courbes de croissance du Canada [287].

### Groupe contrôle

Les mêmes mesures anthropométriques ont été prises chez les patients contrôles lors de leur évaluation après la fin de leurs traitements. Le même outil a été utilisé pour le calcul des scores z.

#### 3.1.2.4 Données biochimiques

### Groupe intervention

Les données biochimiques ont été collectées aux évaluations (initiale, après 1 an d'intervention et finale) par une infirmière et analysées par le laboratoire central du CHUSJ. Afin de minimiser les procédures et la quantité de sang prélevé, les analyses sanguines requises étaient ajoutées à celles prévues par l'équipe clinique. Toutefois, trois tubes supplémentaires de 6 ml ont été prélevés pour la biobanque. Les analyses biochimiques comprenaient le glucose sanguin, l'HbA1c, la vitamine D (25 (OH)D) sérique, le profil lipidique (TG, CT, HDL-C, LDL-C) ainsi que la protéine C réactive (CRP). Pour des enjeux organisationnels et éthiques, les patients VIE n'étaient pas à jeun lors du prélèvement fait dans le cadre de l'évaluation finale. Les valeurs de référence utilisées ont été obtenues à partir des récentes recommandations de *l'American Academy of Pediatrics* [150].

### Groupe contrôle

Lors de leur visite, les participants du groupe contrôle avaient une prise de sang et étaient à jeun depuis au moins 12h. Les analyses biochimiques demandées étaient semblables dans les deux groupes. Les valeurs de référence ont été obtenues à partir de la même source.

#### 3.1.2.5 Données de faisabilité

L'évaluation de la faisabilité était basée sur plusieurs paramètres dont le taux de rétention (% participants retenus/participants recrutés) et le taux d'exclusion (% participants exclus/participants recrutés) calculés après 1 an d'intervention. Les raisons d'exclusion incluent une raison médicale, ceux ayant abandonné en cours d'étude et ceux ayant décidé de quitter l'étude. Le niveau d'engagement des participants a également été déterminé de façon subjective, après un an d'intervention, par la nutritionniste du projet VIE. Celui-ci a été basé sur la facilité à prendre des rendez-vous et l'intérêt global pour l'intervention (questions posées, intérêt pour les changements alimentaires). Il a été classé comme faible, modéré ou élevé. Le taux de

participation à l'intervention a été calculé pour chaque participant en fonction du nombre de visites de suivi effectuées sur les 6 visites planifiées. Pour chaque visite, le taux de réalisation des mesures a également été colligé. L'article apporte plusieurs précisions sur les échelles utilisées.

### **3.1.3 Analyse des données**

Les données finales, incluant les données sociodémographiques, alimentaires, anthropométriques et biochimiques, des enfants ayant bénéficié de l'intervention VIE durant leurs traitements ont été comparées avec celles du groupe contrôle. Pour ce faire, les différentes analyses statistiques, incluant des tests T de Student ou U de Mann-Whitney pour les variables continues et Chi carré ou Fisher pour les variables nominales, ont été effectuées.

Pour les données de faisabilité, les caractéristiques des participants (données sociodémographiques, diagnostic, statut nutritionnel) ont été comparées entre les participants retenus dans l'intervention et ceux qui en ont été exclus à l'aide de tests Chi carré ou Fisher (variables nominales) ou U de Mann-Whitney (variables continues). Les enfants ont également été séparés en fonction de leur niveau de participation. Les apports alimentaires et données sociodémographiques à l'évaluation initiale ont été comparés en utilisant les tests Chi carré, Fisher et Kruskal-Wallis. Les paramètres de faisabilité étudiés ont également été comparés entre ceux qui ont complété l'intervention avant la COVID-19 avec ceux qui ont été affectés par la pandémie en utilisant des tests Chi carré, Fisher et U de Mann-Whitney.

Tous les tests statistiques ont été faits en utilisant le logiciel SPSS et une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée statistiquement significative.

## Chapitre 4 — Résultats

### 4.1 Article 1 – Early nutritional intervention to promote healthy eating habits in pediatric oncology: a feasibility study

Véronique Bélanger, Josianne Delorme, Mélanie Napartuk, Isabelle Bouchard, Caroline Meloche, Daniel Curnier, Serge Sultan, Caroline Laverdière, Daniel Sinnett, Valérie Marcil.

Article publié dans la revue *Nutrients* en février 2022.

Cet article répond à l'objectif 1.

#### Contribution de l'étudiante

L'étudiante a participé de façon étroite à l'évaluation de la faisabilité de l'intervention nutritionnelle VIE. Plus précisément, elle a participé au choix des variables à utiliser dans le cadre d'une étude portant sur la faisabilité et les a présentées sous forme de tableau. Elle s'est chargée d'identifier les patients ayant complété la première année de l'intervention et s'est occupée de les séparer en différents groupes selon leur niveau de participation. Elle a ensuite procédé à l'entrée des données sociodémographiques, alimentaires et anthropométriques de ces 45 patients, à l'analyse statistique de ces données en fonction du nombre de suivis complétés par les participants et, finalement, à la construction de tableaux de résultats pour la présentation de ces données. Finalement, l'étudiante a participé à la rédaction du manuscrit soit, plus spécifiquement, à la première rédaction des sections portant sur la méthodologie et les résultats [278].

#### Référence

Bélanger V., Delorme J., Napartuk M., Bouchard I., Meloche C., Curnier D., Sultan S., Laverdière C., Sinnett D., Marcil V. 2022. Early Nutritional Intervention to Promote Healthy Eating Habits in Pediatric Oncology: A Feasibility Study. *Nutrients* 14.

DOI : 10.3390/nu14051024

## **Early Nutritional Intervention to Promote Healthy Eating Habits in Pediatric Oncology: A Feasibility Study**

Véronique Bélanger<sup>a,b</sup>, Josianne Delorme<sup>a,b</sup>, Mélanie Napartuk<sup>a,b</sup>, Isabelle Bouchard<sup>a</sup>, Caroline Meloche<sup>a</sup>, Daniel Curnier<sup>a,c</sup>, Serge Sultan<sup>a,d</sup>, Caroline Laverdière<sup>a,e</sup>, Daniel Sinnett<sup>a,e</sup>, Valérie Marcil<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> *Research Center of the Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Canada*

<sup>b</sup> *Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montreal, Montreal, Canada*

<sup>c</sup> *School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montreal, Canada*

<sup>d</sup> *Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada*

<sup>e</sup> *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada*

\*Corresponding author: Valérie Marcil

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine (room 4.17.006), Montréal, Québec, Canada H3T 1C5

Tel.: +1-514-345-4931 (3272)

Email: [valerie.marcil@umontreal.ca](mailto:valerie.marcil@umontreal.ca)



**Abstract:**

This study aims to describe the feasibility of a nutritional intervention that promotes healthy eating habits early after cancer pediatric diagnosis in patients and their parents. Participants were recruited 4 to 12 weeks after cancer diagnosis as part of the VIE study. The one-year nutritional intervention included an initial evaluation and 6 follow-up visits every 2 months with a registered dietician. The feasibility assessment included rates of retention, participation, attendance, completion of study measures, and participants' engagement. A preliminary evaluation of the intervention's impact on the participants' dietary intakes was conducted. A total of 62 participants were included in the study (51.6% male, mean age = 8.5 years, mean time since diagnosis = 13.2 weeks). The retention and attendance rates were 72.6% and 71.3%, respectively. Attendance to follow-up visits declined over time, from 83.9% to 48.9%. A majority of participants had high participation (50.8%) and high engagement (56.4%). Measures of body-mass-index or weight-for-length ratio and dietary 24-h recalls were the procedures with the highest completion rates. Participants with refractory disease or relapse were less likely to complete the intervention. Post-intervention, participants (n = 21) had a lower sodium intake compared to the initial evaluation. These results suggest that a nutritional intervention that involves patients and parents early after a pediatric cancer diagnosis is feasible.

**Keywords:** childhood cancer; feasibility study; nutritional intervention; acute treatment phase

## 1. Introduction

In Canada, cancer remains the leading cause of death from disease in children and adolescents despite an almost 85% survival after 5 years [1,2]. Yet, childhood cancer survivors (CCS) are at a high risk of suffering from chronic health problems even as young adults [3,4], including cardiometabolic (CM) complications [5–7]. It is therefore recommended that CM parameters be closely monitored in children and adolescents who have been treated for cancer. Thus, both the American Heart Association (AHA) and the Children’s Oncology Group recommend the screening of blood pressure, blood lipids, glucose metabolism parameters, and body weight at the end of cancer treatment and to monitor their evolution yearly [8,9]. Moreover, like the general population, better healthy eating habits in CCS have been associated with better body fat parameters and CM health [10–12]. Therapeutic interventions for CCS presenting CM complications such as high body mass index (BMI), high blood pressure, and high LDL-C include the promotion of healthy lifestyle habits [8]. However, adopting healthy lifestyle habits as an adult can sometimes be challenging, and implanting them at an early age is undeniably a good strategy.

Traditionally, nutritional and dietary intervention during cancer treatment in children and adolescents has been aimed at preventing or improving malnutrition [13,14]. The presence of malnutrition at diagnosis or during treatments has been associated with a lower tolerance to therapy, increased risk of infections, and worse out-comes [15–17]. The causes leading to poor nutritional status during pediatric cancer are multifactorial. Not only is cancer itself characterized as a state of metabolic stress that can lead to undernutrition, but treatments cause various pernicious digestive side effects such as dysgeusia, mucositis, nausea, vomiting, and diarrhea [13,14,18,19]. Dyslipidemia [20,21], glucose intolerance [22], high blood pressure [23], and an increase in BMI [18] are also acute side effects of cancer treatments. However, they have been poorly addressed by nutritional intervention during pediatric cancer therapy. A high BMI and obesity at diagnosis is another form of malnutrition associated with an increased risk of complications (i.e., wound infection and arterial thrombosis) [24] and, in acute lymphoblastic leukemia (ALL), of disease relapse [25].

Although obesity at diagnosis and increased BMI during treatment have been associated with CM complications in CCS [26,27], most of the nutritional interventions during pediatric cancer treatment have not considered the long-term impact of therapy. However, it has been proposed that patients should be educated about the importance of healthy eating and regular physical activity during cancer treatment [28–31]. The few lifestyle interventions for preventing long-term CM complications were developed solely for childhood ALL and implemented at the remission or maintenance phases [29,30,32,33]. Implementing such interventions early after cancer diagnosis brings challenges, given the significant medical, emotional, and financial difficulties encountered. Feasibility studies provide an opportunity to preliminarily assess the capacity to implement an intervention and its impact [34]. By documenting recruitment capacity, assessing intervention acceptability, and collecting study measures, these studies provide a flexible methodology that can be adapted during its course [34–36].

We propose that a nutritional intervention that begins shortly after diagnosis and involves patients and their parents is feasible. Here, we aim to describe the feasibility of a nutritional intervention promoting healthy eating habits early after cancer diagnosis and to investigate the relationships between feasibility data and participants' characteristics (socio-demographic, cancer-related, and dietary intakes at the initial visit). Our secondary objective is to preliminarily assess the impact of the intervention on participants' dietary intakes.

## **2. Materials and Methods**

### **2.1. Study Framework and Ethics**

This work is part of the VIE (Valorization, Implication, Education) multidisciplinary study that consists of nutritional, psychological, and physical activity interventions at CHU Sainte-Justine (CHUSJ) in Montreal, QC, Canada. The VIE program aims at supporting and educating children diagnosed with cancer and their parents about healthy lifestyle habits to prevent short- and long-term health complications. The design of the physical activity and psychosocial interventions have been described in detail elsewhere [37,38]. The study was approved by the Ethics Review Committee of CHU Sainte-Justine (#2017-1413) and was in accordance with the Declaration of Helsinki.

## **2.2. Participants**

Participants were recruited from February 2018 to December 2019. Inclusion criteria were: (1) being 21 years old or younger at diagnosis; (2) being treated with chemotherapy or radiotherapy; and (3) being able to give informed consent (by parents or legal guardians). The agreement of the attending oncologist was required for the participation of eligible patients. Patients were excluded if they were not being treated with chemotherapy and/or radiotherapy. Eligible participants were enrolled between the fourth and twelfth week after a cancer diagnosis. The physician had the right to withdraw participants from the study if their health condition no longer allowed them to participate.

## **2.3. Nutritional Intervention**

The nutritional intervention aimed at promoting healthy eating behaviors to ensure normal growth and development of the child, weight maintenance during and after treatment, and prevention of long-term health complications. Participants were followed for at least 1 year from the initial nutritional evaluation. Follow-up visits were planned every 2 months, for a total of 6 during the first year. Two registered dietitians (RD) delivered the intervention to their assigned patients. At each visit, they provided individualized nutritional counseling addressing the side effects of cancer treatments, and encouraging changes in eating behaviors, confidence, self-esteem, assertiveness, and self-acceptance. The proposed approach favored repeated exposure to healthy food without pressure to eat and ensuring an eating routine [39–41]. Dietary restrictions and food classifications that induce dichotomous thinking of “good” and “bad” foods were proscribed as these methods have proven to be harmful and counterproductive in children [39,42]. Dietary intake and anthropometric profile were also monitored at each visit, and the RD encouraged the participant and/or parents to set specific dietary goals based on their needs.

The initial nutritional evaluation aimed at establishing the participant’s nutritional history and assessing their dietary needs. For this purpose, information on treatment side effects, weight history, and eating habits was gathered. Dietary intakes were collected with a 24-h recall (24H-R) and a 3-day food record that was handed out to be filled at home. Weight, height, waist circumference (WC), mid-upper arm circumference (MUAC), triceps skinfold thickness (TSFT), and

subscapular skinfold thickness (SSFT) were measured. A blood test was planned to assess their nutritional status and cardiometabolic health (glucose, insulin, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, low density lipoprotein (LDL)-cholesterol, triglycerides, glycated hemoglobin, C-reactive protein, and vitamin D).

At follow-up visits, the RD assessed the participant's goal achievement and the need to adjust the nutritional objectives. Dietary intakes were collected with a 24H-R and a 3-day food record to be completed at home. Anthropometric measurements were repeated (weight, height, WC, MUAC, TSFT, and SSFT). After one year of nutritional intervention, the need for additional follow-up was discussed with the participant and/or parents and, if necessary, the frequency of appointments was set to their preference. Originally, meetings were planned to be delivered in person. However, between 15 March and 14 September 2020, meetings were conducted by phone due to the COVID-19 pandemic.

#### **2.4. Participants' Socio-Demographic and Cancer-Related Characteristics**

Socio-demographic and cancer-related characteristics at recruitment were extracted from medical charts and case report forms. Data collected included medical information (diagnosis and diagnosis date), socio-demographic data of participants (age at diagnosis and age at recruitment) and families (parents' marital status [married/common-law partners or separated/divorced/widower], parental education level [less than high school, high school, college, or university] and approximative familial gross revenue [<\$29,999, \$30,000–\$69,999, \$70,000–\$109,999, \$110,000–\$150,000, or >\$150,000]). During the nutritional intervention, cancer evolution was documented via medical charts or communication with the healthcare providers. After one year of nutritional intervention, the patient's cancer evolution was categorized as responder or non responder (patient with refractory disease or relapse).

#### **2.5. Assessment of Nutritional Status and Vitamin D**

Nutritional status at the initial evaluation was determined with BMI calculated as weight (kg)/height (m)<sup>2</sup> (for patients aged from 2 to 19 years) or with a weight-for-length (W/L) ratio (for infants ≤2 years old) [43]. BMI-for-age and z-score of W/L ratio were obtained using the

Microsoft® Office Excel® tool developed by the British Columbia Children Hospital and the Canadian Pediatric Endocrine Group based on the 2014 version of Growth Charts for Canada [44]. Determination of nutritional status was adapted to match Canada's growth indicators statement [43]. Malnourished patients were determined by having a z-score  $<-2.0$  of W/L ratio ( $\leq 2$  years of age) and of BMI-for-age ( $>2$  to 19 years old). For infants (0 to 2 years old) and children (2 to 5 years old), normal weight ( $\geq -2.0$  to  $\leq 3.0$  z-score) and obesity ( $>3.0$  z-score) were determined using W/L ratio and BMI-for-age, respectively. In participants at least 5 years old, z-scores of BMI-for-age  $\geq -2.0$  to  $\leq 2.0$  were considered normal weight while  $>2.0$  were described with obesity [43,45,46]. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured in serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Vitamin D status was assessed based on the 2016 consensus report of experts that defines sufficiency:  $>50$  nmol/L; in-sufficiency: 30-50 nmol/L; and deficiency:  $<30$  nmol/L [47].

## **2.6. Evaluation of Study Feasibility**

Rates of retention (% participants retained/participants recruited) and exclusion (% participants excluded/participants recruited) after one year of intervention were calculated. For participants excluded from the study, the duration of the intervention was computed. Participants who remained in the intervention include all participants not formally excluded from the study. The fidelity of intervention delivery was assessed by the elapsed time between cancer diagnosis and initial evaluation. Participants' level of engagement was determined subjectively by the RDs after one year of intervention based on the ease of scheduling appointments and the global interest towards the intervention. Level of engagement was classified as low: participants who showed minimal involvement during visits (no questions asked, not interested in making dietary changes), multiple refusals and/or avoidance of meetings; moderate: participants who attended visits but were passively involved during visits and/or if multiple appointments were required to complete a follow-up (many postponed follow-ups); and high: participants who were actively involved during visits (many questions asked and demonstration of interest in nutritional counseling) and ease of scheduling/conducting follow-up visits. The participation rate of the intervention was computed for each participant by the number of follow-up visits completed/ 6 planned).

Participants were grouped according to their level of participation, defined as low (0–1 visit); moderate (2–3 visits), and high ( $\geq 4$  visits).

For each visit, attendance was defined as the number of participants who attended a visit divided by the total number of potential participants (i.e., who were still included in the study at each visit) and expressed as a percentage (% actual/ potential attendance). The completion rate of study measures at each visit (% performed/ planned) was also computed.

Based on other studies assessing the feasibility of an intervention for children and their parents, the following feasibility criteria were pre-defined:

- Eligibility:  $\geq 70\%$  of patients are eligible for the intervention [48,49].
- Recruitment:  $\geq 50\%$  of patients approached are recruited [50–52].
- Retention:  $\geq 75\%$  of participants are retained in the intervention after one year [49,51].
- Attendance:  $\geq 70\%$  of participants attend the planned visits (initial evaluation and follow-up visits) [50,51].
- Completion of study measures: acceptable if  $\geq 70\%$  of participants complete the measures and feasible if  $\geq 85\%$  of participants do so [48,51].

## **2.7. Assessment of Dietary Intakes**

The 24H-R and 3-day food records were analyzed using the web application Nutrific<sup>®</sup> developed by the Department of Food Science and Nutrition, Université Laval (<https://nutrific.fsaa.ulaval.ca>, accessed on 11 February 2022) based on the 2010 Canadian Nutrient File. Vitamin supplements and intravenous fluids were not considered in the analysis. Intakes of energy, fat, protein, dietary fiber, sodium, calcium, and vitamins C and D were calculated for each participant. Energy intake was reported as total calories (kcal) and per body weight (kcal/kg). Fat intake was calculated as gram per body weight (g/kg) and as the contribution of energy expressed in percent (% energy). Protein intake was computed on kg of body weight (g/kg), as a percentage of total energy (% energy), and as a percentage of the recommended dietary allowance (RDA) based on the Canadian dietary reference intakes (RDI) [53]. Intakes of dietary fiber and nutrients (sodium,

calcium, vitamin C, and vitamin D) were adjusted for energy (per 1000 kcal) and presented as the percentages of the adequate intake (AI) for dietary fiber, of the tolerable upper intake level (UL) for sodium, and the RDA for calcium, and vitamins C and D [53]. The 24H-R completed at initial evaluation was used to describe the dietary intake before the intervention. For the post-intervention time point, we analyzed all the 24H-Rs that were completed (12 ± 2 months after the initial evaluation).

## **2.8. Data Analysis**

Participants' characteristics are described as mean ± standard deviation (SD), median, and range (min-max) for continuous variables [age at recruitment, z-score of BMI or W/L ratio, and serum 25(OH)D]. Categorical data including socio-demographic characteristics, cancer-related information, and nutritional and vitamin D status are presented as a percentage (%) of the total of participants. Descriptive statistics were used to report a feasibility assessment by presenting numbers and percentages for retention, abandon, engagement level, attendance, and completion of study measures. Continuous (duration of the intervention, time between diagnosis and initial evaluation) and ordinal variables [participation to follow-up visits (number of completed visits and participation rate)] are presented as mean ± SD, median, and range. Feasibility data and participants' characteristics (socio-demographic, cancer-related information, and nutritional status) were compared between participants retained in the intervention and those who were excluded using Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests (to assess the relationship between nominal variables) and Mann-Whitney tests (to investigate the differences between continuous variables). Dietary intakes are presented as mean, range (min-max), median, and interquartile range (25th to 75th percentiles). Participants' characteristics and dietary intakes at initial evaluation were also compared according to participation level [low (0–1 visit), moderate (2–3 visits), or high (≥ 4 visits)] using Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests and Kruskal-Wallis H-tests. Analyses were conducted to investigate the impact of the COVID-19 pandemic. Feasibility parameters were compared between participants who completed the intervention before the pandemic and those who were affected by it using Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests and Mann-Whitney tests. Dietary intakes were compared between initial evaluation



and post-intervention using Wilcoxon or paired sample t-tests. Analyses were performed using SPSS version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Recruitment and Description of the Cohort

During the study period, 147 patients were identified as potential participants for the VIE intervention according to the inclusion and exclusion criteria (**Figure 1**). Before reaching out to patients and their parents, approval from the healthcare team (attending oncologist and healthcare professionals) was required. Approval was not granted when a patient had serious medical complications or when the family or emotional context was considered too complex (n = 22, 15.0%). For 15 patients (10.2%), authorization from the medical team could not be obtained before the limit of the recruitment period (12 weeks after diagnosis). One patient died before the study could be presented. Therefore, a total of 109 patients were first identified to participate in the VIE study. Among them, consent forms were not presented to 3 families as they did not understand/read French and the consent form was only available in French at the time. We were also unable to contact 14 families before the end of the recruitment period. In the end, the study consent form was presented to 92 participants, which represents an eligibility rate of 62.6% (target for success  $\geq 70\%$ ). Informed consent was obtained for 62 patients, corresponding to a 67.4% recruitment rate (target for success  $\geq 50\%$ ).

The 62 participants that were recruited in the VIE study and their characteristics are described in **Table 1**. The distribution of participants by sex was almost equal (n = 32 boys; 51.6%). The mean age at recruitment was 8.5 years (range of 1.4 to 17.3) and proportions of preschoolers, children, and adolescents were similar. Most parents were married or common-law partners (79.2%), more than half had a university degree (56.4%), and more than one-third had an approximated gross family income of less than \$70,000 (35.3%). Overall, 29 patients (46.8%) were diagnosed with leukemia and during the one-year intervention, 11 participants (17.7%) had a refractory response to cancer treatment or a relapse (non-responders). At initial evaluation, based on BMI or W/L ratio, no participant was identified as malnourished, whereas 15 (24.2%) were classified as overweight or obese. The mean serum concentration of 25(OH)D was 59.8 nmol/L (SD: 24.4

nmol/L), and 69.2% (n = 36) of participants had sufficient vitamin D levels whereas 3 patients were classified as deficient (5.8%).

### **3.2. Feasibility of the Intervention**

As illustrated in the flow diagram (**Figure 1**), the retention rate was 72.6% (target for success  $\geq 75\%$ ) as 45 participants remained in the intervention (exclusion rate: 27.4%). Only one participant was never met by the RDs because of withdrawal from the study prior to the initial evaluation following healthcare providers' recommendation. This participant was excluded from further analyses and subsequent analyses, therefore, there was a total of 61 participants. The reasons for exclusion from the nutritional intervention can be classified as medical and non-medical (**Figure 1**). For 6 participants, worsening of medical condition resulted in study withdrawal, including one death during the intervention. Study withdrawal following admission in palliative care was recommended by the healthcare providers for 5 participants (two of them died shortly after). For 10 participants, the reasons were non-medical and included the loss of interest in the study because of the time commitment it required (n = 3), the context related to the COVID-19 pandemic (n = 2), and failure of the intervention to meet expectations (n = 1). A total of 4 participants were lost during follow-up as they could not be reached, rendering follow-up visits impossible to schedule.

The duration of the intervention for the 16 participants who were excluded from the study ranged from 0 to 10.8 months (**Table 2**). Intervention duration was shorter in participants excluded because of study drop-out or loss during follow-up, compared to those excluded due to their medical conditions (median: 4.4 vs. 7.2 months; p = 0.09). For all 6 participants excluded for medical conditions, the cause was cancer related. One patient died suddenly from complications caused by cancer progression and the others were excluded after their transfer to palliative care due to early relapse after treatment (n = 1), tumor progression during treatment (n = 3), and treatment-refractory cancer (n = 1).

The nutritional intervention was initiated after a mean time of 13.2 weeks from diagnosis (range: 3.1–43.0 weeks) (**Table 2**). There was no difference in the median time to perform initial evaluation between participants retained in the intervention and those excluded. The

engagement level in the intervention was established by the RDs for 55 participants. A majority of participants had a high level of engagement (56.4%). Overall, the mean number of follow-up visits completed was 3.2, representing a mean rate of 53.8% of planned visits. Participants excluded from the intervention, compared to those retained, were more likely to have a low level of engagement (50% vs. 8.9%;  $p < 0.01$ ) and had a lower participation rate (median of 16.7% vs. 66.7%;  $p < 0.001$ ). Participants with refractory disease or relapse were less likely to be retained in the intervention compared to treatment responders (45.5% vs. 80.0%;  $p = 0.03$ ) (**Figure 2**). Nevertheless, non responders had a similar engagement level compared to participants who were responders to cancer treatment (data not shown). No other association between participants' characteristics and intervention retention was found (data not shown).

**Table 3** shows the attendance rate at the initial and follow-up visits. Overall, participants attended 258 out of the 362 planned visits, corresponding to a 71.3% attendance rate (target for success  $\geq 70\%$ ). The attendance rate decreased over the course of the study, ranging from 83.9% (follow-up visit 1) to 48.9% (follow-up visit 6). The average attendance rate was 64.8% (95% CI: 54.1–75.4%). The attendance rate was not different between participants who completed the intervention before the pandemic and those who were affected by it (data not shown).

At initial evaluation, completion of the 24H-R was found more feasible than of the 3-day food record (**Table 3**): the low completion rate of this tool (37.7%) resulted in discontinuing its usage for follow-up visits. Measuring weight and height to calculate BMI and W/L were the most feasible anthropometric measures at initial evaluation followed by the MUAC, TSFT, SSFT, and WC. At follow-up visits, the 24H-R and BMI or W/L were the two study measures with the highest completion rates, ranging from 72.7% to 89.4% and from 86.4% to 97.1%, respectively. In contrast, WC and SSFT measures had the lowest completion rates (ranging from 4.4% and 31.8%). There was a relationship between the completion of anthropometric measurements (WC, MUAC, TSFT, and SSFT) and age group (children vs. adolescents). At initial evaluation, all four parameters were completed by 55.6% of adolescents ( $n = 10/18$ ) but only by 18.6% of children ( $n = 8/35$ ), which was statistically significant ( $p < 0.01$ ). A supplementary analysis was conducted to assess the relationship between attendance, study measure completion rates, and retention in the intervention (**Supplementary Materials Table S1**). Overall, no pattern of associations between

these variables was observed. We also assessed the relationship between feasibility data (engagement level, participation to follow-up visits, attendance, and completion rates), participants' age category (pre-schoolers vs. children vs. adolescents), and cancer diagnosis (leukemia vs. lymphoma vs. sarcoma vs. other). No consistent trend was identified between these variables (data not shown).

Participants were grouped according to their level of participation, defined as low (0-1 visit); moderate (2–3 visits); and high ( $\geq 4$  visits) (**Table 4**). Half of the participants were considered to have high participation ( $n = 31$ , 50.8%), whereas 31.1% and 18.0% were classified as having moderate and low level, respectively. There was a tendency towards a relationship between age category and participation level as 60.5% of children were classified with high participation compared to 27.5% of adolescents ( $p = 0.06$ ). Participants with a high level of engagement were more likely to have attended  $\geq 4$  follow-up visits (high participation level) compared to those with moderate and low engagement levels ( $p = 0.001$ ). No difference in participation level was found according to participants' socio-demographic profile, cancer-related characteristics, and nutritional status.

Dietary intakes, as assessed at the initial evaluation, were compared between participants according to their participation level (**Table 5**). Overall, there was no difference in energy and nutrient intake amongst groups, except for proteins, as those with higher participation levels also had a higher percentage of their total energy provided by proteins.

Changes in dietary intake was assessed in 21 participants (**Table 6**). After a mean time of 12 months (SD: 1.1 month), participants had a lower intake of sodium [median (IQR): 1065.3 (950.7–1190.6) mg/1000 kcal] compared to the initial evaluation [1542.5 (1078.4–1665.6) mg/1000 kcal;  $p = 0.03$ ]. We also found a trend for a higher intake in vitamin C (median: 366.6% vs. 98.1%;  $p = 0.08$ ).

#### **4. Discussion**

The results of this study support the feasibility of conducting a one-year nutritional intervention with a bi-monthly follow-up that promotes healthy eating behaviors and which begins early after the diagnosis of pediatric cancer. Both the intervention recruitment and attendance rates were

above the pre-determined targets for success. Although the eligibility (62.5%) and retention (72.6%) rates were slightly below the established targets of  $\geq 70\%$  and  $\geq 75\%$ , we believe that the difference is too modest to conclude that the intervention is not feasible. After one year, 72.6% of participants were still active in the study, and two-thirds of the scheduled follow-up visits were completed. The BMI or W/L ratio and 24H-R were easier study measures to collect compared to WC, SSFT, and 3-day food records. We also found that participants who did not respond to cancer treatment (had relapsed or refractory disease) were most likely to be excluded from the intervention. Moreover, patients retained in the intervention and those with high participation level ( $\geq 4$  follow-up visits) were more likely to have a high level of engagement. In addition, at initial evaluation, nearly 25% of participants were overweight or obese and 30.8% had serum vitamin D levels below 50 nmol/L indicating a risk of insufficiency for bone health [47]. These results support not only the feasibility of the intervention but also its relevance in a pediatric oncology setting.

Malnutrition (undernutrition and overnutrition) at pediatric cancer diagnosis and during treatment has been associated with worse outcomes, more treatment-related toxicities, and poor quality of life [17,54–57]. Interventions that promote the adoption or the maintenance of healthy lifestyle habits during treatment may improve patients' nutritional status and dietary intakes. Therefore, in the short term, they could lead to a better prognosis and quality of life, while in the long term, they could help prevent the development of health complications. However, the studies assessing the impact of such nutritional intervention in pediatric cancer have been conducted towards the end of the treatment trajectory, i.e., during the maintenance phase or after therapy [30,32,58]. While limited in number and to children with ALL, these studies have shown little impact on weight gain, even if dietary intakes were improved [32,33,58]. It is possible that interventions starting earlier after diagnosis would be more appropriate than those initiated later during treatment or targeting survivors. Here, we describe the feasibility of a nutritional intervention initiated after a median time of 11.9 weeks following diagnosis of pediatric cancer.

From the time of cancer diagnosis, children and adolescents face many challenges that can be detrimental to the development and maintenance of a long-term healthy lifestyle. Preschool age is a critical period in the development of eating habits [41,59]. As about half of all childhood

cancer diagnoses (0–14 years) occur before the age of 5 [1], and given the impact of antineoplastic treatments on nutritional outcomes, this may negatively impact children’s feeding practices [41,60]. In addition, parental attitudes are often modified following the diagnosis of childhood cancer as they tend to be more permissive towards dietary choices and use food as a reward [30,41,61]. Changes in eating habits, sedentary behavior, and weight gain acquired by children and adolescents early in the cancer treatment trajectory may persist after therapy [30,62,63]. Thus, researchers and parents expressed the need for interventions to begin early after diagnosis in order to support families with feeding practices that may prevent negative long-term eating habits [30,41,61]. However, the timing of initiating such nutritional intervention in different types of pediatric cancer has been poorly explored. Our study did not reveal differences in the time to initiate the intervention from cancer diagnosis between retained and excluded participants. Moreover, the level of participation in the intervention did not differ according to the type of cancer diagnosis. These results support that it is feasible to start a nutritional intervention 4 to 12 weeks after pediatric cancer diagnosis regardless of its type.

It has been proposed that the emotional impact of childhood cancer diagnosis and the acute treatment phase have been identified as barriers to implementing such an early intervention [30,64,65]. Accordingly, in our study, the worsening of the medical condition was one of the main reasons for exclusion from the intervention. However, participants identified as non responders to cancer treatment (had relapsed or refractory disease) were not all excluded from the study, as 5 out of 11 remained in the intervention (including 1 deceased). Additionally, the 11 participants who were classified as non responders to cancer treatment had similar engagement and participation levels compared to the other patients. This suggests that the intervention can still be feasible for these participants and that they should not be excluded outright because of an unfavorable medical condition.

Participants excluded from the study for non-medical reasons had a short duration of the active intervention (median: 4.4 months) and a low number of follow-up visits (median: 1 visit; range: 0–3). This indicates that these participants recognized early on that the intervention was not suitable for them and either dropped out from the study or avoided the appointments (lost during follow-up). Two participants dropped out from the intervention due to the COVID-19 pandemic

circumstances: the follow-up visits planned at the outpatient clinic were replaced by telephone monitoring.

The attendance rate decreased over time during the one-year intervention, but the COVID-19 pandemic did have a significant impact. In a pilot study designed for parents, six families were recruited to test the feasibility and acceptability of an intervention which consisted of six group information sessions (1 per week) related to overweight and obesity in pediatric cancer survivors [30]. Most of the parents attended at least 75% of the program, but there was no additional information on the attendance rate for each session; although parents expressed uncertainty about their availability to participate in all six sessions [30]. The necessity to attend multiple sessions has been identified as a barrier to participation among parents of pediatric cancer survivors. In a randomized nutritional counseling intervention including 12 children with ALL, the one-year intervention comprising of 12 monthly one-on-one follow-up visits was successfully delivered [66]. However, no specific data on feasibility such as rates of attendance or completion of study measures were documented or reported [66]. Feasibility evaluation, refers to answering the question “can this study be done?” [34,67], has been poorly described in other nutritional intervention studies in pediatric oncology. To the best of our knowledge, our study is the first to address this issue for all types of childhood cancer.

In our study, a lower proportion of adolescents was classified with high participation level ( $\geq 4$  follow-up visits) compared to children. Adolescents with cancer have specific concerns and needs that differ from their younger peers [68]. Nutritional interventions through individual counseling are less effective in adolescents than school-based programs [69]. It is possible that the design of our intervention based on one-on-one visits was less appropriate to stimulate optimal participation in adolescents compared with children and their parents.

Assessing the feasibility of anthropometric measures for nutritional evaluation revealed that WC had the lowest completion rates. Among arm anthropometry parameters, MUAC had the highest completion rate and SSFT the lowest. Logistical challenges may explain this result. While measures were performed in the outpatient clinic, a private room was not always available, making it difficult to take certain measures. Furthermore, some patients were bedridden and

wearing only a hospital gown. Therefore, sometimes the measurements that require the patient to stand up to access the body measurement site were not performed to respect the patient's condition and/or privacy. Age was also a determining factor in the completion of anthropometric measurements. Taking anthropometric measurements was found to be more difficult in infants and children because they were often fearful of medical manipulations, especially those involving the caliper used to assess the TSFT and SSFT.

In the context of our study, the 24H-R was the best tool to collect dietary intakes. Completion of the 3-day food journals by participants was not successful at the initial visit, thus the tool was later abandoned for follow-up visits. We can speculate that the burden of completing the tool by families was too much early after diagnosis. Next, we did not uncover straightforward relationships between feasibility parameters and participants' quality of diet at the initial evaluation. Only the greater protein intakes of patients with high participation level suggest better diet quality for this group. However, these data remain insufficient to draw clear conclusions and further studies are needed to examine a possible association between diet quality and participation in a nutritional intervention in the context of pediatric oncology. Our preliminary assessment of the impact of the intervention suggests that participants slightly improved their diet, with regard to sodium intake. However, it is possible that this is related to other factors, such as fewer side effects of cancer treatment, which could lead to a better diet. Further studies are needed to assess the impact of such intervention on the quality of diet and food intake.

Based on our experience and the results of this study, a number of actions can be taken to improve participation in a nutritional intervention early after a pediatric cancer diagnosis. Confirming the follow-up visits in advance (by phone or email) could help increase attendance rates and participation. Additionally, since adolescents tended to have lower participation levels than their younger peers, we believe that adapting the nutritional intervention to teenagers could improve their involvement and resulting outcomes.

## **5. Conclusions**



Our study supports that a one-year nutritional intervention is feasible early after any pediatric cancer diagnosis. Given the potential benefit of promoting healthy life-style habits during the acute phase of treatment and in long-term cancer survivors, early nutritional interventions should be considered. Further studies are needed to evaluate the impact of nutritional intervention on eating habits or health outcomes during and after treatment.

Author Contributions: Conceptualization, D.C., S.S., C.L., D.S., and V.M.; Methodology, V.B., J.D., and V.M.; Formal Analysis, V.B. and J.D.; Investigation, V.B., M.N., and I.B.; Data Curation, V.B. and J.D.; Writing—Original Draft Preparation, V.B., J.D., and V.M.; Writing—Review and Editing, V.B., M.N. I.B., C.M., D.C., S.S., C.L., D.S., and V.M.; Visualization, V.B and V.M.; Supervision, D.S. and V.M.; Project Administration, I.B. and C.M.; Funding Acquisition, D.C., S.S., C.L., D.S., and V.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Fondation Charles-Bruneau, the Fondation CHU Sainte-Justine, and the Fonds de recherche Québec en santé.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of CHUSJ (protocol #2017-1413; 19 May 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all patients and parents/legal guardians involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: We thank all the families and the clinical team of the Division of Hematology-Oncology at CHU Sainte-Justine.

Conflicts of Interest: The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

## References

1. Ellison, L.F.; Xie, L.; Sung, L. Trends in paediatric cancer survival in Canada, 1992 to 2017. *Health Rep.* 2021, 32, 3–15. <https://doi.org/10.25318/82-003-x202100200001-eng>.
2. De, P.; Ellison, L.F.; Barr, R.D.; Semenciw, R.; Marrett, L.D.; Weir, H.K.; Dryer, D.; Grunfeld, E. Canadian adolescents and young adults with cancer: Opportunity to improve coordination and level of care. *Can. Med. Assoc.* 2011, 183, E187–E194. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100800>.
3. 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.; et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1572–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>.
4. Hudson, M.M.; Mulrooney, D.A.; Bowers, D.C.; Sklar, C.A.; Green, D.M.; Donaldson, S.S.; Oeffinger, K.C.; Neglia, J.P.; Meadows, A.T.; Robison, L.L. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: Implications for risk-based surveillance. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 2405–2414. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.1516>.
5. Hoffman, K.E.; Derdak, J.; Bernstein, D.; Reynolds, J.C.; Avila, N.A.; Gerber, L.; Steinberg, S.M.; Chrousos, G.; Mackall, C.L.; Mansky, P.J. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 50, 341–346. <https://doi.org/10.1002/pbc.21363>.
6. Levy, E.; Samoilenko, M.; Morel, S.; England, J.; Amre, D.; Bertout, L.; Drouin, S.; Laverdière, C.; Krajcinovic, M.; Sinnett, D.; et al. Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia—A Petale Cohort. *Sci. Rep.* 2017, 7, 17684. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17716-0>.
7. Faber, J.; Wingerter, A.; Neu, M.A.; Henninger, N.; Eckerle, S.; Münzel, T.; Lackner, K.J.; Beutel, M.E.; Blettner, M.; Rathmann, W.; et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: Data from the German CVSS-study. *Eur. Heart J.* 2018, 39, 1555–1562. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy026>.

8. De Ferranti, S.D.; Steinberger, J.; Ameduri, R.; Baker, A.; Gooding, H.; Kelly, A.S.; Mietus-Snyder, M.; Mitsnefes, M.M.; Peterson, A.L.; St-Pierre, J.; et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019, 139, e603–e634. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000618>.
9. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0, Monrovia, CA: Children's Oncology Group; October 2018; Available on-line: [www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org).
10. Tonorezos, E.S.; Robien, K.; Eshelman-Kent, D.; Moskowitz, C.S.; Church, T.S.; Ross, R.; Oeffinger, K.C. Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2013, 24, 313–321. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0116-6>.
11. Landy, D.C.; Lipsitz, S.R.; Kurtz, J.M.; Hinkle, A.S.; Constine, L.S.; Adams, M.J.; Lipshultz, S.E.; Miller, T.L. Dietary quality, caloric intake, and adiposity of childhood cancer survivors and their siblings: An analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Nutr. Cancer* 2013, 65, 547–555. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.770042>.
12. Bérard, S.; Morel, S.; Teasdale, E.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Laverdière, C.; Sinnett, D.; Levy, E.; Marcil, V. Diet Quality Is Associated with Cardiometabolic Outcomes in Survivors of Childhood Leukemia. *Nutrients* 2020, 12, 2137. <https://doi.org/10.3390/nu12072137>.
13. Robinson, D.L.; Loman, D.G.; Balakas, K.; Flowers, M. Nutritional screening and early intervention in children, adolescents, and young adults with cancer. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2012, 29, 346–355. <https://doi.org/10.1177/1043454212460921>.
14. Sacks, N.; Wallace, E.; Desai, S.; Prasad, V.K.; Henry, D.; Guzikowski, V.; Carney, L.N.; Wright, B.B.; Rheingold, S. Oncology, Hematopoietic Transplant, and Survivorship. In *The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*; Corkins, M.R., Ed.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Silver Spring, MD, USA, 2010; pp. 349–377.

15. Co-Reyes, E.; Li, R.; Huh, W.; Chandra, J. Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: Causes, consequences, and interventions. *Pediatr. Blood Cancer* 2012, 59, 1160–1167. <https://doi.org/10.1002/pbc.24272>.
16. Ward, E.; Hopkins, M.; Arbuckle, L.; Williams, N.; Forsythe, L.; Bujkiewicz, S.; Pizer, B.; Estlin, E.; Picton, S. Nutritional problems in children treated for medulloblastoma: Implications for enteral nutrition support. *Pediatr. Blood Cancer* 2009, 53, 570–575. <https://doi.org/10.1002/pbc.22092>.
17. Goldstein, G.; Shemesh, E.; Frenkel, T.; Jacobson, J.M.; Toren, A. Abnormal body mass index at diagnosis in patients with Ewing sarcoma is associated with inferior tumor necrosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2015, 62, 1892–1896. <https://doi.org/10.1002/pbc.25589>.
18. Brinksma, A.; Roodbol, P.F.; Sulkers, E.; Kamps, W.A.; de Bont, E.S.; Boot, A.M.; Burgerhof, J.G.; Tamminga, R.Y.; Tissing, W.J. Changes in nutritional status in childhood cancer patients: A prospective cohort study. *Clin. Nutr.* 2015, 34, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.013>.
19. Arpaci, T.; Toruner, E.K.; Altay, N. Assessment of Nutritional Problems in Pediatric Patients with Cancer and the Information Needs of Their Parents: A Parental Perspective. *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* 2018, 5, 231–236. [https://doi.org/10.4103/apjon.apjon\\_78\\_17](https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_78_17).
20. Halton, J.M.; Nazir, D.J.; McQueen, M.J.; Barr, R.D. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998, 83, 379–384.
21. Moschovi, M.; Trimis, G.; Apostolakou, F.; Papassotiriou, I.; Tzortzatou-Stathopoulou, F. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004, 26, 289–293. <https://doi.org/10.1097/00043426-200405000-00006>.
22. Warris, L.T.; van den Akker, E.L.; Bierings, M.B.; van den Bos, C.; Zwaan, C.M.; Sassen, S.D.; Tissing, W.J.; Veening, M.A.; Pieters, R.; van den Heuvel-Eibrink, M.M. Acute Activation of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Dexamethasone. *PLoS ONE* 2016, 11, e0158225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158225>.

23. Esbenshade, A.J.; Simmons, J.H.; Koyama, T.; Koehler, E.; Whitlock, J.A.; Friedman, D.L. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, 56, 372–378. <https://doi.org/10.1002/pbc.22782>.
24. Hingorani, P.; Seidel, K.; Krailo, M.; Mascarenhas, L.; Meyers, P.; Marina, N.; Conrad, E.U.; Hawkins, D.S. Body mass index (BMI) at diagnosis is associated with surgical wound complications in patients with localized osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, 57, 939–942. <https://doi.org/10.1002/pbc.23129>.
25. Egnell, C.; Ranta, S.; Banerjee, J.; Merker, A.; Niinimäki, R.; Lund, B.; Mogensen, P.R.; Jonsson, Ó.G.; Vaitkeviciene, G.; Lepik, K.; et al. Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols. *Eur. J. Haematol.* 2020, 105, 797–807. <https://doi.org/10.1111/ejh.13517>.
26. van Santen, H.M.; Geskus, R.B.; Raemaekers, S.; van Trotsenburg, A.S.P.; Vulsma, T.; van der Pal, H.J.H.; Caron, H.N.; Kremer, L.C.M. Changes in body mass index in long-term childhood cancer survivors. *Cancer* 2015, 121, 4197–4204. <https://doi.org/10.1002/cncr.29614>.
27. Paul, S.; Pascal, A.; Yves, B.; Camille, V.; Claire, O.; Audrey, C.; Dominique, P.; Marilyne, P.; Stéphane, D.; Justyna, K.; et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: An L.E.A. study. *Haematologica* 2016, 101, 1603–1610. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.148908>.
28. Schadler, K.L.; Kleinerman, E.S.; Chandra, J. Diet and exercise interventions for pediatric cancer patients during therapy: Tipping the scales for better outcomes. *Pediatr. Res.* 2018, 8.83, 50–56. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.225>.
29. Zhang, F.F.; Kelly, M.J.; Must, A. Early Nutrition and Physical Activity Interventions in Childhood Cancer Survivors. *Curr. Obes. Rep.* 2017, 6, 168–177. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0260-0>.

30. Stern, M.; Lamanna, J.; Russell, C.; Ewing, L.; Thompson, A.; Trapp, S.; Bitsko, M.; Mazzeo, S. Adaptation of an obesity intervention program for pediatric cancer survivors (NOURISH-T). *Clin. Pract. Pediatr. Psychol.* 2013, 1, 264–275. <https://doi.org/10.1037/cpp0000023>.
31. Beaulieu-Gagnon, S.; Bélanger, V.; Marcil, V. Food habits during treatment of childhood cancer: A critical review. *Nutr. Res. Rev.* 2019, 32, 265–281. <https://doi.org/10.1017/s0954422419000131>.
32. Hill, R.; Hamby, T.; Bashore, L.; Rapisand, S.; Galipp, K.; Heym, K.; Bowman, W.P. Early Nutrition Intervention Attenuates Weight Gain for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Maintenance Therapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018, 40, 104–110. <https://doi.org/10.1097/mph.0000000000000975>.
33. Zhang, F.F.; Kelly, M.; Du, M.; Welch, J.G.; Santacruz, N.; Rhoades, J.; Kamins, C.L.; Dreyer, Z.; Scheurer, M.E. Early Life-style Intervention for Obesity Prevention in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutrients* 2019, 11, 2631. <https://doi.org/10.3390/nu11112631>.
34. Orsmond, G.I.; Cohn, E.S. The Distinctive Features of a Feasibility Study: Objectives and Guiding Questions. *OTJR Occup. Particip. Health* 2015, 35, 169–177. <https://doi.org/10.1177/1539449215578649>.
35. Thabane, L.; Ma, J.; Chu, R.; Cheng, J.; Ismaila, A.; Rios, L.P.; Robson, R.; Thabane, M.; Giangregorio, L.; Goldsmith, C.H. A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Med. Res. Methodol.* 2010, 10, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-1>.
36. Arain, M.; Campbell, M.J.; Cooper, C.L.; Lancaster, G.A. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med. Res. Methodol.* 2010, 10, 67. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-67>.
37. Caru, M.; Duhamel, G.; Marcil, V.; Sultan, S.; Meloche, C.; Bouchard, I.; Drouin, S.; Bertout, L.; Laverdiere, C.; Sinnett, D.; et al. The VIE study: Feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer. *Support. Care Cancer* 2020, 28, 2627–2636. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05085-5>.

38. Ogez, D.; Bourque, C.J.; Péroquin, K.; Ribeiro, R.; Bertout, L.; Curnier, D.; Drouin, S.; Laverdière, C.; Marcil, V.; Rondeau, É.; et al. Definition and improvement of the concept and tools of a psychosocial intervention program for parents in pediatric oncology: A mixed-methods feasibility study conducted with parents and healthcare professionals. *Pilot Feasibility Stud.* 2019, 5, 20. <https://doi.org/10.1186/s40814-019-0407-8>.
39. Gibson, E.L.; Kreichauf, S.; Wildgruber, A.; Vögele, C.; Summerbell, C.D.; Nixon, C.; Moore, H.; Douthwaite, W.; Manios, Y. A narrative review of psychological and educational strategies applied to young children's eating behaviours aimed at reducing obesity risk. *Obes Rev.* 2012, 13 (Suppl. S1), 85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00939.x>.
40. Birch, L.L.; Gunder, L.; Grimm-Thomas, K.; Laing, D.G. Infants' consumption of a new food enhances acceptance of similar foods. *Appetite* 1998, 30, 283–295. <https://doi.org/10.1006/appe.1997.0146>.
41. Fleming, C.A.; Cohen, J.; Murphy, A.; Wakefield, C.E.; Cohn, R.J.; Naumann, F.L. Parent feeding interactions and practices during childhood cancer treatment. A qualitative investigation. *Appetite* 2015, 89, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.12.225>.
42. Jansen, E.; Mulkens, S.; Jansen, A. Do not eat the red food!: Prohibition of snacks leads to their relatively higher consumption in children. *Appetite* 2007, 49, 572–577. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.03.229>.
43. Secker, D. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: Using the new WHO growth charts. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2010, 71, e1–e3. <https://doi.org/10.3148/71.1.2010.54>.
44. Rodd, C.; Metzger, D.L.; Sharma, A. Extending World Health Organization weight-for-age reference curves to older children. *BMC Pediatr.* 2014, 14, 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-32>.
45. Must, A.; Anderson, S.E. Body mass index in children and adolescents: Considerations for population-based applications. *Int. J. Obes.* 2006, 30, 590–594. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803300>.

46. Browne, E.K.; Zhou, Y.; Chemaitilly, W.; Panetta, J.C.; Ness, K.K.; Kaste, S.C.; Cheng, C.; Relling, M.V.; Pui, C.H.; Inaba, H. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018, 124, 4248–4259. <https://doi.org/10.1002/cncr.31736>.
47. Munns, C.F.; Shaw, N.; Kiely, M.; Specker, B.L.; Thacher, T.D.; Ozono, K.; Michigami, T.; Tiosano, D.; Mughal, M.Z.; Mäkitie, O.; et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 101, 394–415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>.
48. Knox, E.; Glazebrook, C.; Randell, T.; Leighton, P.; Guo, B.; Greening, J.; Davies, E.B.; Amor, L.; Blake, H. SKIP (Supporting Kids with diabetes In Physical activity): Feasibility of a randomised controlled trial of a digital intervention for 9-12 year olds with type 1 diabetes mellitus. *BMC Public Health* 2019, 19, 371. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6697-1>.
49. McPherson, A.C.; Biddiss, E.; Chen, L.; Church, P.T.; de Groot, J.F.; Keenan, S.; King, G.; Lui, T.; Maltais, D.B.; Mérette, C.; et al. Children and Teens in Charge of their Health (CATCH): A protocol for a feasibility randomised controlled trial of solution-focused coaching to foster healthy lifestyles in childhood disability. *BMJ Open* 2019, 9, e025119. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025119>.
50. Fladeboe, K.M.; O'Donnell, M.B.; Barton, K.S.; Bradford, M.C.; Steineck, A.; Junkins, C.C.; Yi-Frazier, J.P.; Rosenberg, A.R. A novel combined resilience and advance care planning intervention for adolescents and young adults with advanced cancer: A feasibility and acceptability cohort study. *Cancer* 2021, 127, 4504–4511. <https://doi.org/10.1002/cncr.33830>.
51. Blake, H.; Quirk, H.; Leighton, P.; Randell, T.; Greening, J.; Guo, B.; Glazebrook, C. Feasibility of an online intervention (STAK-D) to promote physical activity in children with type 1 diabetes: Protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016, 17, 583. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1719-0>.
52. Samaan, M.C.; Scheinmann, K.; Burrow, S.; Dillenburg, R.F.; Barr, R.D.; Wang, K.W.; Valencia, M.; Thabane, L. Recruitment feasibility to a cohort study of endocrine and metabolic



health among survivors of childhood brain tumours: A report from the Canadian study of Determinants of Endometabolic Health in ChildRen (CanDECIDE). *BMJ Open* 2014, 4, e005295. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005295>.

53. Government of Canada. Dietary Reference Intakes Tables. Available online: [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri\\_tables-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-eng.pdf) (accessed on 14 October 2021).

54. Orgel, E.; Sposto, R.; Malvar, J.; Seibel, N.L.; Ladas, E.; Gaynon, P.S.; Freyer, D.R. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol* 2014, 32, 1331–1337. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.6962>.

55. Joffe, L.; Dwyer, S.; Glade Bender, J.L.; Frazier, A.L.; Ladas, E.J. Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors : A systematic review of the literature. *Semin. Oncol.* 2019, 46, 48–56. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.11.005>.

56. Loeffen, E.A.; Brinksma, A.; Miedema, K.G.; de Bock, G.H.; Tissing, W.J. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients--infections and mortality. *Support. Care Cancer* 2015, 23, 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2350-9>.

57. Brinksma, A.; Sanderman, R.; Roodbol, P.F.; Sulkers, E.; Burgerhof, J.G.; de Bont, E.S.; Tissing, W.J. Malnutrition is associated with worse health-related quality of life in children with cancer. *Support. Care Cancer* 2015, 23, 3043–3052. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2674-0>.

58. Moyer-Mileur, L.J.; Ransdell, L.; Bruggers, C.S. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: Response to a home-based exercise and nutrition program. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009, 31, 259–266. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181978fd4>.

59. Birch, L.L.; Fisher, J.O. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998, 101, 539–549.

60. Green, R.; Horn, H.; Erickson, J.M. Eating Experiences of Children and Adolescents With Chemotherapy-Related Nausea and Mucositis. *J. Pediatr. Hematol./Oncol. Nurs.* 2010, 27, 209–216. <https://doi.org/10.1177/1043454209360779>.
61. Williams, L.K.; McCarthy, M.C. Parent perceptions of managing child behavioural side-effects of cancer treatment: A qualitative study. *Child. Care Health Dev.* 2015, 41, 611–619. <https://doi.org/10.1111/cch.12188>.
62. Zhang, F.F.; Rodday, A.M.; Kelly, M.J.; Must, A.; MacPherson, C.; Roberts, S.B.; Saltzman, E.; Parsons, S.K. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr. Blood Cancer* 2014, 61, 1263–1269. <https://doi.org/10.1002/pbc.24960>.
63. Foster, K.L.; Kern, K.D.; Chambers, T.M.; Lupo, P.J.; Kamdar, K.Y.; Scheurer, M.E.; Brown, A.L. Weight trends in a multi-ethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS ONE* 2019, 14, e0217932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217932>.
64. Folta, S.; Chang, W.; Hill, R.; Kelly, M.; Meagher, S.; Bowman, W.P.; Zhang, F.F. Parent and Health Care Provider Perceptions for Development of a Web-Based Weight Management Program for Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Mixed Methods Study. *JMIR Cancer* 2017, 3, 1. <https://doi.org/10.2196/cancer.6680>.
65. Dolgin, M.J.; Phipps, S.; Fairclough, D.L.; Sahler, O.J.Z.; Askins, M.; Noll, R.B.; Butler, R.W.; Varni, J.W.; Katz, E.R. Trajectories of Adjustment in Mothers of Children with Newly Diagnosed Cancer: A Natural History Investigation. *J. Pediatr. Psychol.* 2007, 32, 771–782. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm013>.
66. Li, R.; Donnella, H.; Knouse, P.; Raber, M.; Crawford, K.; Swartz, M.C.; Wu, J.; Liu, D.; Chandra, J. A randomized nutrition counseling intervention in pediatric leukemia patients receiving steroids results in reduced caloric intake. *Pediatr. Blood Cancer* 2017, 64, 374–380. <https://doi.org/10.1002/pbc.26231>.

67. Eldridge, S.M.; Lancaster, G.A.; Campbell, M.J.; Thabane, L.; Hopewell, S.; Coleman, C.L.; Bond, C.M. Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. *PLoS ONE* 2016, 11, e0150205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150205>.
68. Barr, R.D.; Ferrari, A.; Ries, L.; Whelan, J.; Bleyer, W.A. Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. *JAMA Pediatr.* 2016, 170, 495–501. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4689>.
69. Lassi, Z.S.; Salam, R.A.; Das, J.K.; Wazny, K.; Bhutta, Z.A. An unfinished agenda on adolescent health: Opportunities for interventions. *Semin. Perinatol.* 2015, 39, 353–360. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.06.005>.

**Table 1. Characteristics of participants.**

|   | Participants      |
|---|-------------------|
| Sex, n (%)                              | n = 62            |
| Male                                    | 32 (51.6)         |
| Female                                  | 30 (48.4)         |
| Age at recruitment, year                | n = 62            |
| Mean $\pm$ SD                           | 8.5 $\pm$ 5.1     |
| Median (min-max)                        | 7.4 (1.4–17.3)    |
| Age category, n (%)                     | n = 62            |
| Preschoolers (<5 y.o.)                  | 22 (35.5)         |
| Children (5 to 12 y.o.)                 | 22 (35.5)         |
| Adolescents ( $\geq$ 13 y.o.)           | 18 (29.0)         |
| Marital status, n (%)                   | n = 53            |
| Married/common-law partners             | 42 (79.2)         |
| Separated/divorced/widower              | 11 (20.8)         |
| Parental education level, n (%)         | n = 55            |
| Unfinished high school                  | 2 (3.6)           |
| High school                             | 13 (23.6)         |
| College                                 | 9 (16.4)          |
| University                              | 31 (56.4)         |
| Approximated gross family income, n (%) | n = 51            |
| <\$29,999                               | 4 (7.8)           |
| \$30,000–\$69,999                       | 12 (23.5)         |
| \$70,000–\$109,999                      | 17 (33.3)         |
| \$110,000–\$150,000                     | 11 (21.6)         |
| >\$150,000                              | 7 (13.7)          |
| Cancer diagnosis, n (%)                 | n = 62            |
| Leukemia <sup>1</sup>                   | 29 (46.8)         |
| Lymphoma <sup>2</sup>                   | 12 (19.4)         |
| Sarcoma <sup>3</sup>                    | 10 (16.1)         |
| Other <sup>4</sup>                      | 11 (17.7)         |
| Cancer evolution, n (%)                 | n = 62            |
| Responders                              | 51 (82.3)         |
| Non responders <sup>1</sup>             | 11 (17.7)         |
| BMI or W/L, z-score                     | n = 61            |
| Mean $\pm$ SD                           | 0.3 $\pm$ 1.1     |
| Median (min-max)                        | 0.1 (–1.9–2.8)    |
| Nutritional status, n (%)               | n = 61            |
| Normal                                  | 47 (75.8)         |
| Overweight/Obese                        | 15 (24.2)         |
| Serum 25(OH)D, nmol/L                   | n = 52            |
| Mean $\pm$ SD                           | 59.8 $\pm$ 24.4   |
| Median (min-max)                        | 58.2 (22.0–168.0) |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| Vitamin D status, n (%) | n = 52    |
| Sufficiency             | 36 (69.2) |
| Insufficiency           | 13 (25.0) |
| Deficiency              | 3 (5.8)   |

SD: standard deviation; y.o.: years old; BMI: body mass index; W/L: weight-for-length ratio; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D. Leukemia diagnosis includes acute lymphoblastic leukemia (n = 26) and acute myeloid leukemia (n = 3). Lymphoma diagnosis includes Hodgkin's lymphoma (n = 2), Burkitt's lymphoma (n = 6), anaplastic lymphoma (n = 2), diffuse large B-cell lymphoma (n = 1), and lymphoblastic lymphoma (n = 1). Sarcoma diagnosis includes osteosarcoma (n = 2), rhab-domyosarcoma (n = 3), Ewing's sarcoma (n = 4), and undifferentiated sarcoma (n = 1). Other di-agnosis includes Wilm's tumor (n = 3), thymoma (n = 1), germinoma (n = 2), medulloblastoma (n = 1), hepatic rhabdoid tumor (n = 1), neuroblastoma (n = 2), and hepatoblastoma (n = 1).<sup>1</sup> Non responders designate patients who had a relapse or refractory disease.

**Table 2. Feasibility data and comparison between participants retained and excluded.**

|  | <b>Participants<br/>n = 61</b> | <b>Retained<br/>n = 45</b> | <b>Excluded<br/>n = 16</b> | <b>p-value</b> |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Duration of the intervention, months                 |                                |                            |                            | -              |
| Mean ± SD  | N/A                            | N/A                        | 4.6 ± 3.3                  |                |
| Median (min-max)                                     | N/A                            | N/A                        | 4.9 (0–10.8)               |                |
| Time between diagnosis and initial evaluation, weeks |                                |                            |                            | 0.34           |
| Mean ± SD  | 13.2 ± 7.1                     | 13.1 ± 7.7                 | 13.7 ± 4.9                 |                |
| Median (min-max)                                     | 11.9 (3.1–43.0)                | 11.7 (3.1–43.0)            | 12.4 (5.86–22.0)           |                |
| Engagement level <sup>1</sup> , n (%)                | n = 55                         | n = 45                     | n = 10                     | <0.01          |
| Low  | 9 (16.4)                       | 4 (8.9)                    | 5 (50.0)                   |                |
| Moderate   | 15 (27.3)                      | 15 (33.3)                  | 0                          |                |
| High   | 31 (56.4)                      | 26 (57.8)                  | 5 (50.0)                   |                |
| Participation in follow-up visits                    |                                |                            |                            |                |
| Number of follow-up visits completed, n              |                                |                            |                            | <0.001         |
| Mean ± SD  | 3.2 ± 1.7                      | 4.0 ± 1.1                  | 1.2 ± 1.2                  |                |
| Median (min-max)                                     | 4.0 (0–6.0)                    | 4.0 (2.0–6.0)              | 1.0 (0–4.0)                |                |
| Rate <sup>2</sup> , %                                |                                |                            |                            | <0.001         |
| Mean ± SD  | 53.8 ± 27.6                    | 65.9 ± 18.5                | 19.8 ± 19.5                |                |
| Median (min-max)                                     | 66.7 (0–100)                   | 66.7 (33.3–100)            | 16.7 (0–66.7)              |                |

The differences in feasibility parameters were assessed according to participants' retention in the intervention using Mann-Whitney U-tests or Pearson Chi-square test. SD: standard deviation. <sup>1</sup> Level of engagement was determined subjectively by the RDs after one year of intervention based on the ease of scheduling follow-up appointments and the global interest towards the intervention. <sup>2</sup> Percentage of follow-up visits completed out of the six planned.

**Table 3. Attendance and completion rates of study measures at visits.**

|                         | Initial<br>Evaluation | 2-Month<br>Follow-Up | 4-Month<br>Follow-Up | 6-Month<br>Follow-up | 8-Month<br>Follow-Up | 10-Month<br>Follow-Up | 12-Month<br>Follow-Up | All Visits       |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Attendance              |                       |                      |                      |                      |                      |                       |                       |                  |
| Actual/<br>potential, n | 61/62                 | 47/56                | 38/55                | 35/51                | 32/47                | 23/46                 | 22/45                 | 258/362          |
| Rate (%)                | (98.4)                | (83.9)               | (69.1)               | (68.6)               | (68.0)               | (50.0)                | (48.9)                | (71.3)           |
| Completion rates, n (%) |                       |                      |                      |                      |                      |                       |                       |                  |
| Study measures          | (n = 61)              | (n = 47)             | (n = 38)             | (n = 35)             | (n = 32)             | (n = 23)              | (n = 22)              | Mean (95% CI)    |
| 3-day food<br>record    | 23 (37.7)             | -                    | -                    | -                    | -                    | -                     | -                     | -                |
| Blood sample            | 55 (90.2)             | -                    | -                    | -                    | -                    | -                     | -                     | -                |
| 24H-R                   | 53 (86.9)             | 42 (89.4)            | 31 (81.6)            | 28 (80.0)            | 27 (84.4)            | 20 (87.0)             | 16 (72.7)             | 83.1 (78.6–87.6) |
| BMI or W/L              | 61 (100)              | 45 (95.7)            | 35 (92.1)            | 34 (97.1)            | 30 (93.8)            | 22 (95.7)             | 19 (86.4)             | 94.4 (91.0–97.8) |
| WC                      | 20 (32.8)             | 7 (14.9)             | 3 (7.9)              | 3 (8.6)              | 3 (9.4)              | 1 (4.4)               | 7 (31.8)              | 15.7 (6.3–25.1)  |
| MUAC                    | 37 (60.7)             | 19 (40.4)            | 14 (36.8)            | 8 (22.9)             | 7 (21.9)             | 5 (21.7)              | 9 (40.9)              | 35.0 (23.6–46.4) |
| TSFT                    | 29 (47.5)             | 18 (38.3)            | 11 (29.0)            | 6 (17.1)             | 7 (21.9)             | 4 (17.4)              | 7 (31.8)              | 29.0 (20.0–38.0) |
| SSFT                    | 23 (37.7)             | 14 (29.8)            | 8 (21.1)             | 4 (11.4)             | 6 (18.8)             | 1 (4.4)               | 5 (22.7)              | 20.8 (11.9–29.7) |

Attendance was defined as the number of participants who attended a visit divided by the total number of potential participants. Completion rates of study measures (24H-R, BMI, WC, MUAC, TSFT, and SSFT) were calculated based on participants who attended each visit and expressed as a percentage. CI: confidence intervals; 24H-R: 24-h recall; BMI: body-mass-index; W/L: weight-for-length ratio; WC: waist-circumference; MUAC: mid-upper arm circumference; TSFT: triceps skinfold thickness; SSFT: subscapular skinfold thickness.

**Table 4. Participants' characteristics according to their participation level.**

|                                       | Participation Level          |                                    |                               | p-value |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------|
|                                       | Low<br>(0–1 visit)<br>n = 11 | Moderate<br>(2–3 Visits)<br>n = 19 | High<br>(≥4 Visits)<br>n = 31 |         |
| Sex, n (%)                            |                              |                                    |                               | 0.40    |
| Male                                  | 5 (45.5)                     | 8 (42.1)                           | 19 (61.3)                     |         |
| Female                                | 6 (54.5)                     | 11 (57.9)                          | 12 (38.7)                     |         |
| Age at recruitment, year              |                              |                                    |                               | 0.36    |
| Mean ± SD                             | 9.7 ± 5.7                    | 9.4 ± 5.2                          | 7.4 ± 4.9                     |         |
| Median (min-max)                      | 8.9 (2.4–17.1)               | 8.8 (1.9–16.3)                     | 5.2 (1.3–17.1)                |         |
| Age category, n (%)                   |                              |                                    |                               | 0.06    |
| Children (<13 y.o.)                   | 6 (54.5)                     | 11 (57.9)                          | 26 (83.9)                     |         |
| Adolescents (≥13 y.o.)                | 5 (45.5)                     | 8 (42.1)                           | 5 (16.1)                      |         |
| Marital status, n (%)                 | n = 10                       | n = 16                             | n = 27                        | 0.74    |
| Married/common-law partners           | 9 (90.0)                     | 12 (75.0)                          | 21 (77.8)                     |         |
| Separated/divorced/widower            | 1 (9.1)                      | 4 (25.0)                           | 6 (22.2)                      |         |
| Parental education level, n (%)       | n = 10                       | n = 16                             | n = 29                        | 0.86    |
| Unfinished high school/high school    | 4 (40.0)                     | 4 (25.0)                           | 7 (24.1)                      |         |
| College                               | 1 (10.0)                     | 2 (12.5)                           | 6 (20.7)                      |         |
| University                            | 5 (50.0)                     | 10 (62.5)                          | 16 (55.2)                     |         |
| Mean gross family revenue, n (%)      | n = 9                        | n = 14                             | n = 28                        | 0.08    |
| <\$29,999                             | 1 (11.1)                     | 1 (7.1)                            | 2 (7.1)                       |         |
| \$30,000–\$69,999                     | 1 (11.1)                     | 2 (14.3)                           | 9 (32.1)                      |         |
| \$70,000–\$109,999                    | 7 (77.8)                     | 3 (21.4)                           | 7 (25.0)                      |         |
| \$110,000–\$150,000                   | 1 (11.1)                     | 4 (28.6)                           | 7 (25.0)                      |         |
| >\$150,000                            | 0                            | 4 (28.6)                           | 3 (10.7)                      |         |
| Diagnosis, n (%)                      |                              |                                    |                               | 0.31    |
| Leukemia                              | 3 (27.3)                     | 9 (47.4)                           | 16 (51.6)                     |         |
| Lymphoma                              | 2 (18.2)                     | 4 (21.1)                           | 6 (19.4)                      |         |
| Sarcoma                               | 2 (18.2)                     | 5 (26.3)                           | 3 (9.7)                       |         |
| Other                                 | 4 (36.4)                     | 1 (5.3)                            | 6 (19.4)                      |         |
| BMI or W/L, z-score                   |                              |                                    |                               | 1.00    |
| Mean ± SD                             | 0.3 ± 1.1                    | 0.3 ± 1.3                          | 0.3 ± 1.1                     |         |
| Median (min-max)                      | -0.1 (-1.0–2.5)              | -0.1 (-1.9–2.8)                    | 0.1 (-1.7–2.3)                |         |
| Nutritional status, n (%)             |                              |                                    |                               | 0.92    |
| Normal                                | 9 (81.8)                     | 14 (73.7)                          | 25 (80.6)                     |         |
| Overweight/Obese                      | 2 (18.2)                     | 5 (26.3)                           | 7 (19.4)                      |         |
| Cancer evolution, n (%)               |                              |                                    |                               | 0.68    |
| Responders                            | 8 (72.7)                     | 16 (84.2)                          | 26 (83.9)                     |         |
| Non responders <sup>1</sup>           | 3 (27.3)                     | 3 (15.8)                           | 5 (16.1)                      |         |
| Engagement level <sup>2</sup> , n (%) | n = 7                        | n = 17                             | n = 31                        | 0.001   |
| Low                                   | 5 (71.4)                     | 3 (17.6)                           | 1 (3.2)                       |         |
| Moderate                              | 0                            | 7 (41.2)                           | 8 (25.8)                      |         |
| High                                  | 2 (28.6)                     | 7 (41.2)                           | 22 (71.0)                     |         |



The participation level was determined for each participant based on the number of follow-up visits attended and defined as low (0–1 visit); moderate (2–3 visits); and high ( $\geq 4$  visits). The relationships between participation level and characteristics (nominal variables) were evaluated using Pearson’s Chi-square or Fisher’s exact tests. The differences in continuous variables of participants according to their participation level were assessed using Kruskal-Wallis H-test. SD: standard deviation; y.o.: years old; BMI: body mass index; W/L: weight-for-length ratio. Leukemia diagnosis includes acute lymphoblastic leukemia (n = 25) and acute myeloid leukemia (n = 3). Lymphoma diagnosis includes Hodgkin’s lymphoma (n = 2), Burkitt’s lymphoma (n = 6), anaplastic lymphoma (n = 2), diffuse large B-cell lymphoma (n = 1), and lymphoblastic lymphoma (n = 1). Sarcoma diagnosis includes osteosarcoma (n = 2), rhabdomyosarcoma (n = 3), Ewing’s sarcoma (n = 4), and undifferentiated sarcoma (n = 1). Other diagnosis includes Wilm’s tumor (n = 3), thymoma (n = 1), germinoma (n = 2), medulloblastoma (n = 1), hepatic rhabdoid tumor (n = 1), neuroblastoma (n = 2), and hepatoblastoma (n = 1). <sup>1</sup> Non responders designate patients who had a relapse or refractory disease. <sup>2</sup> Level of engagement was determined subjectively by the RDs after one year of intervention based on the ease of scheduling appointments and the global interest towards the intervention.

**Table 5. Dietary intakes at initial evaluation according to participation level.**

|                                | Participation Level         |                                    |                               | p-value |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------|
|                                | Low<br>(0–1 Visit)<br>n = 9 | Moderate<br>(2–3 Visits)<br>n = 19 | High<br>(≥4 Visits)<br>n = 25 |         |
| Energy                         |                             |                                    |                               |         |
| Kcal                           |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 1976 (767–3040)             | 1418 (224–2698)                    | 1702 (9–3751)                 | 0.22    |
| Median (IQR)                   | 2077 (1696–2522)            | 1452 (842–2058)                    | 1508 (1075–2149)              |         |
| Kcal/kg                        |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 77.3 (19.5–194.0)           | 51.4 (4.9–115.1)                   | 64.8 (0.4–159.5)              | 0.48    |
| Median (IQR)                   | 48.8 (39.5–112.3)           | 51.9 (27.9–74.4)                   | 50.5 (35.2–86.1)              |         |
| Fat                            |                             |                                    |                               |         |
| g/kg                           |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 3.4 (0.9–8.6)               | 2.0 (0.2–4.9)                      | 2.7 (0–8.7)                   | 0.40    |
| Median (IQR)                   | 2.1 (1.4–4.8)               | 2.0 (0.8–2.7)                      | 2.2 (1.0–3.4)                 |         |
| % Energy                       |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 38.4 (27.5–49.4)            | 35.2 (23.6–53.3)                   | 35.4 (2.3–56.1)               | 0.50    |
| Median (IQR)                   | 38.0 (36.9–39.9)            | 35.1 (29.5–40.0)                   | 37.4 (31.0–39.5)              |         |
| Protein                        |                             |                                    |                               |         |
| g/kg                           |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 2.7 (0.6–7.8)               | 2.1 (0.1–4.2)                      | 2.8 (0–7.5)                   | 0.66    |
| Median (IQR)                   | 1.6 (1.2–3.7)               | 2.5 (1.0–3.1)                      | 2.2 (1.4–4.1)                 |         |
| % Energy                       |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 13.5 (11.4–16.1)            | 15.9 (5.0–20.3)                    | 16.7 (1.0–22.9)               | 0.02    |
| Median (IQR)                   | 13.3 (12.8–14.2)            | 16.0 (13.9–19.1)                   | 18.1 (13.7–19.3)              |         |
| % RDA                          |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 273.1 (67.0–741.9)          | 218.0 (7.2–440.8)                  | 289.0 (0–712.1)               | 0.69    |
| Median (IQR)                   | 184.1 (144.4–354.6)         | 267.1 (107.1–325.0)                | 232.4 (146.8–404.7)           |         |
| Dietary fiber                  |                             |                                    |                               |         |
| Energy-adjusted (g/1000 kcal)  |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 9.8 (3.1201321.3)           | 8.2 (3.4–15.0)                     | 7.6 (0–18.0)                  | 0.50    |
| Median (IQR)                   | 9.2 (6.6–10.8)              | 7.7 (6.2–10.2)                     | 7.4 (5.3–9.4)                 |         |
| % AI                           |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 88.9 (12.3–283.0)           | 45.1 (5.9–92.8)                    | 43.9 (0–107.0)                | 0.05    |
| Median (IQR)                   | 73.6 (58.8–83.7)            | 50.5 (19.8–63.6)                   | 41.5 (32.5–56.7)              |         |
| Sodium                         |                             |                                    |                               |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 1305.7 (423.2–1976.1)       | 1373.8 (551.5–2781.3)              | 1609.4 (29.9–7390.6)          | 0.81    |
| Median (IQR)                   | 1538.4 (954.7–1695.1)       | 1273.7 (1031.7–1665.3)             | 1484.3 (1118.7–1591.1)        |         |
| % UL                           |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 129.4 (63.3–224.0)          | 97.9 (12.0–240.8)                  | 133.0 (0–313.1)               | 0.20    |
| Median (IQR)                   | 107.9 (71.2–178.5)          | 79.4 (42.9–143.8)                  | 123.7 (80.2–165.5)            |         |
| Calcium                        |                             |                                    |                               |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 464.5 (129.6–1016.6)        | 657.5 (65.1–1392.3)                | 619.1 (44.9–1175.7)           | 0.34    |
| Median (IQR)                   | 449.7 (285.1–536.5)         | 637.7 (466.3–792.4)                | 665.8 (276.1–875.5)           |         |
| % RDA                          |                             |                                    |                               |         |
| Mean (min-max)                 | 101.1 (7.7–260.4)           | 92.3 (2.5–224.6)                   | 103.0 (0–334.3)               | 0.99    |
| Median (IQR)                   | 71.9 (58.7–124.8)           | 93.2 (46.6–120.8)                  | 71.9 (40.0–177.2)             |         |
| Vitamin C                      |                             |                                    |                               |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                             |                                    |                               |         |

|   |                     |                    |                    |      |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|------|
| Mean (min-max)                                      | 59.2 (0–132.9)      | 46.6 (1.9–161.4)   | 81.3 (0.3–390.5)   | 0.56 |
| Median (IQR)  | 68.3 (22.8–87.3)    | 29.2 (14.0–64.9)   | 58.2 (25.4–99.0)   |      |
| % RDA   |                     |                    |                    |      |
| Mean (min-max)                                      | 329.5 (0.1–772.6)   | 251.0 (4.9–1379.9) | 414.0 (0.9–2132.1) | 0.52 |
| Median (IQR)  | 275.4 (154.1–403.5) | 101.7 (30.9–289.8) | 220.5 (87.8–508.0) |      |
| Vitamin D   |                     |                    |                    |      |
| Energy-adjusted ( $\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$ ) |                     |                    |                    |      |
| Mean (min-max)                                      | 2.6 (0.0–8.8)       | 3.5 (0–10.6)       | 3.9 (0–13.3)       | 0.22 |
| Median (IQR)  | 2.0 (1.6–2.5)       | 2.8 (1.1–4.3)      | 4.1 (1.6–4.9)      |      |
| % RDA   |                     |                    |                    |      |
| Mean (min-max)                                      | 33.4 (0–105.5)      | 32.8 (0–79.8)      | 38.9 (0–101.0)     | 0.59 |
| Median (IQR)  | 31.2 (8.0–39.5)     | 22.6 (11.7–48.9)   | 38.7 (22.3–55.3)   |      |

Dietary intakes were evaluated in participants at initial evaluation using a 24-h recall. Differences in dietary intakes according to participation level were assessed using Kruskal-Wallis H-tests. IQR: interquartile range (25th to 75th percentiles); RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate intake; UL: Tolerable upper intake level.

**Table 6. Comparison of dietary intake at initial evaluation and post-intervention.**

|                                | n = 21 pairs           |                       | Difference <sup>1</sup><br>Mean (95% CI) | p-Value |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|--|---------|
|                                | Initial Evaluation     | Post-Intervention     |  |         |
| <b>Energy</b>                  |                        |                       |  |         |
| Kcal                           |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 1584 (9–3751)          | 1822 (882–3386)       | 299 (–236–833)                           | 0.25    |
| Median (IQR)                   | 1479 (1075–1900)       | 1727 (1362–2071)      |  |         |
| Kcal/kg                        |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 61.4 (0.4–159.5)       | 60.9 (17.9–120.4)     | –0.4 (–17.2–16.4)                        | 0.79    |
| Median (IQR)                   | 51.9 (38.3–78.4)       | 61.9 (41.0–78.0)      |  |         |
| <b>Fat</b>                     |                        |                       |  |         |
| g/kg                           |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 2.7 (0–8.7)            | 2.3 (0.6–5.7)         | –0.5 (–1.5–0.5)                          | 0.73    |
| Median (IQR)                   | 2.2 (1.7–3.4)          | 2.0 (1.3–3.1)         |  |         |
| % Energy                       |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 37.1 (2.3–56.1)        | 33.2 (17.1–52.1)      | –3.8 (–9.9–2.2)                          | 0.20    |
| Median (IQR)                   | 38.5 (33.6–39.5)       | 28.7 (26.1–44.3)      |  |         |
| <b>Protein</b>                 |                        |                       |  |         |
| g/kg                           |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 2.8 (0–7.5)            | 2.7 (0.4–5.7)         | –0.1 (–1.0–0.7)                          | 0.92    |
| Median (IQR)                   | 2.6 (1.5–3.3)          | 2.6 (1.8–3.5)         |  |         |
| % Energy                       |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 16.8 (1.0–22.3)        | 17.4 (9.3–42.5)       | 0.6 (–3.4–4.6)                           | 0.87    |
| Median (IQR)                   | 18.9 (15.3–19.4)       | 16.6 (14.2–18.9)      |  |         |
| % RDA                          |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 289.0 (0–712.1)        | 281.9 (49.4–600.0)    | –7.1 (–89.7–75.6)                        | 0.86    |
| Median (IQR)                   | 268.0 (165.5–346.6)    | 282.1 (187.4–363.2)   |  |         |
| <b>Dietary fiber</b>           |                        |                       |  |         |
| Energy-adjusted (g/1000 kcal)  |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 7.9 (0–18.0)           | 7.2 (1.9–15.1)        | –0.7 (–2.9–1.5)                          | 0.51    |
| Median (IQR)                   | 7.7 (5.9–9.9)          | 7.4 (5.7–8.3)         |  |         |
| % AI                           |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 44.5 (0–92.8)          | 48.1 (6.6–91.2)       | 3.5 (–11.1–18.2)                         | 0.62    |
| Median (IQR)                   | 42.3 (32.5–57.5)       | 47.9 (41.1–53.2)      |  |         |
| <b>Sodium</b>                  |                        |                       |  |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 1612.5 (29.9–7390.6)   | 1078.4 (727.7–1403.6) | –564.1 (–1193.1–64.9)                    | 0.03    |
| Median (IQR)                   | 1542.5 (1078.4–1665.6) | 1065.3 (950.7–1190.6) |  |         |
| % UL                           |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 132.4 (0–313.1)        | 100.1 (59.1–206.6)    | –32.3 (–81.9–17.4)                       | 0.19    |
| Median (IQR)                   | 109.8 (74.9–165.5)     | 93.5 (68.2–114.8)     |  |         |
| <b>Calcium</b>                 |                        |                       |  |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 614.9 (44.9–969.1)     | 581.2 (80.0–1520.2)   | –33.7 (–181.6–114.3)                     | 0.64    |
| Median (IQR)                   | 637.7 (549.7–773.5)    | 465.7 (349.2–723.7)   |  |         |
| % RDA                          |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 102.8 (0–334.3)        | 96.3 (20.5–216.4)     | –6.5 (–43.8–30.8)                        | 0.79    |
| Median (IQR)                   | 93.2 (64.2–109.8)      | 76.1 (45.7–140.6)     |  |         |
| <b>Vitamin C</b>               |                        |                       |  |         |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                        |                       |  |         |
| Mean (min-max)                 | 70.8 (0.3–390.5)       | 86.8 (4.5–268.8)      | 15.9 (–35.0–66.9)                        | 0.36    |
| Median (IQR)                   | 30.1 (16.4–63.5)       | 63.2 (33.6–111.3)     |  |         |

|                                |                    |                     |                     |      |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------|
| % RDA                          |                    |                     |                     |      |
| Mean (min-max)                 | 292.1 (0.9–2132.1) | 436.0 (16.0–1307.7) | 143.9 (–80.8–368.7) | 0.08 |
| Median (IQR)                   | 98.1 (62.2–317.7)  | 366.6 (149.5–679.9) |                     |      |
| Vitamin D                      |                    |                     |                     |      |
| Energy-adjusted (µg/1000 kcal) |                    |                     |                     |      |
| Mean (min-max)                 | 3.7 (0–13.3)       | 4.5 (0.3–33.1)      | 0.7 (–2.7–4.2)      | 1.00 |
| Median (IQR)                   | 4.0 (1.8–4.9)      | 3.0 (0.9–5.1)       |                     |      |
| % RDA                          |                    |                     |                     |      |
| Mean (min-max)                 | 36.4 (0–80.4)      | 47.9 (3.2–300.4)    | 3.5 (–11.1–18.2)    | 0.95 |
| Median (IQR)                   | 38.7 (20.3–53.0)   | 35.3 (8.7–58.1)     |                     |      |

Dietary intakes were evaluated in 21 participants at initial evaluation and post-intervention using 24-h recalls. Differences in mean dietary intakes before and after the intervention were compared using Wilcoxon or paired-samples t-tests. IQR: interquartile range (25th to 75th percentiles); RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate intake; UL: Tolerable upper intake level.<sup>1</sup> The mean difference in dietary intake of the group was calculated as dietary intake post-intervention-dietary intake at initial evaluation.

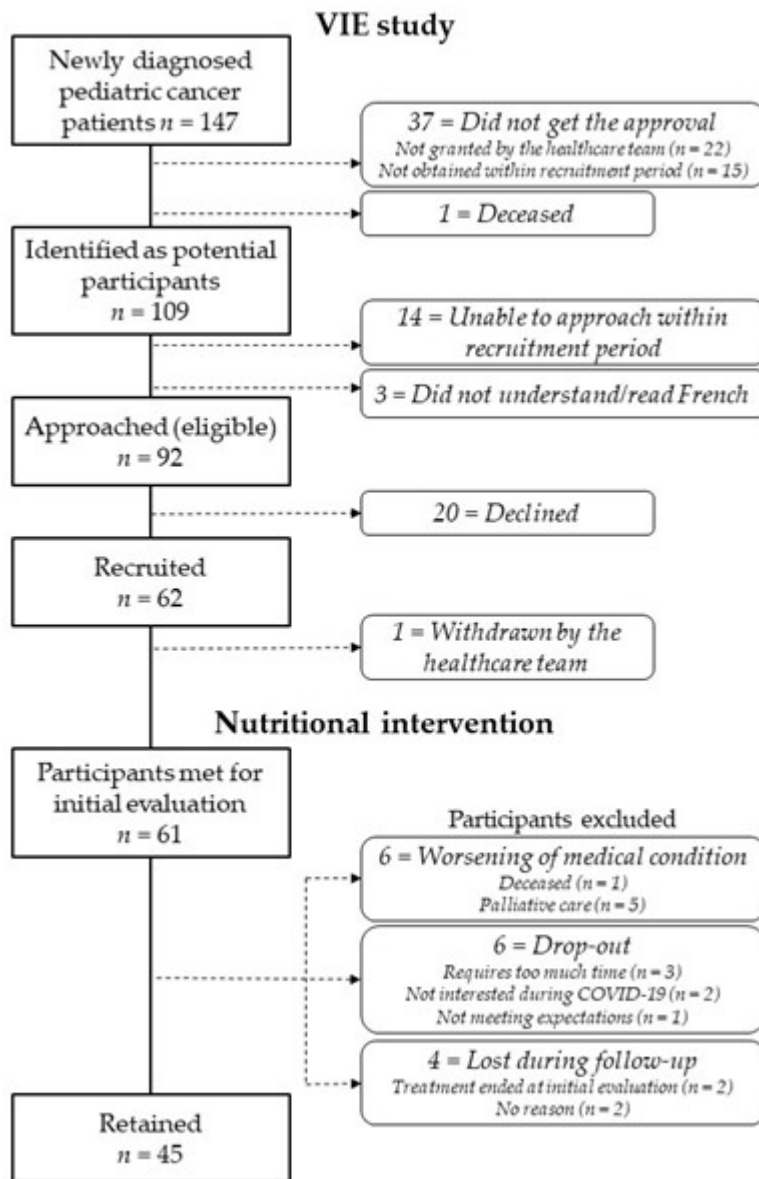
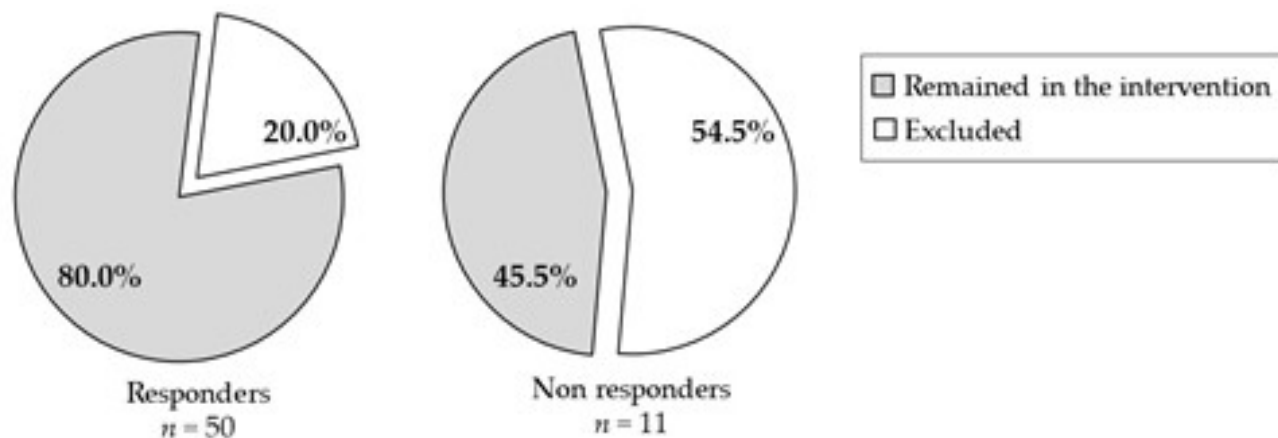


Figure 1. Flow diagram of participants recruited for the nutritional intervention.



**Figure 2. Distribution of participants' retention in the intervention based on their cancer evolution.**

The percentage of patients retained in the intervention and those excluded is illustrated according to participants' cancer evolution (responders vs. non responders). Data were compared using Fisher's exact test.

**Supplementary Table 1. Comparison of attendance and completion rates of study measures at visits among participants retained in the intervention and those excluded**

|                            | Retained<br><i>n</i> = 45             | Excluded<br><i>n</i> = 16 | <i>p</i> -Value |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------------|
|                            | <b>Attendance</b>                     |                           |                 |
| Initial evaluation         |                                       |                           |                 |
| Actual/potential, <i>n</i> | 45/45                                 | 16/16                     |                 |
| Rate (%)                   | 45 (100.0)                            | (100.0)                   | -               |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |                           |                 |
| 3-day food record          | 18 (40.0)                             | 5 (31.3)                  | 0.57            |
| Blood sample               | 42 (93.3)                             | 13 (81.3)                 | 0.18            |
| 24H-R                      | 40 (88.9)                             | 13 (81.3)                 | 0.42            |
| BMI or W/L                 | 45 (100)                              | 16 (100)                  | -               |
| WC                         | 15 (33.3)                             | 5 (31.3)                  | 1.00            |
| MUAC                       | 29 (64.4)                             | 8 (50.0)                  | 0.38            |
| TSFT                       | 23 (51.1)                             | 6 (37.5)                  | 0.40            |
| SSFT                       | 18 (40.0)                             | 5 (31.3)                  | 0.57            |
|                            | <b>Attendance</b>                     |                           |                 |
| 2-month follow-up          |                                       |                           |                 |
| Actual/potential, <i>n</i> | 38/45                                 | 9/11                      |                 |
| Rate (%)                   | (84.4)                                | (81.8)                    | 1.00            |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |                           |                 |
| 24H-R                      | 34 (89.5)                             | 8 (88.9)                  | 1.00            |
| BMI or W/L                 | 38 (100)                              | 7 (77.8)                  | 0.03            |
| WC                         | 7 (18.4)                              | 0                         | 0.82            |
| MUAC                       | 14 (36.8)                             | 5 (50.0)                  | 0.49            |
| TSFT                       | 13 (34.2)                             | 5 (50.0)                  | 0.47            |
| SSFT                       | 11 (28.9)                             | 3 (30.0)                  | 1.00            |
|                            | <b>Attendance</b>                     |                           |                 |
| 4-month follow-up          |                                       |                           |                 |
| Actual/potential, <i>n</i> | 33/45                                 | 5/10                      |                 |
| Rate (%)                   | (73.3)                                | (50.0)                    | 0.26            |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |                           |                 |
| 24H-R                      | 29 (87.9)                             | 2 (40.0)                  | 0.04            |
| BMI or W/L                 | 31 (93.9)                             | 4 (80.0)                  | 0.35            |
| WC                         | 3 (9.1)                               | 0                         | 1.00            |
| MUAC                       | 13 (39.4)                             | 1 (20.0)                  | 0.63            |
| TSFT                       | 10 (30.3)                             | 1 (20.0)                  | 1.00            |
| SSFT                       | 7 (21.2)                              | 1 (20.0)                  | 1.00            |
|                            | <b>Attendance</b>                     |                           |                 |
| 6-month follow-up          |                                       |                           |                 |
| Actual/potential, <i>n</i> | 32/45                                 | 3/6                       |                 |
| Rate (%)                   | (71.1)                                | (50.0)                    | 0.36            |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |                           |                 |
| 24H-R                      | 25 (78.1)                             | 3 (100)                   | 1.00            |
| BMI or W/L                 | 31 (96.9)                             | 3 (100)                   | 1.00            |
| WC                         | 3 (9.4)                               | 0                         | 1.00            |
| MUAC                       | 8 (25.0)                              | 0                         | 1.00            |
| TSFT                       | 6 (18.8)                              | 0                         | 1.00            |
| SSFT                       | 4 (12.5)                              | 0                         | 1.00            |
|                            | <b>Attendance</b>                     |                           |                 |
| 8-month follow-up          |                                       |                           |                 |
| Actual/potential, <i>n</i> | 31/45                                 | 2/1                       |                 |
| Rate (%)                   | (68.9)                                | (50.0)                    | 0.54            |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |                           |                 |
| 24H-R                      | 26 (83.9)                             | 1 (100)                   | 1.00            |



|                            |                                       |         |      |
|----------------------------|---------------------------------------|---------|------|
| BMI or W/L                 | 29 (93.5)                             | 1 (100) | 1.00 |
| WC                         | 3 (9.7)                               | 0       | 1.00 |
| MUAC                       | 7 (22.6)                              | 0       | 1.00 |
| TSFT                       | 7 (22.6)                              | 0       | 1.00 |
| SSFT                       | 6 (19.4)                              | 0       | 1.00 |
| <hr/>                      |                                       |         |      |
| 10-month follow-up         | <b>Attendance</b>                     |         |      |
| Actual/potential, <i>n</i> | 22/45                                 | 1/1     |      |
| Rate (%)                   | (48.9)                                | (100)   | 1.00 |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |         |      |
| 24H-R                      | 20 (90.9)                             | 0       | 0.13 |
| BMI or W/L                 | 21 (95.5)                             | 1 (100) | 1.00 |
| WC                         | 1 (4.5)                               | 0       | 1.00 |
| MUAC                       | 5 (22.7)                              | 0       | 1.00 |
| TSFT                       | 4 (18.2)                              | 0       | 1.00 |
| SSFT                       | 1 (4.5)                               | 0       | 1.00 |
| <hr/>                      |                                       |         |      |
| 12-month follow-up         | <b>Attendance</b>                     |         |      |
| Actual/potential, <i>n</i> | 22/45                                 |         |      |
| Rate (%)                   | (48.9)                                | N/A     | -    |
| Study measures             | <b>Completion rates, <i>n</i> (%)</b> |         |      |
| 24H-R                      | 16 (72.7)                             | N/A     | -    |
| BMI or W/L                 | 19 (86.4)                             | N/A     | -    |
| WC                         | 7 (31.8)                              | N/A     | -    |
| MUAC                       | 9 (40.9)                              | N/A     | -    |
| TSFT                       | 7 (31.8)                              | N/A     | -    |
| SSFT                       | 5 (22.7)                              | N/A     | -    |

Attendance was defined as the number of participants who attended a visit divided by the total number of potential participants. Completion rates of study measures (24H-R, BMI, WC, MUAC, TSFT and SSFT) were calculated based on participants who attended each visit and expressed as percentage. The relationships between feasibility parameters (attendance and study measures completion rates) and retention in the intervention were assessed using Pearson's Chi-Square or Fisher's exact tests. 24H-R: 24-hour recall; BMI: body-mass-index; W/L: weight-for-length ratio; WC: waist-circumference; MUAC: mid-upper arm circumference; TSFT: triceps skinfold thickness; SSFT: subscapular skinfold thickness.

## **4.2 Article 2 – Impact of early nutritional intervention during cancer treatment on dietary intakes and cardiometabolic health in children and adolescents**

Josianne Delorme, Véronique Bélanger, Mélanie Napartuk, Isabelle Bouchard, Caroline Meloche, Daniel Curnier, Serge Sultan, Caroline Laverdière, Daniel Sinnett, Valérie Marcil.

Article préparé pour soumission dans le journal *Children*, prévue en février 2024.

Cet article répond à l'objectif 2.

### **Contribution de l'étudiante**

L'étudiante a complété les évaluations de fin de projet des participants à l'intervention VIE. Elle a collecté les données cliniques, alimentaires, anthropométriques et biochimiques. Elle a effectué la compilation, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et a rédigé, avec la collaboration des co-auteurs, le manuscrit relié.

## **Impact of early nutritional intervention during cancer treatment on dietary intakes and cardiometabolic health in children and adolescents**

Josianne Delorme<sup>a,b</sup>, Véronique Bélanger<sup>a,b</sup>, Mélanie Napartuk<sup>a,b</sup>, Isabelle Bouchard<sup>a</sup>,  
Caroline Meloche<sup>a</sup>, Daniel Curnier<sup>a,c</sup>, Serge Sultan<sup>a,d</sup>, Caroline Laverdière<sup>a,e</sup>, Daniel  
Sinnett<sup>a,e</sup>, Valérie Marci<sup>a,b\*</sup>

*<sup>a</sup> Research Center of the Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Canada*

*<sup>b</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montreal, Montreal, Canada*

*<sup>c</sup> School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montreal, Canada*

*<sup>d</sup> Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada*

*<sup>e</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada*

\*Corresponding author: Valérie Marci

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine (room 4.17.006), Montréal, Québec, Canada  
H3T 1C5

Tél.: +1-514-345-4931 (3272)

Email: [valerie.marci@umontreal.ca](mailto:valerie.marci@umontreal.ca)

## **Abstract**

**Background:** Childhood cancer survivors face an increased risk of developing long-term cardiometabolic complications compared to their peers. This study aims at assessing the impact of the VIE Study multidisciplinary intervention (nutrition, physical activity, psychology) during pediatric cancer treatment on dietary intakes and cardiometabolic health of children and adolescents after the end of their treatment.

**Methods:** Participants were exposed to the VIE interventions and underwent an end-of-study assessment, while control participants had a sole evaluation. Assessment occurred after the end of treatment for both the intervention (mean  $\pm$  standard deviation:  $1.3 \pm 0.8$  year) and the control ( $1.4 \pm 0.8$  year) groups. Nutritional, anthropometric, biochemical and blood pressure data were collected.

**Results:** A total of 45 VIE participants ( $10.2 \pm 4.5$  years old) and 80 controls ( $12.0 \pm 5.6$  years old) were evaluated. Compared to controls, participants to the VIE Study consumed fewer calories ( $1997 \pm 669$  vs.  $1759 \pm 513$ ,  $p=0.042$ ) and had higher energy-adjusted calcium intakes ( $548 \pm 240$  mg/1000 kcal vs.  $432 \pm 197$  mg/1000 kcal,  $p=0.005$ ). Tendencies for higher energy-adjusted intakes were also found in VIE participants compared to controls for total fiber ( $9.2 \pm 3.4$  g/1000 kcal vs.  $8.4 \pm 2.8$  g/1000kcal,  $p=0.188$ ) and vitamin D ( $2.6 \pm 2.0$   $\mu$ g/1000 kcal vs.  $2.2 \pm 2.0$   $\mu$ g/1000 kcal,  $p=0.311$ ). No difference between groups was found for anthropometric or cardiometabolic outcomes.

**Conclusions:** This study supports that a multidisciplinary intervention with a nutritional component implemented early after cancer diagnosis can positively impact the diet of children and adolescents after the end of treatment.

**Keywords:** child, adolescent, cancer, nutrition, dietary intakes, pediatric oncology, intervention, cardiometabolic health

## Introduction

Cancer is the leading cause of death by disease in children and affects 1,000 of them every year in Canada [1, 2]. Fortunately, due to scientific advances, progresses in the survival rates of pediatric cancer have been made in the past decades, now reaching 80% [3]. Nonetheless, cancer treatments come with many side effects. These include digestive side-effects such as dysgeusia, mucositis, nausea, vomiting and diarrhea, all of which have a significant impact on children's dietary intakes and, ultimately, on their nutritional status [4-7]. Other acute effects of cancer treatment are observed on cardiometabolic health of pediatric patients such as glucose intolerance, dyslipidemia and hypertension. During the induction and maintenance phases of treatment, up to 50% of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) develop insulin resistance [8, 9]. In addition, children suffering from hematological cancers and/or treated with L-asparaginase, corticosteroids, or cranial irradiation have a greater propensity to develop dyslipidemia [10]. In a group of children treated for ALL, 15% had steroid-induced hypertension [11], compared with 4% in the general paediatric population [12]. In addition to cardiometabolic complications, children are also at risk of developing malnutrition. The presence of underweight has been reported, at diagnosis, in 5 to 25% of children, and that up to 52.4% are affected during treatment [13]. Conversely, the proportion of overweight or obesity was found to be 8% at diagnosis [14] and 15% at the end of treatment [15]. In children with ALL, body mass index (BMI) tends to increase at the end of the induction phase [16, 17]. BMI can affect patient's response to treatment, as in ALL patients, obesity at diagnosis and an increased BMI during treatment were linked to disease relapse [18].

The evolution of these acute effects on cardiometabolic health over time after treatment is not well understood. In a previous study, our group found that a considerable proportion of children and adolescents who had completed their cancer treatment (mean time since end of treatment: 1.4 year  $\pm$  0.8) present with hypertension (26.3%), dyslipidemia (35.0%), prediabetes (8.1%) and obesity (11.5%) [19]. In the long term, when

compared to their peers, survivors of pediatric cancer face an increased risk of developing various long-term side effects including cardiometabolic complications [20-22]. In fact, 2/3 of childhood cancer survivors will have at least one chronic disease in the long-term [23]. Lipid abnormalities, such as elevated levels of triglycerides (TG) or low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), and low levels of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), were observed in as many as 50% of survivors of childhood ALL [24]. Furthermore, research showed that between 15.3% and 46.4% of childhood cancer survivors experience hypertension or prehypertension at some point in their life [22, 25-27].

The mechanisms underlying the onset of cardiometabolic complications during and after pediatric oncologic treatment are also nebulous. In the general population, there is ample evidence highlighting the substantial influence of diet and other lifestyle habits on cardiovascular and metabolic health [28-31]. Due to the side-effects of treatment, which include gustatory and olfactory sensory dysfunction, children and adolescents undergoing cancer treatment often have a high intake of low-quality foods, a situation exacerbated when corticosteroids are included in treatment protocols [32-35]. It has been reported that childhood cancer survivors show little adherence to recommendations on diet and physical activity designed to promote better cardiometabolic health [36-38]. Inadequate intakes in calcium and vitamin D, have been reported in 68 to 75% of childhood cancer survivors [39-43], which exacerbates the risk of bone complications [44]. The fact that some preferences, especially for fast-food, persist after the end of treatment may contribute, in the long-term, to the risk of developing obesity and hence cardiometabolic complications [45]. Few interventions targeting lifestyle habits have been designed to address these issues and most of those that were implemented have been deployed towards the end of treatment or after [46-51]. To our knowledge, only one intervention has been initiated early after cancer diagnosis in a pediatric cohort [49]. As childhood and adolescence are crucial periods for the acquisition of eating habits, it is essential to intervene early in order to prevent unhealthy behaviors from persisting over time. Hence,

early (ie. close to the diagnosis) management of acute side effects influencing patient's dietary habits may be favorable for this population [52, 53].

The VIE Study (Valorisation, Intervention, Education) is a multidisciplinary study designed to support and inform children and adolescents diagnosed with cancer and their family about healthy lifestyle habits in order to prevent short- and long-term complications of cancer treatment [54, 55]. Here, we aim to assess the impact of VIE Study on nutritional intakes and cardiometabolic health of children and adolescents after the end of their treatment.

## **Materials and Methods**

### Study design and Ethics

The VIE Study took place at Sainte-Justine University Hospital Center (SJUHC) in Montreal, Quebec, Canada from February 2018 to August 2022. The design of the nutritional, physical activity and psychosocial interventions has been described elsewhere [56-58]. The study design comprises of 2 groups: the intervention group (participants exposed to the VIE intervention) and the control group (participants who were assessed before the deployment of the VIE Study). All study procedures were approved by the Ethics Review Board of the SJUHC (#2017-1413) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from patient and/or parent/legal guardian.

### Recruitment of participants

*Intervention group.* Recruitment of participants was carried out from February 2018 to December 2019. Inclusion criteria were to be: 1) 21 years old or younger at diagnosis; 2) treated with chemotherapy or radiotherapy; 3) able to give informed consent (by parents or legal guardians). Eligible participants (n = 92) were approached by the clinical coordinator for study presentation if time since diagnosis was between 4 and 12 weeks and if the three inclusion criteria were met. The medical team had the right to withdraw

participant from the study if their health condition no longer allowed them to participate (e.g., palliative care).

*Control group.* Recruitment took place from June 2017 to October 2019. Inclusion criteria were: 1) have received a diagnosis of pediatric cancer (21 years old or less); 2) have been treated with chemotherapy and/or radiotherapy; and 3) have completed cancer therapy. Children with relapse or a second neoplasm were excluded. These participants were recruited before the initiation of the VIE Study and therefore received regular medical care.

#### Components of the VIE intervention

*Nutritional intervention.* Details of the nutritional intervention and its feasibility as part of the VIE Study have been previously described [54, 58]. Briefly, the VIE nutritional intervention aims at promoting healthy eating behaviors to ensure normal growth and development of the children, weight maintenance during and after treatment and, ultimately, prevent long-term health complications. The intervention approach is based on motivational interviewing encouraging patients to improve their diet and parents to accompany children in their new challenges. Two registered dieticians (RD) conducted the intervention which consisted of an initial assessment, follow-up visits planned every month for one year and a one-year assessment. After the first year of nutritional intervention, the need for additional follow-up was discussed with the participant and/or parents and, if necessary, the frequency of appointments was set to their preference. Adherence to the procedures planned during the one-year nutritional intervention has been previously described [54].

*Physical activity intervention.* As previously described [55], the physical activity intervention aimed at supporting the long-term well-being of patients by promoting the benefits of adopting an active lifestyle during and after the disease. The intervention, conducted by kinesiologists consisted of a baseline assessment to evaluate physical capacity. Based on this evaluation, a training program was established according to the participant's needs, abilities, health, functional status and goals. Two to three physical



activity sessions ( $\approx$  45 min) per week for 6 weeks were planned, including at least one supervised session weekly (in-hospital or home-based using a virtual meeting platform) by a kinesiologist to encourage adherence and participation. Each session consisted of 30 minutes of cardiovascular activity (i.e., moderate-intensity aerobic exercise) and 15 minutes of adapted functional exercise (e.g. balance, resistance, flexibility training, muscular fitness). A reassessment was scheduled every two months, or whenever necessary, in order to adapt the program to the participant's medical condition and needs.

*Psychosocial intervention.* The psychosocial intervention was offered to the parents of participants recruited into the VIE Study. The proposed support, named TACKING BACK CONTROL TOGETHER, has been described in details [59]. Briefly, the intervention, conducted by a trained psychologist, aimed to teach and improve parents' problem-solving skills by 6 60-minute sessions, over a period of 6 to 8 weeks. The first 4 sessions were conducted individually (i.e. with a single parent), while the last two included the participation of both parents and focused on couple communication and dyadic adjustment. The impact of the intervention on parental emotional distress was recently published [60].

#### Data collection

VIE participants underwent an end-of-study assessment, which occurred from January 2021 to August 2022, that included the collection of clinical, nutritional, anthropometric and biochemical data. For control participants, data were gathered at a single visit from June 2017 to October 2019.

*Demographic, clinical and treatment data.* Information about patients' demographics (sex, age at diagnosis, age at the end of treatment, age at end-of-study assessment), diagnosis (leukemia, lymphoma, sarcoma or others), cancer treatment (duration, time since end of treatment, exposure to radiotherapy and to corticosteroid therapy) was collected from medical charts.

*Nutritional data.* Dietary data were collected using a 24-hour recall which was completed with a RD. Nutritional data were analyzed using Nutrific<sup>®</sup> software developed by the Department of Food Science and Nutrition of Laval University and based on the 2015 Canadian Nutrient File. Total daily energy (kcal) was computed, and daily nutrient intakes were adjusted for energy (per 1000 kcal). Assessment of macronutrient intakes included fat (g/kg, %total energy [TE]), protein (g/kg, %TE, %recommended dietary allowance [RDA]), total carbohydrates (g/kg, %TE) and total fiber (g/1000 kcal, %adequate intake [AI]). Micronutrient intakes including sodium (mg/1000 kcal, %tolerable upper intake level [UL]), calcium (mg/1000 kcal, %RDA), vitamin C (mg/1000 kcal, %RDA) and vitamin D (ug/1000 kcal, %RDA) were also computed and analyzed. Two diet quality scores [Diet Quality Index (DQI) [61] and Healthy Diet Indicator (HDI) [62]] were calculated based on the 24-hour recall. While the DQI is a continuous score of 100 points, the HDI score is based on the level of adherence to nutritional recommendations: low, medium or good. For both scores (DQI and HDI), higher total results indicate a better-quality diet.

*Anthropometric data.* Weight and height were measured by the oncology nurse at the nearest 0.1 kg and 0.1 cm and used to compute BMI (if >2 years) or the weight-for-length (W-L) ratio (if <2 years) and their z-scores. The z-scores were determined using the Microsoft<sup>®</sup> Office Excel<sup>®</sup> tool developed by the British Columbia Children Hospital and the Canadian Pediatric Endocrine Group based on the 2014 version of Growth Charts for Canada [63]. Waist circumference (WC) and mid-upper arm circumference (MUAC) were measured by the RD with a non-stretchable measuring tape with an accuracy of 0.1 cm. The tricipital (TSFT) and subscapular (SSFT) skin folds were measured with a Harpenden skinfold caliper with a precision of 0.2 mm by the average of 2 consecutive measurements.

*Nutritional status and vitamin D.* Participants' nutritional status at assessment was determined by the calculated z-scores for the W-L ratios (for infants ≤ 2 years old) or the BMI-for-age (for patients aged from 2 to 19 years) and based on Canada's growth indicators statement [64]. Patients having a z-score <-2.0 (W\L ratio or BMI-for-age) were considered malnourished. For infants (0 to 2 years old) and children (2 to 5 years old), ≥-

2.0 to  $\leq 3.0$  z-score indicated a normal nutritional status and  $> 3.0$  z-score indicated obesity. For participants 5 years old and older, z-scores  $\geq -2.0$  to  $\leq 2.0$  were considered having a normal nutritional status;  $> 2.0$  were described with obesity [64-66]. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured in serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Vitamin D status thresholds were based on the 2016 Consensus Report of Experts that defines sufficiency:  $> 50$  nmol/L; insufficiency 30-50 nmol/L; and deficiency:  $< 30$  nmol/L [67].

*Blood pressure, biochemical data and cardiometabolic health.* Data on blood pressure (BP, systolic and diastolic BP) were collected from the medical chart of participant and z-scores were calculated using the British Columbia Children's Hospital Microsoft® Office Excel® tool (version: 2022/01/17) using references of the American Academy of Pediatrics [68]. Biochemical data were planned to assess patients' cardiometabolic health and included total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, and glycated hemoglobin (HbA1c) as previously described [54]. To assess the presence of cardiometabolic complications, parameters were classified according to current recommendations based on sex, age and/or height to identify high BP, high HbA1c, blood lipid abnormalities (high TC, high LDL-C and low HDL-C) and obesity as previously detailed [54]. Cut-off values (Supplementary Table 5) were based on the current recommendations and the 2019 AHA scientific statement for childhood cancer [64, 68-72].

#### Data analysis

Continuous variables are described as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and median with range (min-max) while categorical data are presented as prevalence (%). Pearson Chi-square or Fisher's exact tests were used to assess the relationship between categorical variables: sex (female vs. male), cancer diagnosis (leukemia, lymphoma, sarcoma vs. other), adequacy of intakes in fat and carbohydrates ( $>$  acceptable macronutrient distribution range [AMDR] vs. = AMDR vs.  $<$  AMDR), proteins ( $>$  RDA vs.  $<$  RDA), total dietary fiber ( $>$  AI vs.  $<$  AI), sodium ( $>$  UL vs.  $<$  UL), as well as calcium, vitamin C and vitamin D ( $>$  RDA vs.  $<$  RDA). Presence of abnormal values or cardiometabolic complications (high

BP, high HbA1c, blood lipid abnormalities, obesity,  $\geq 2$  complications) are reported as prevalence (%) and compared between groups using Pearson Chi-square test. Student's t-tests were used to compare differences in the means of the continuous variables between the control and the intervention groups. Analyses were also carried out after stratification according to age group at diagnosis, i.e. children (< 10 years) and adolescents ( $\geq 10$  years). The relationship between season (summer vs. fall vs. spring vs. winter) of sampling and vitamin D status (sufficiency vs. insufficiency vs. deficiency) or study group (controls vs. VIE participants) was assessed using Chi-square test. Analyses were performed using SPSS version 25.0 (IBM, Armonk, New York). A  $p$ -value <0.05 was considered statistically significant.

## **Results**

### Recruitment of VIE and control participants

A total of 62 participants were recruited in the VIE intervention group as illustrated in the flow diagram (Figure 1). One participant was withdrawn by the healthcare team and thus 61 were met for the initial evaluation. Fifty of them were eligible for the end-of-study assessment, as 11 participants were not included because of deceased ( $n=5$ ), self-exclusion ( $n=3$ ), loss in follow-up ( $n=2$ ) or relapse ( $n=1$ ). Overall, 45 patients completed the end-of-study assessment. In the control group, a total of 85 participants were enrolled (Figure 2). Five of them were excluded because of relapse ( $n=1$ ), uncompleted treatment ( $n=3$ ) and the impossibility to collect blood sample ( $n=1$ ). Dietary data were missing for 3 participants. Thus, data were analyzed for 77 control participants.

### *Characteristics of participants*

The socio-demographic characteristics of participants are described in Table 1. Mean age of the VIE intervention group at the end-of-study assessment ( $10.2 \pm 4.5$  years) was slightly inferior than of the control group ( $12.0 \pm 5.6$ ), but without reaching statistical significance. In the VIE intervention group, 23 were male (51.1%), mean treatment duration was 1.4 years and study assessment occurred at 1.3 year ( $\pm 0.8$ ) after the end of

treatment. When compared to the control group, these characteristics were not different. In both groups, approximately half of the participants were diagnosed with leukemia.

#### Comparison of dietary intakes

Participants' dietary intakes at end-of-study assessment are presented in Table 2. VIE participants had lower mean total caloric intake compared to controls ( $1759.0 \pm 513.4$  kcal vs.  $1996.6 \pm 669.0$  kcal,  $p=0.042$ ). Also, there were tendencies (not statistically significant) for higher fat and protein mean intakes in the VIE intervention group, and lower carbohydrate intakes compared to the control group. The proportion of patients with intakes above the Acceptable Macronutrient Distribution Range (AMDR) for lipids was superior in the VIE group, but the difference was not statistically significant (51.1% vs. 33.8%,  $p=0.057$ ). VIE participants also had higher mean energy-adjusted calcium intake than controls ( $547.5 \pm 240.0$  mg/1000kcal vs.  $432.3 \pm 197.1$  mg/1000kcal,  $p=0.005$ ). Vitamin D followed a similar trend as higher mean energy-adjusted intake was computed in VIE participants compared to controls, but without reaching statistical significance ( $2.6 \pm 2.0$   $\mu\text{g}/1000$  kcal vs.  $2.2 \pm 2.0$   $\mu\text{g}/1000$  kcal,  $p=0.311$ ). The same tendencies were found when the groups were stratified according to age group (children and adolescents) (Supplementary Table 1). There was no difference between groups in the calculated diet scores DQI and HDI (Table 3).

#### Anthropometric profile

Comparison of anthropometric measures in z-scores revealed no statistically significant difference between VIE and control participants (Table 4), even when data were stratified according to age group (Supplementary Table 2).

#### Biochemical profile, blood pressure and cardiometabolic health

As shown in Table 5, the BP and the biochemical data were similar between the VIE and control groups. There was a slightly lower mean 25(OH)D blood levels in the VIE intervention group compared to controls ( $65.4 \pm 29.3$  nmol/L vs.  $70.2 \pm 23.5$  nmol/L,

p=0.360). Thus, in comparison to controls, a slightly higher proportion of participants in the intervention group were below the sufficiency threshold (20.3% vs. 34.3%; p=0.276). Subsequently, vitamin D analyses were carried out to take into account the season in which the assessment was performed, given the endogenous production with sunlight exposure [73, 74]. Accordingly, there was an association between vitamin D status and the season of assessment for all participants (Figure 3A). We found that 25(OH)D levels for 8 out of 109 participants (7.3%) were classified as deficient. Of these, 62.5% were collected during winter and spring, compared to 38.5% in summer and autumn (p=0.020). In line with our results, a larger proportion of for VIE participants were assessed during winter and spring compared to controls (68.2% vs. 33.8%; p=0.01) (Figure 3B). Finally, the proportion of cardiometabolic complications was not different between the two groups, even when analyzed according to age group (Table 6).

## **Discussion**

This study highlights the positive impact of the VIE Study nutrition intervention on the diet of children and adolescents when measured after the end of cancer treatment, without being reflected on indicators of cardiometabolic health.

Compared to controls, participants to the VIE Study had a lower mean calorie intake, but higher calcium consumption when diet was assessed following the end of the intervention. The uniqueness of the VIE Study lies in the fact that it is a multi-faceted intervention that includes all cancer diagnoses and is implemented early after diagnosis (mean time 13.9 weeks). Yet, most of the interventions targeting healthy habits in pediatric oncology have been performed only with ALL patients and during the maintenance phase [46, 48, 51, 74, 75]. Nevertheless, some of these interventions have had positive impacts. Among them, a randomized nutritional counseling intervention of 22 children with ALL initiated during the maintenance phase reported a reduction in mean calorie intake after 12 months of follow-up when compared to baseline, which was not observed in controls [46]. Similarly, a 12-week lifestyle intervention performed with 15 children with ALL on maintenance therapy and their parents led to an increase in milk

consumption and protein intake at end of the intervention [51]. To our knowledge, only one study other than ours was initiated early after diagnosis. This pilot study including 23 children with ALL proposed a 6-month dietary intervention initiated within 3 days of starting induction therapy. Comparing dietary intake to baseline revealed a reduction in sugar intake, in parallel with higher protein and vegetable consumption [49]. These results are in line with those described by our group revealing that, in 36 participants of the VIE Study, there was an improvement in diet quality, assessed with the DQI, and higher energy and protein intakes at the end of the one-year nutritional intervention, compared with baseline [58]. With the current study, the main difference is that dietary outcomes were assessed on average 1.3 years after the completion of the intervention and were compared to a control group. While this limits comparison with the existing literature, it provides a better picture of participants' ability to maintain the eating habits acquired during the intervention.

Weight gain can be an important issue during cancer treatment in children and adolescents. In children undergoing treatment for ALL, BMI tends to increase at the end of the induction phase in relation with corticotherapy [16, 17]. A high BMI or the presence of obesity at diagnosis has been associated with an increased risk of complications [76] (i.e., wound infection and arterial thrombosis), obesity in survivorship [22, 77] and, in ALL, disease relapse [18]. Hence, it is important to better understand and address this issue. In our study, we found no difference in the mean of anthropometric parameters or in the proportion of obesity between the VIE and control groups. However, the prevalence of obesity was quite low in both groups, i.e. 14.3% in VIE participants and 11.8% in controls, which may explain why the intervention had no effect on this parameter. In the literature, a nutritional intervention during the maintenance phase led to lower weight gain in patients who took part in the intervention compared to controls, but the measurements were taken immediately after the intervention [75]. Another study observed less weight gain in the intervention group only in adolescents aged over 14 years old [78]. In contrast and according to our results, other studies reporting the impact of lifestyle interventions

to promote weight management in pediatric oncology failed to demonstrate an effect on anthropometric parameters [46, 48-51, 79].

Similarly, in our study, no difference between groups was found in indicators of cardiometabolic health or in vitamin D levels. Our group has previously described an increase in the levels of mean HDL-C and 25(OH)D at the end of the VIE one-year nutritional intervention compared to baseline [58], changes that may be attributed to an improvement in participants' medical condition, rather solely to the intervention. While cancer treatments can affect one's metabolism including blood lipids and glucose [10, 80] and nutritional status [81], the role of nutrition in preventing cardiometabolic complications in this context is not known. In a healthy lifestyle intervention with ALL pediatric patients, no difference in TC, HDL-C, triglycerides and HbA1c, assessed at the end of the intervention, was found between control and intervention patients [78]. Nonetheless, in the general population, an unbalanced diet is a significant but modifiable risk factor for cardiovascular disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome and osteoporosis [82, 83]. It is possible that the impact of a healthy lifestyle intervention is more observable over the long term after cancer as studies widely documented the higher prevalence of dyslipidemia [22, 84], hypertriglyceridemia, high LDL-C and low HDL-C in long-term survivors of pediatric cancer [22, 27, 85, 86]. In parallel, the season in which the assessment was carried out could contribute to explain the lack of difference between groups. In Canada, levels of vitamin D are the highest during summer or autumn [73], due to higher skin exposure to sunlight as UVB irradiation induce endogenous vitamin D synthesis [73, 87]. The fact that a higher proportion of control participants were assessed during these seasons may have affected the ability to detect the impact of the intervention itself.

Our study has several strengths including the considerable group size for a study of this nature. In the literature, only two studies on healthy lifestyle intervention during pediatric cancer treatment had a larger or equivalent number of participants [88, 89]. Also, the



multi-disciplinary aspect of the VIE Study allowed participants to receive comprehensive care to maximize the beneficial impact of the intervention. Moreover, we were able to describe a positive impact of the intervention on diet 1.3 years after the end of the intervention, a unique aspect allowing to assess the persistence of the effect of our approach. Having a control group, comparable in terms of age, sex and diagnosis, is another strength for measuring the impact of the intervention. Finally, our study included several cancer diagnoses, making results more generalizable and representative for this population.

Our study also has limitations. Of note, the COVID-19 pandemic occurred during the VIE intervention, while the assessments of the control group had been performed beforehand. The stress and isolation experienced by families may have influenced their lifestyle habits and, consequently, the outcomes at end-of-study assessment. Moreover, for feasibility and logistical reasons, a single 24-hour recall was used to collect participants' food intake. It has been shown that the 3-day food record or repetitive 24-hour recalls are more reliable to assess usual food intake of individuals [90, 91]. Besides, as much as the heterogeneity of diagnoses is a study strength, this implies a high degree of variability in participants' treatment protocols. Given that the VIE study comprises various elements such as physical activity and psychological support alongside the nutrition intervention and all deployed simultaneously early after diagnosis, it is reasonable to assume that certain outcomes may not be exclusively influenced by the nutritional aspect alone. Finally, the fact that participants in this study were not stratified according to their adherence to the VIE intervention also represents a limitation.

## **Conclusion**

In conclusion, the VIE nutrition intervention had a slight but positive impact on participants' diet when compared to a control group, without this being reflected in their cardiometabolic profile. While this supports the relevance of early healthy lifestyle intervention in pediatric oncology, further research is needed to determine whether and how this can improve patients' health over the medium and long term.

## References

1. Société canadienne du cancer. *Vue d'ensemble des statistiques sur le cancer*. 2022 4 août 2022]; Available from: <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/cancer-statistics-at-a-glance>
2. Gouvernement du Canada. *Incidence du cancer chez les enfants au Canada*. 2022; Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/incidence-cancer-enfants-canada.html>.
3. Robison, L.L., et al., *The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(14): p. 2308-18.
4. Arpaci, T., E.K. Toruner, and N. Altay, *Assessment of Nutritional Problems in Pediatric Patients with Cancer and the Information Needs of Their Parents: A Parental Perspective*. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2018. **5**(2): p. 231-236.
5. Brinksma, A., et al., *Finding the right balance: An evaluation of the adequacy of energy and protein intake in childhood cancer patients*. *Clin Nutr*, 2015. **34**(2): p. 284-90.
6. Robinson, D.L., et al., *Nutritional screening and early intervention in children, adolescents, and young adults with cancer*. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2012. **29**(6): p. 346-55.
7. Sacks, N., et al., *The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*. *S. Oncology, Hematopoietic Transplant, and Survivorship*, 2010: p. 349–377.
8. Esbenshade, A.J., et al., *Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **56**(3): p. 372-8.
9. McCormick, M.C., et al., *Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs*. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. **67**(9): p. e28475.
10. Armstrong, G.T., et al., *Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(12): p. 1218-27.
11. Bakk, I., et al., *Steroid-induced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. **40**(1): p. 27-30.
12. Song, P., et al., *Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Pediatr*, 2019. **173**(12): p. 1154-1163.

13. Viani, K., et al., *Nutrition of Children With Cancer in Brazil: A Systematic Review*. JCO Glob Oncol, 2020. **6**: p. 242-259.
14. Belle, F.N., et al., *Overweight in childhood cancer patients at diagnosis and throughout therapy: A multicentre cohort study*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 835-841.
15. Revuelta Iniesta, R., et al., *Nutritional status of children and adolescents with cancer in Scotland: A prospective cohort study*. Clin Nutr ESPEN, 2019. **32**: p. 96-106.
16. Withycombe, J.S., et al., *Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(3): p. 434-9.
17. Zhang, F.F., et al., *Obesity is an important health problem in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(11): p. 2058-9.
18. Egnell, C., et al., *Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols*. Eur J Haematol, 2020. **105**(6): p. 797-807.
19. Belanger, V., et al., *Cardiometabolic Health After Pediatric Cancer Treatment: Adolescents Are More Affected than Children*. Nutr Cancer, 2022. **74**(9): p. 3236-3252.
20. Faber, J., et al., *Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study*. Eur Heart J, 2018. **39**(17): p. 1555-1562.
21. Hoffman, K.E., et al., *Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(2): p. 341-6.
22. Levy, E., et al., *Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia - A Petale Cohort*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 17684.
23. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(15): p. 1572-82.
24. Morel, S., et al., *Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors*. J Lipid Res, 2017. **58**(5): p. 982-993.
25. Chow, E.J., et al., *Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2007. **110**(10): p. 2313-20.
26. Haddy, T.B., R.B. Mosher, and G.H. Reaman, *Hypertension and prehypertension in long-term survivors of childhood and adolescent cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(1): p. 79-83.

27. Nottage, K.A., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort*. Br J Haematol, 2014. **165**(3): p. 364-74.
28. Gomez-Delgado, F., et al., *Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: From individual foods to dietary patterns*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021. **61**(10): p. 1651-1669.
29. O'Keefe, J.H., N.M. Gheewala, and J.O. O'Keefe, *Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(3): p. 249-55.
30. Seo, Y.G., et al., *The Effect of a Multidisciplinary Lifestyle Intervention on Obesity Status, Body Composition, Physical Fitness, and Cardiometabolic Risk Markers in Children and Adolescents with Obesity*. Nutrients, 2019. **11**(1).
31. Cao, Y., et al., *The effect of different intensity physical activity on cardiovascular metabolic health in obese children and adolescents: An isothermal substitution model*. Front Physiol, 2023. **14**: p. 1041622.
32. Beaulieu-Gagnon, S., V. Belanger, and V. Marcil, *Food habits during treatment of childhood cancer: a critical review*. Nutr Res Rev, 2019. **32**(2): p. 265-281.
33. Cohen, J., et al., *Poor Diet Quality in Children with Cancer During Treatment*. J Pediatr Oncol Nurs, 2021. **38**(5): p. 313-321.
34. Murphy, A.J., M. White, and P.S. Davies, *Body composition of children with cancer*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(1): p. 55-60.
35. Wright, M., et al., *A Comprehensive Healthy Lifestyle Program for Children Receiving Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: Feasibility and Preliminary Efficacy Data*. Rehabilitation Oncology, 2013. **31**(3): p. 6-13.
36. Belle, F., et al., *Low adherence to dietary recommendations in adult childhood cancer survivors*. Clin Nutr, 2017. **36**(5): p. 1266-1274.
37. Berdan, C.A., et al., *Childhood cancer survivors and adherence to the American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity*. J Cancer Surviv, 2014. **8**(4): p. 671-9.
38. Robien, K., et al., *Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2008. **30**(11): p. 815-22.
39. Cohen, J., et al., *Nutritional concerns of survivors of childhood cancer: A "First World" perspective*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67 Suppl 3**: p. e28193.
40. Cohen, J., et al., *Dietary intake after treatment in child cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(5): p. 752-7.

41. Demark-Wahnefried, W., et al., *Survivors of childhood cancer and their guardians*. Cancer, 2005. **103**(10): p. 2171-80.
42. Murphy, A.J., et al., *Body composition of children with cancer during treatment and in survivorship*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(4): p. 891-6.
43. Tylavsky, F.A., et al., *Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(7): p. 1362-9.
44. Zhang, F.F., et al., *Comparison of childhood cancer survivors' nutritional intake with US dietary guidelines*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(8): p. 1461-7.
45. Shams-White, M., et al., *Food craving and obesity in survivors of pediatric ALL and lymphoma*. Appetite, 2016. **96**: p. 1-6.
46. Li, R., et al., *A randomized nutrition counseling intervention in pediatric leukemia patients receiving steroids results in reduced caloric intake*. Pediatr Blood Cancer, 2017. **64**(2): p. 374-380.
47. Lynch, W.C., et al., *Childhood obesity prevention in rural settings: background, rationale, and study design of '4-Health,' a parent-only intervention*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 255.
48. Moyer-Mileur, L.J., L. Ransdell, and C.S. Bruggers, *Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(4): p. 259-66.
49. Walters, M., et al., *A bilingual dietary intervention early in treatment is feasible and prevents weight gain in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2021. **68**(5): p. e28910.
50. Wright, M., et al., *A Comprehensive Healthy Lifestyle Program for Children Receiving Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: Feasibility and Preliminary Efficacy Data*. Rehabilitation Oncology, 2013. **31**(3): p. 6-13.
51. Zhang, F.F., et al., *Early Lifestyle Intervention for Obesity Prevention in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia*. Nutrients, 2019. **11**(11).
52. Schoeman, J., *Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit*. Indian J Cancer, 2015. **52**(2): p. 186-90.
53. Stern, M., et al., *Weight Trajectories of Israeli Pediatric Cancer Survivors*. J Pediatr Psychol, 2017. **42**(5): p. 588-597.
54. Belanger, V., et al., *Early Nutritional Intervention to Promote Healthy Eating Habits in Pediatric Oncology: A Feasibility Study*. Nutrients, 2022. **14**(5).

55. Caru, M., et al., *The VIE study: feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer*. Support Care Cancer, 2020. **28**(6): p. 2627-2636.
56. Baker, K.S. and K.L. Syrjala, *Long-term complications in adolescent and young adult leukemia survivors*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018. **2018**(1): p. 146-153.
57. Saultier, P., et al., *Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study*. Haematologica, 2016. **101**(12): p. 1603-1610.
58. Napartuk, M., et al., *Improvement of Diet after an Early Nutritional Intervention in Pediatric Oncology*. Children (Basel), 2023. **10**(4).
59. Ogez, D., et al., *“Taking back control together”: Definition of a new intervention designed to support parents confronted with childhood cancer*. Cogent Medicine, 2021. **8**(1): p. 1944476.
60. Levesque, A., et al., *Do problem-solving skills help mitigate emotional distress through perceived control and self-efficacy in parents of children with cancer?* Psychooncology, 2023. **32**(2): p. 247-255.
61. Kim, S., et al., *The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States*. J Nutr, 2003. **133**(11): p. 3476-84.
62. Huijbregts, P., et al., *Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study*. BMJ, 1997. **315**(7099): p. 13-7.
63. Rodd, C., et al., *Extending World Health Organization weight-for-age reference curves to older children*. BMC Pediatr, 2014. **14**: p. 32.
64. Dietitians of, C., et al., *Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts*. Can J Diet Pract Res, 2010. **71**(1): p. e1-3.
65. Browne, E.K., et al., *Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2018. **124**(21): p. 4248-4259.
66. Must, A. and S.E. Anderson, *Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**(4): p. 590-4.
67. Munns, C.F., et al., *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(2): p. 394-415.

68. Flynn, J.T., et al., *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2017. **140**(3).
69. American Diabetes Association, *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-S28.
70. de Ferranti, S.D., et al., *Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(13): p. e603-e634.
71. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular, H., et al., *Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report*. Pediatrics, 2011. **128 Suppl 5**(Suppl 5): p. S213-56.
72. Whelton, P.K., et al., 2017 *ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2018. **138**(17): p. e484-e594.
73. Janz, T. and C. Pearson. *Vitamin D blood levels of Canadians*. . 2013 December 7, 2023]; Catalogue no. 82-624-X:[Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-624-x/2013001/article/11727-eng.htm>
74. Stern, M., et al., *Adaptation of an obesity intervention program for pediatric cancer survivors (NOURISH-T)*. Clinical Practice in Pediatric Psychology, 2013. **1**(3): p. 264-75.
75. Hill, R., et al., *Early Nutrition Intervention Attenuates Weight Gain for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Maintenance Therapy*. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. **40**(2): p. 104-110.
76. Hingorani, P., et al., *Body mass index (BMI) at diagnosis is associated with surgical wound complications in patients with localized osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(6): p. 939-42.
77. Murphy, B.R., et al., *High Rates of Obesity at Presentation Persist into Survivorship across Childhood Cancer Types*. Child Obes, 2020. **16**(4): p. 250-257.
78. Huang, J.S., et al., *Fit4Life: a weight loss intervention for children who have survived childhood leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(5): p. 894-900.
79. Blair, C.K., et al., *Harvest for health gardening intervention feasibility study in cancer survivors*. Acta Oncol, 2013. **52**(6): p. 1110-8.

80. Esbenshade, A.J., et al., *Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(8): p. 1287-91.
81. Morrell, M.B.G., et al., *Dietary intake and micronutrient deficiency in children with cancer*. *Pediatr Blood Cancer*, 2019. **66**(10): p. e27895.
82. Atkins, J.L., et al., *High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men*. *J Nutr*, 2014. **144**(5): p. 673-80.
83. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**(4): p. e29-322.
84. Meacham, L.R., et al., *Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(1): p. 170-81.
85. AbdelHameid, D., et al., *Long term effects of therapy among childhood cancer survivors treated in the last two decades*. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2019. **4**(1): p. 12-16.
86. Bayram, C., et al., *Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature*. *Turk J Haematol*, 2017. **34**(1): p. 40-45.
87. Ross, A.C., et al., *The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(1): p. 53-58.
88. Cox, C.L., et al., *Adolescent survivors: a secondary analysis of a clinical trial targeting behavior change*. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. **45**(2): p. 144-54.
89. Mays, D., et al., *Efficacy of the Survivor Health and Resilience Education (SHARE) program to improve bone health behaviors among adolescent survivors of childhood cancer*. *Ann Behav Med*, 2011. **42**(1): p. 91-8.
90. Crawford, P.B., et al., *Comparative advantage of 3-day food records over 24-hour recall and 5-day food frequency validated by observation of 9- and 10-year-old girls*. *J Am Diet Assoc*, 1994. **94**(6): p. 626-30.
91. Resnicow, K., et al., *Validation of three food frequency questionnaires and 24-hour recalls with serum carotenoid levels in a sample of African-American adults*. *Am J Epidemiol*, 2000. **152**(11): p. 1072-80.



**Table 1. Characteristics of participants**

|  | <b>Control<br/>participants<br/>n=77</b> | <b>VIE<br/>participants<br/>n=45</b> | <b><i>P</i>-value</b> |
|--|--|--------------------------------------|-----------------------|
| <b>Sex, n (%)</b>  |  |                                      |                       |
| Male   | 34 (44.2)                                | 23 (51.1)                            | 0.573                 |
| Female   | 43 (55.8)                                | 22 (48.9)                            |                       |
| <b>Age at diagnosis (y)</b>  |  |                                      |                       |
| Mean ± SD  | 9.1 ± 5.6                                | 7.5 ± 4.7                            | 0.106                 |
| Median (min – max)   | 7.4 (1.1 – 17.9)                         | 5.7 (1.3 – 16.1)                     |                       |
| <b>Age at end of treatment (y)</b>                                       |  |                                      |                       |
| Mean ± SD  | 10.6 ± 5.5                               | 8.9 ± 4.5                            | 0.077                 |
| Median (min – max)   | 7.9 (2.8 – 19.7)                         | 7.0 (1.9 – 18.1)                     |                       |
| <b>Age at end-of-study assessment (y)</b>                                |  |                                      |                       |
| Mean ± SD  | 12.0 ± 5.6                               | 10.2 ± 4.5                           | 0.064                 |
| Median (min – max)   | 9.9 (4.5 – 21.0)                         | 8.3 (3.2 – 18.9)                     |                       |
| <b>Age categories at end-of-study<br/>assessment, n (%)</b>              |  |                                      |                       |
| Children (< 10 y.o.)   | 44 (57.1)                                | 30 (66.7)                            | 0.340                 |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)  | 33 (42.9)                                | 15 (33.3)                            |                       |
| <b>Time between end of treatment<br/>and end-of-study assessment (y)</b> |  |                                      |                       |
| Mean ± SD  | 1.4 ± 0.8                                | 1.3 ± 0.8                            | 0.465                 |
| Median (min – max)   | 1.4 (0.0 – 3.5)                          | 1.3 (0.1 – 2.7)                      |                       |
| <b>Cancer diagnosis, n (%)</b>   |  |                                      |                       |
| Leukemia   | 33 (42.9)                                | 25 (55.6)                            |                       |
| Lymphoma   | 19 (24.7)                                | 7 (15.6)                             | 0.507                 |
| Sarcoma  | 8 (10.4)                                 | 5 (11.1)                             |                       |
| Other  | 17 (22.1)                                | 8 (17.8)                             |                       |
| <b>Treatment duration (y)</b>  |  |                                      |                       |
| Mean ± SD  | 1.5 ± 0.8                                | 1.4 ± 0.8                            | 0.461                 |
| Median (min – max)   | 2.1 (0.2 – 3.2)                          | 1.4 (0.2 – 2.4)                      |                       |

Pearson Chi-square (sex, diagnosis and age category) and Student's *t*-test (other variables) were performed to compare characteristics of VIE and control participants.

SD: standard deviation; y: years; BMI: body mass index.

Leukemia diagnosis includes acute lymphoblastic leukemia (n=24) and acute myeloid leukemia (n=1). Lymphoma diagnosis includes Hodgkin's lymphoma (n=1), Burkitt's lymphoma (n=4), anaplastic lymphoma (n=1) and lymphoblastic lymphoma (n=1). Sarcoma diagnosis includes osteosarcoma (n=1), rhabdomyosarcoma (n=2) and Ewing's sarcoma (n=2). Other diagnoses include Wilm's tumor (n=2), germinoma (n=1), mixed brain germ cell tumor (n=1), medulloblastoma (n=1), neuroblastoma (n=2) and hepatoblastoma (n=1).

**Table 2. Dietary intake of control and VIE participants at end-of-study assessment**

|                               | <b>Control participants<br/>n=77</b> | <b>VIE participants<br/>n=45</b> | <b>P-value</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| <b>Energy</b>                 |                                      |                                  |                |
| kcal                          |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 1996.6 ± 669.0                       | 1759.0 ± 513.4                   | <b>0.042</b>   |
| Median (min – max)            | 1854.0 (810.0 – 4370.0)              | 1695.0 (1007.0 – 3351.0)         |                |
| kcal/kg                       |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 58.0 ± 31.4                          | 57.4 ± 28.9                      | 0.917          |
| Median (min – max)            | 51.7 (15.3 – 160.7)                  | 54.6 (14.2 – 116.5)              |                |
| <b>Fat</b>                    |                                      |                                  |                |
| g/kg                          |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 2.1 ± 1.3                            | 2.3 ± 1.3                        | 0.578          |
| Median (min – max)            | 1.7 (0.3 – 5.8)                      | 2.0 (0.4 – 5.5)                  |                |
| % Energy                      |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 32.6 ± 7.7                           | 35.4 ± 7.8                       | 0.055          |
| Median (min – max)            | 31.8 (18.5 – 49.4)                   | 35.2 (14.9 – 52.2)               |                |
| Adequate status intake, n (%) |                                      |                                  |                |
| > AMDR                        | 26 (33.8)                            | 23 (51.1)                        | 0.057          |
| = AMDR                        | 38 (49.4)                            | 20 (44.4)                        |                |
| < AMDR                        | 13 (16.9)                            | 2 (4.4)                          |                |
| <b>Carbohydrates</b>          |                                      |                                  |                |
| g/kg                          |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 7.6 ± 4.5                            | 7.1 ± 3.7                        | 0.521          |
| Median (min – max)            | 6.7 (1.9 – 25.1)                     | 7.3 (1.5 – 15.8)                 |                |
| % Energy                      |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 52.5 ± 9.7                           | 49.4 ± 9.4                       | 0.089          |
| Median (min – max)            | 53.3 (22.0 – 72.9)                   | 49.0 (27.1 – 70.5)               |                |
| Adequate status intake, n (%) |                                      |                                  |                |
| > AMDR                        | 7 (9.1)                              | 2 (4.4)                          | 0.320          |
| = AMDR                        | 54 (70.1)                            | 29 (64.4)                        |                |
| < AMDR                        | 16 (20.8)                            | 14 (31.1)                        |                |
| <b>Proteins</b>               |                                      |                                  |                |
| g/kg                          |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 2.2 ± 1.1                            | 2.4 ± 1.4                        | 0.370          |
| Median (min – max)            | 2.1 (0.4 – 4.8)                      | 1.9 (0.4 – 6.0)                  |                |
| % Energy                      |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 15.3 ± 4.1                           | 16.6 ± 4.7                       | 0.121          |
| Median (min – max)            | 14.9 (8.7 – 32.6)                    | 16.2 (8.8 – 27.0)                |                |
| % RDA                         |                                      |                                  |                |
| Mean ± SD                     | 236.4 ± 116.3                        | 251.2 ± 144.1                    | 0.535          |
| Median (min – max)            | 228.7 (48.9 – 506.6)                 | 208.5 (52.0 – 607.2)             |                |
| Adequate status intake, n (%) |                                      |                                  |                |
| > RDA                         | 71 (92.2)                            | 41 (91.1)                        | 0.541          |
| < RDA                         | 6 (7.8)                              | 4 (8.9)                          |                |
| <b>Dietary fiber</b>          |                                      |                                  |                |

|                                |                         |                         |              |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| Energy-adjusted (g/1000 kcal)  |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 8.4 ± 2.8               | 9.2 ± 3.4               | 0.188        |
| Median (min – max)             | 8.3 (3.9 – 19.5)        | 8.9 (3.7 – 19.3)        |              |
| % AI                           |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 58.1 ± 22.7             | 60.6 ± 27.8             | 0.586        |
| Median (min – max)             | 56.0 (18.8 – 127.5)     | 57.9 (17.2 – 112.6)     |              |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                         |              |
| > AI                           | 5 (6.5)                 | 2 (4.4)                 | 0.713        |
| < AI                           | 72 (93.5)               | 43 (95.6)               |              |
| <b>Sodium</b>                  |                         |                         |              |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 1358.2 ± 546.5          | 1414.5 ± 397.4          | 0.548        |
| Median (min – max)             | 1312.9 (446.9 – 2920.5) | 1412.8 (595.3 – 2330.4) |              |
| % UL                           |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 128.6 ± 68.8            | 122.6 ± 48.6            | 0.610        |
| Median (min – max)             | 105.0 (34.8 – 311.1)    | 108.5 (26.1 – 237.3)    |              |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                         |              |
| > UL                           | 43 (55.8)               | 29 (64.4)               | 0.446        |
| < UL                           | 34 (44.2)               | 16 (35.6)               |              |
| <b>Calcium</b>                 |                         |                         |              |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 432.3 ± 197.1           | 547.5 ± 240.0           | <b>0.005</b> |
| Median (min – max)             | 390.3 (127.4 – 1218.9)  | 523.3 (124.0 – 1206.6)  |              |
| % RDA                          |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 81.3 ± 49.1             | 89.1 ± 48.3             | 0.393        |
| Median (min – max)             | 70.9 (13.4 – 260.6)     | 86.6 (9.6 – 209.8)      |              |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                         |              |
| > RDA                          | 28 (36.4)               | 20 (43.5)               | 0.451        |
| < RDA                          | 49 (63.6)               | 26 (56.5)               |              |
| <b>Vitamin C</b>               |                         |                         |              |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 59.6 ± 44.1             | 59.9 ± 47.0             | 0.975        |
| Median (min – max)             | 52.5 (0.8 – 183.0)      | 46.4 (1.8 – 191.0)      |              |
| % RDA                          |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 295.9 ± 250.3           | 338.6 ± 330.5           | 0.421        |
| Median (min – max)             | 235.1 (1.9 – 1123.5)    | 206.1 (7.6 – 1156.2)    |              |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                         |              |
| > RDA                          | 58 (75.3)               | 32 (71.1)               | 0.672        |
| < RDA                          | 19 (24.7)               | 13 (28.9)               |              |
| <b>Vitamin D</b>               |                         |                         |              |
| Energy-adjusted (µg/1000 kcal) |                         |                         |              |
| Mean ± SD                      | 2.2 ± 2.0               | 2.6 ± 2.0               | 0.311        |
| Median (min – max)             | 1.9 (0.0 – 9.9)         | 2.2 (0.1 – 9.3)         |              |

|                               |                    |                    |       |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| % RDA                         |                    |                    |       |
| Mean ± SD                     | 29.6 ± 24.8        | 31.8 ± 27.8        | 0.646 |
| Median (min – max)            | 26.6 (0.2 – 101.3) | 25.2 (1.3 – 119.8) |       |
| Adequate status intake, n (%) |                    |                    |       |
| > RDA                         | 1 (1.3)            | 2 (4.4)            | 0.554 |
| < RDA                         | 76 (98.7)          | 43 (95.6)          |       |

Dietary data were collected using a 24-hour recall at the end-of-study assessment. Pearson Chi-square (Adequate status intake), Student's *t*-test (other variables) were performed to compare between VIE and controls participants.

SD: Standard Deviation; EER: Estimated Energy Requirement; AMDR: Acceptable Macronutrient Distribution Range; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; UL: Tolerable Upper Intake Level.

**Table 3. Scores of diet quality of control and VIE participants at end-of-study assessment**

|                               | <b>Control participants<br/>n=77</b> | <b>VIE participants<br/>n=45</b> | <b><i>P-value</i></b> |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <b>Diet Quality Indicator</b> |                                      |                                  |                       |
| Mean $\pm$ SD                 | 52.8 $\pm$ 12.9                      | 51.8 $\pm$ 11.6                  | 0.694                 |
| Median (min – max)            | 53.5 (27.0 – 74.0)                   | 54.5 (30.5 – 77.5)               |                       |
| <b>Healthy Diet Indicator</b> |                                      |                                  |                       |
| Mean $\pm$ SD                 | 3.0 $\pm$ 1.4                        | 2.6 $\pm$ 1.2                    | 0.159                 |
| Median (min – max)            | 3.0 (0.0 – 7.0)                      | 2.0 (0.0 – 6.0)                  |                       |

Dietary data were collected using 24-hour recall Student's *t*-test were performed to compare between VIE and controls participants. SD: Standard deviation.

**Table 4. Z-scores of anthropometric measures of control and VIE participants at end-of-study assessment**

|                                     | <b>Control participants</b> | <b>VIE participants</b> | <b><i>P-value</i></b> |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Weight, z-score</b>              | <b>n=77</b>                 | <b>n=45</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.28 ± 1.17                 | 0.45 ± 1.48             | 0.482                 |
| Median (min – max)                  | 0.18 (-1.78 – 3.59)         | 0.16 (-1.98 – 6.18)     |                       |
| <b>Height, z-score</b>              | <b>n=76</b>                 | <b>n=45</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | -0.08 ± 0.94                | -0.25 ± 0.94            | 0.353                 |
| Median (min – max)                  | -0.09 (-2.40 – 2.78)        | -0.09 (-3.26 – 2.17)    |                       |
| <b>BMI, z-score</b>                 | <b>n=76</b>                 | <b>n=45</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.38 ± 1.20                 | 0.71 ± 1.36             | 0.167                 |
| Median (min – max)                  | 0.27 (-2.09 – 3.43)         | 0.48 (-1.68 – 5.62)     |                       |
| <b>Waist circumference, z-score</b> | <b>n=69</b>                 | <b>n=39</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.73 ± 0.69                 | 0.64 ± 0.97             | 0.584                 |
| Median (min – max)                  | 0.74 (-1.19 – 2.22)         | 0.71 (-1.79 – 2.15)     |                       |
| <b>MUAC, z-score</b>                | <b>n=75</b>                 | <b>n=42</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.80 ± 0.91                 | 0.49 ± 1.35             | 0.151                 |
| Median (min – max)                  | 0.75 (-1.12 – 3.05)         | 0.53 (-4.95 – 2.61)     |                       |
| <b>TSFT, z-score</b>                | <b>n=71</b>                 | <b>n=41</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.35 ± 1.36                 | 0.39 ± 0.90             | 0.863                 |
| Median (min – max)                  | 0.43 (-2.66 – 3.47)         | 0.45 (-1.73 – 2.23)     |                       |
| <b>SSFT, z-score</b>                | <b>n=68</b>                 | <b>n=39</b>             |                       |
| Mean ± SD                           | 0.12 ± 1.14                 | 0.18 ± 1.11             | 0.806                 |
| Median (min – max)                  | -0.02 (-2.79 – 2.70)        | 0.17 (-2.64 – 2.30)     |                       |

Anthropometric and clinical data were collected at the end-of-study assessment. Student's t-test were performed to compare between VIE and controls participants. BMI: body mass index [weight (kg) / height (m<sup>2</sup>)]; MUAC: mid-upper arm circumference; mmHg: millimeters of mercury; TSFT: triceps skinfold thickness; SSFT: subscapular skinfold thickness; SD: standard deviation.

**Table 5. Blood pressure and biochemical parameters of control and VIE participants at end-of-study assessment**

|                                   | Control participants | VIE participants     | <i>P</i> -value |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| <b>Blood pressure</b>             |                      |                      |                 |
| <i>Systolic</i>                   |                      |                      |                 |
| mmHg                              | <b>n=76</b>          | <b>n=42</b>          |                 |
| Mean ± SD                         | 104 ± 14             | 103 ± 10             | 0.845           |
| Median (min – max)                | 101 (73 – 136)       | 101 (88 – 134)       |                 |
| z-score                           | <b>n=76</b>          | <b>n=39</b>          |                 |
| Mean ± SD                         | 0.01 ± 1.00          | 0.01 ± 0.79          | 0.992           |
| Median (min – max)                | 0.07 (-2.33 – 2.33)  | -0.09 (-1.41 – 1.69) |                 |
| <i>Diastolic</i>                  |                      |                      |                 |
| mmHg                              | <b>n=76</b>          | <b>n=42</b>          |                 |
| Mean ± SD                         | 61 ± 8               | 61 ± 10              | 0.983           |
| Median (min – max)                | 60 (42 – 84)         | 59 (45 – 98)         |                 |
| z-score                           | <b>n=76</b>          | <b>n=39</b>          |                 |
| Mean ± SD                         | -0.07 ± 0.64         | 0.05 ± 1.01          | 0.419           |
| Median (min – max)                | -0.08 (-1.75 – 1.75) | -0.08 (-2.24 – 3.92) |                 |
| <b>Blood lipids</b>               |                      |                      |                 |
| <i>Total cholesterol (mmol/L)</i> |                      |                      |                 |
| Mean ± SD                         | <b>n=77</b>          | <b>n=42</b>          |                 |
| Median (min – max)                | 4.15 ± 0.82          | 4.21 ± 1.14          | 0.720           |
| Classification, n (%)             | 4.05 (2.27 – 6.79)   | 4.01 (2.29 – 8.53)   |                 |
| Normal value                      | 68 (88.3)            | 37 (88.1)            | 1.000           |
| High value                        | 9 (11.7)             | 5 (11.9)             |                 |
| <i>LDL-C (mmol/L)</i>             |                      |                      |                 |
| Mean ± SD                         | <b>n=77</b>          | <b>n=41</b>          |                 |
| Median (min – max)                | 2.46 ± 0.74          | 2.43 ± 1.13          | 0.862           |
| Classification, n (%)             | 2.39 (0.60 – 5.04)   | 2.24 (0.84 – 6.80)   |                 |
| Normal value                      | 68 (88.3)            | 37 (90.2)            | 0.773           |
| High value                        | 9 (11.7)             | 4 (9.8)              |                 |
| <i>HDL-C (mmol/L)</i>             |                      |                      |                 |
| Mean ± SD                         | <b>n=77</b>          | <b>n=41</b>          |                 |
| Median (min – max)                | 1.30 ± 0.28          | 1.31 ± 0.31          | 0.908           |
| Classification, n (%)             | 1.31 (0.68 – 2.01)   | 1.28 (0.74 – 1.85)   |                 |
| Normal value                      | 62 (80.5)            | 33 (80.5)            | 1.000           |
| Low value                         | 15 (19.5)            | 8 (19.5)             |                 |
| <b>Glucose metabolism</b>         |                      |                      |                 |
| <i>HbA1c (%)</i>                  |                      |                      |                 |
| Mean ± SD                         | <b>n=71</b>          | <b>n=33</b>          |                 |
| Median (min – max)                | 5.15 ± 0.29          | 5.12 ± 0.36          | 0.705           |
|                                   | 5.10 (4.30 – 6.00)   | 5.20 (4.40 – 5.80)   |                 |
| <b>Micronutrient status</b>       |                      |                      |                 |
| <i>Vitamin D (nmol/L)</i>         |                      |                      |                 |
| Mean ± SD                         | <b>n=74</b>          | <b>n=35</b>          |                 |
| Median (min – max)                | 70.2 ± 23.5          | 65.4 ± 29.3          | 0.360           |
| Classification, n (%)             | 69.5 (15.0 – 132.8)  | 61.3 (14.5 – 151.3)  |                 |
| Sufficiency                       | 59 (79.7)            | 23 (65.7)            |                 |

|               |           |          |       |
|---------------|-----------|----------|-------|
| Insufficiency | 11 (14.9) | 8 (22.9) | 0.276 |
| Deficiency    | 4 (5.4)   | 4 (11.4) |       |

---

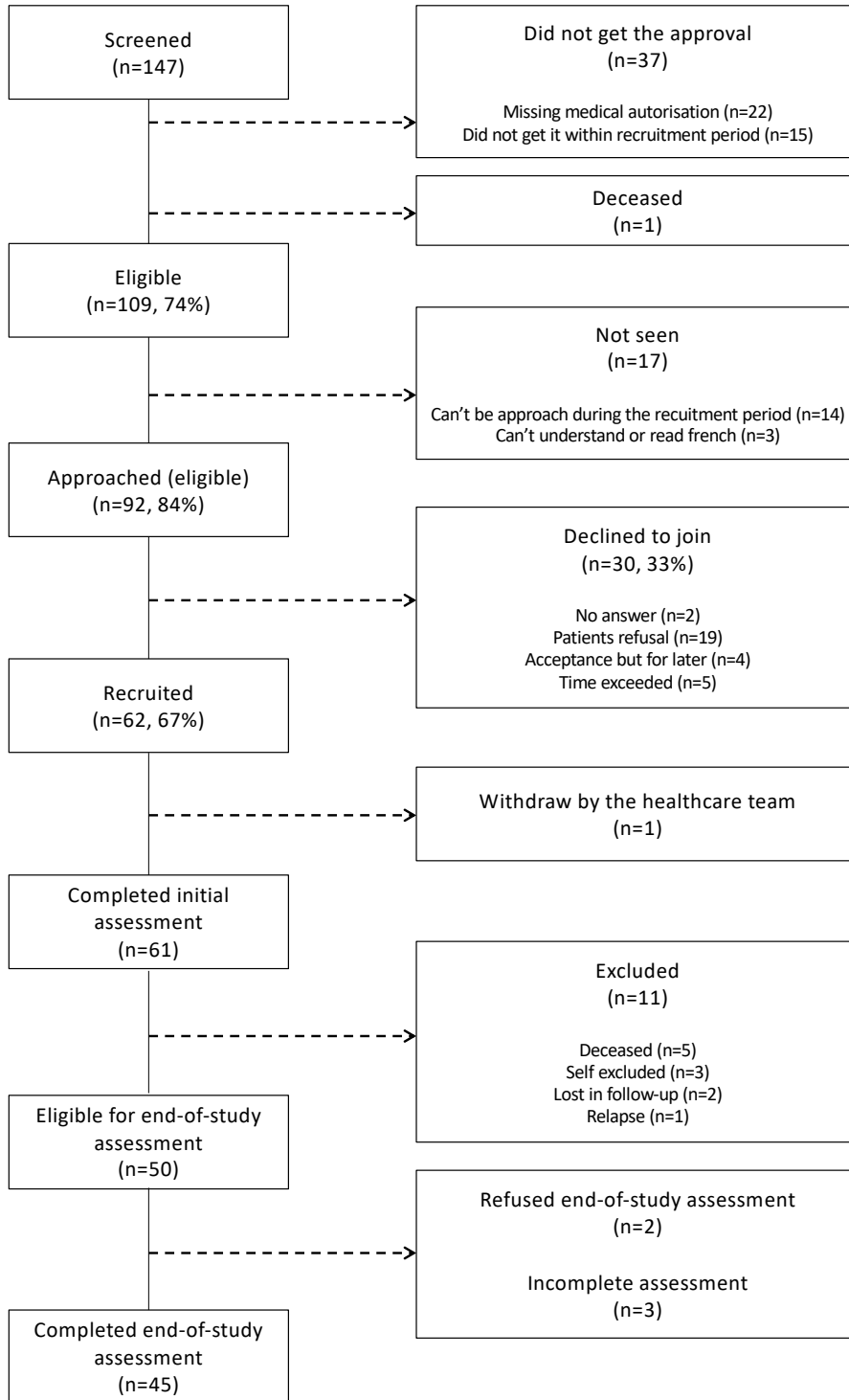
Blood samples were collected at the end-of-study assessment. Pearson Chi-square (Classification) and Student's t-test (other variables) were performed to compare between VIE and controls participants. HbA1C: glycosylated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; SD: standard deviation.



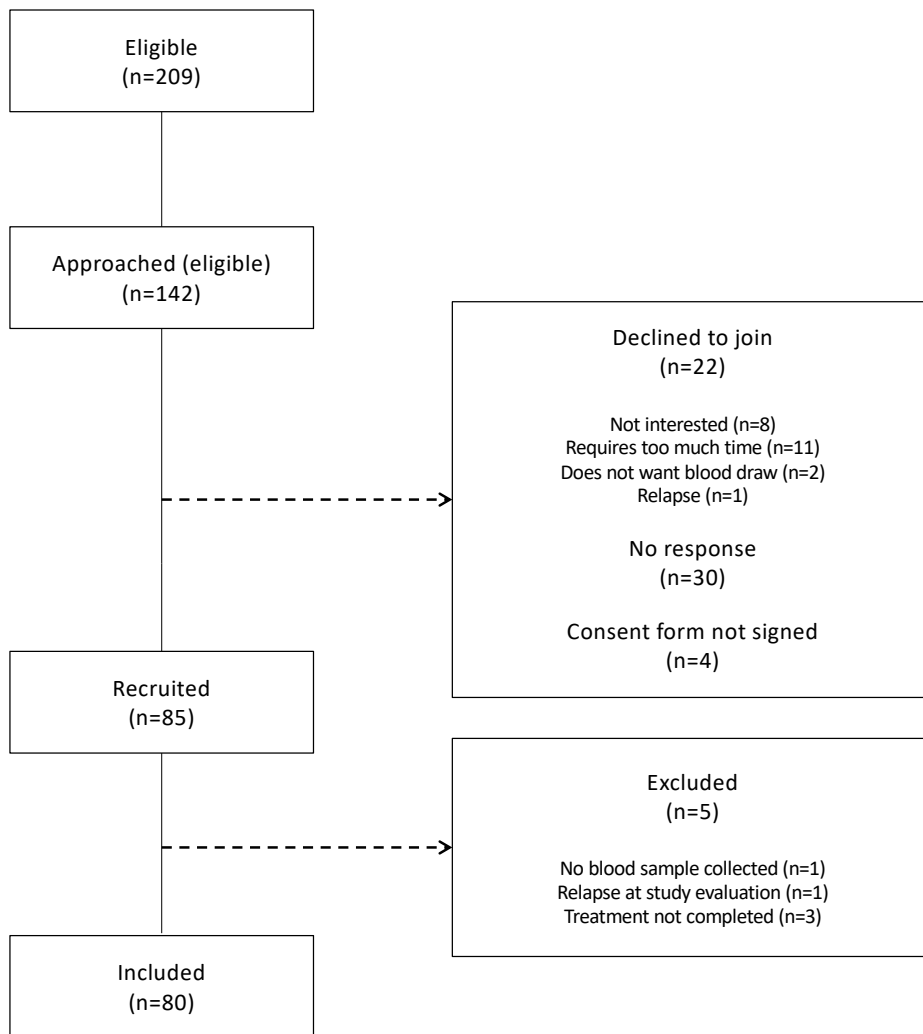
**Table 6. Prevalence of cardiometabolic complications in control and VIE participants at end-of-study assessment**

|   | Control participants | VIE participants | <i>P-value</i> |
|---|----------------------|------------------|----------------|
| <b>High blood pressure, n (%)</b>               | <b>n=76</b>          | <b>n=42</b>      |                |
| All participants                                | 20 (26.3)            | 9 (21.4)         | 0.658          |
|   | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>      |                |
| Children (<10 y.o.)                             | 7 (15.9)             | 6 (21.4)         | 0.754          |
|   | <b>n=32</b>          | <b>n=14</b>      |                |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)                         | 13 (40.6)            | 3 (21.4)         | 0.316          |
| <b>High HbA1c, n (%)</b>                        | <b>n=72</b>          | <b>n=33</b>      |                |
| All participants                                | 5 (6.9)              | 2 (6.1)          | 1.000          |
|   | <b>n=40</b>          | <b>n=22</b>      |                |
| Children (<10 y.o.)                             | 2 (5)                | 2 (9.1)          | 0.610          |
|   | <b>n=32</b>          | <b>n=11</b>      |                |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)                         | 3 (9.4)              | 0 (0.0)          | 0.558          |
| <b>Blood lipid abnormalities, n (%)</b>         | <b>n=77</b>          | <b>n=42</b>      |                |
| All participants                                | 25 (32.5)            | 13 (31.0)        | 1.000          |
|   | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>      |                |
| Children (<10 y.o.)                             | 6 (13.6)             | 6 (21.4)         | 0.519          |
|   | <b>n=33</b>          | <b>n=14</b>      |                |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)                         | 19 (57.6)            | 7 (50.0)         | 0.752          |
| <b>Obesity, n (%)</b>                           | <b>n=76</b>          | <b>n=42</b>      |                |
| All participants                                | 9 (11.8)             | 6 (14.3)         | 0.776          |
|   | <b>n=43</b>          | <b>n=28</b>      |                |
| Children (<10 y.o.)                             | 3 (7)                | 2 (7.1)          | 1.000          |
|   | <b>n=33</b>          | <b>n=14</b>      |                |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)                         | 6 (18.2)             | 4 (28.6)         | 0.456          |
| <b>≥ 2 cardiometabolic complications, n (%)</b> | <b>n=77</b>          | <b>n=42</b>      |                |
| All participants                                | 14 (18.2)            | 8 (19)           | 1.000          |
|   | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>      |                |
| Children (<10 y.o.)                             | 1 (2.3)              | 3 (10.7)         | 0.292          |
|   | <b>n=33</b>          | <b>n=14</b>      |                |
| Adolescents (≥ 10 y.o.)                         | 13 (39.4)            | 5 (35.7)         | 1.000          |

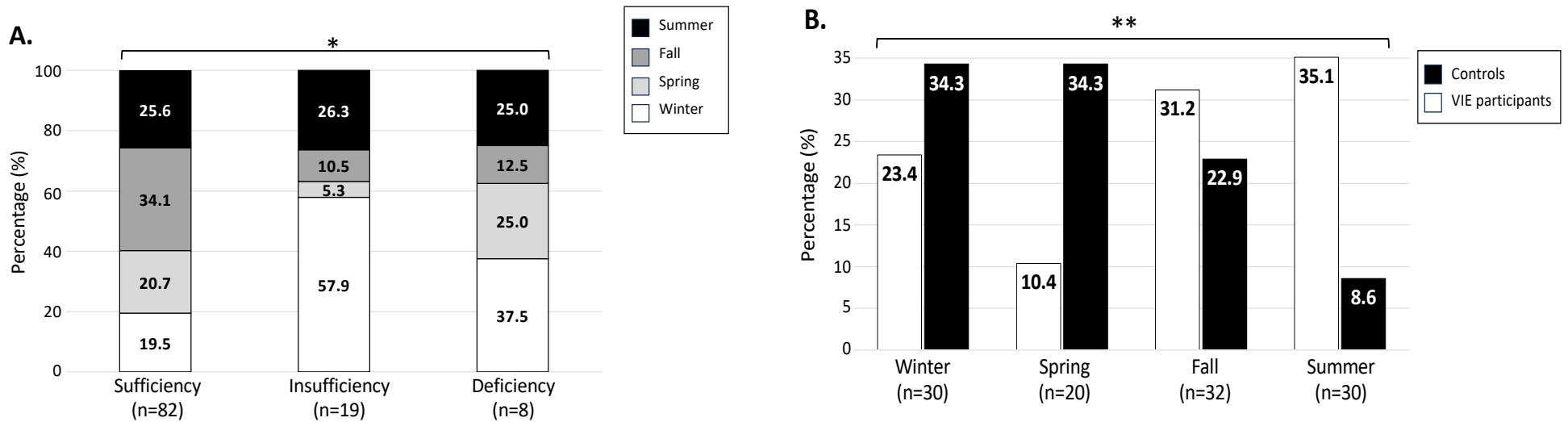
Pearson Chi-square were performed to compare between VIE and controls participants. SD: standard deviation; y.o.: years old.



**Figure 1. Flow diagram of VIE for nutritional intervention.**



**Figure 2. Flow diagram of control intervention**



**Figure 3. Vitamin D status according to seasons in VIE study participants.**

25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured in serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The relationship between season (summer vs. fall vs. spring vs. winter) of sampling and (A) vitamin D status (sufficiency vs. insufficiency vs. deficiency); and (B) study group (controls vs. VIE participants) was assessed using Chi-square test. A P-value <0.05 is considered statistically significant.

**Supplementary Table 1. Dietary intakes in control and VIE participants (children and adolescents)**

|                               | Children (<10 y.o.) |                     | <i>P</i> -<br><i>value</i> | Adolescents (≥10 y.o.) |                    | <i>P</i> -<br><i>value</i> |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------|
|                               | Controls            | VIE                 |                            | Controls               | VIE                |                            |
| <b>Energy</b>                 | <b>n=44</b>         | <b>n=30</b>         |                            | <b>n=33</b>            | <b>n=15</b>        |                            |
| kcal                          |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 1808.8 ± 507.3      | 1670.5 ± 360.5      | 0.202                      | 2247 ± 777.1           | 1935.8 ± 713.4     | 0.194                      |
| Median (min – max)            | 1791.5 (810 – 2941) | 1673 (1074 – 2622)  |                            | 2100 (1236 – 4370)     | 1803 (1007 – 3351) |                            |
| kcal/kg                       |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 76 ± 28.9           | 70.8 ± 25.3         | 0.210                      | 33.9 ± 13.2            | 30.6 ± 12.1        | 0.421                      |
| Median (min – max)            | 75.3 (25.2 – 160.7) | 71.0 (25.1 – 116.5) |                            | 34 (18.5 – 49.4)       | 31.5 (14.2 – 54.6) |                            |
| <b>Fat</b>                    |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| g/kg                          |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 2.8 ± 1.3           | 2.8 ± 1.2           | 0.497                      | 1.3 ± 0.7              | 1.3 ± 0.6          | 0.958                      |
| Median (min – max)            | 2.7 (0.9 – 5.8)     | 2.7 (0.8 – 5.5)     |                            | 1.3 (0.3 – 2.9)        | 1.3 (0.4 – 2.2)    |                            |
| % Energy                      |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 32.0 ± 7.1          | 34.6 ± 6.7          | 0.063                      | 33.3 ± 8.6             | 37 ± 9.7           | 0.185                      |
| Median (min – max)            | 31.5 (18.5 – 47.7)  | 33.4 (19.5 – 50.6)  |                            | 34 (18.5 – 49.4)       | 36.6 (14.9 – 52.2) |                            |
| Adequate status intake, n (%) |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| > AMDR                        | 13 (29.5)           | 13 (43.3)           | 0.159                      | 13 (39.4)              | 10 (66.7)          | 0.210                      |
| = AMDR                        | 24 (54.5)           | 16 (53.3)           |                            | 14 (42.4)              | 4 (26.7)           |                            |
| < AMDR                        | 32 (72.7)           | 1 (3.3)             |                            | 6 (18.2)               | 1 (6.7)            |                            |
| <b>Carbohydrates</b>          |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| g/kg                          |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 10.2 ± 4.2          | 8.9 ± 3.2           | 0.075                      | 4.2 ± 1.5              | 3.5 ± 1.7          | 0.220                      |
| Median (min – max)            | 10.2 (3.4 – 25.1)   | 8.9 (2.8 – 15.8)    |                            | 3.6 (1.9 – 8.3)        | 3.2 (1.5 – 7.5)    |                            |
| % Energy                      |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| Mean ± SD                     | 53.9 ± 8.9          | 51 ± 8.7            | 0.083                      | 50.6 ± 10.5            | 46.2 ± 10.3        | 0.185                      |
| Median (min – max)            | 53.8 (22 – 72.2)    | 49.8 (29.9 – 70.5)  |                            | 51.8 (30.5 – 72.9)     | 45.7 (27.1 – 63.4) |                            |
| Adequate status intake, n (%) |                     |                     |                            |                        |                    |                            |
| > AMDR                        | 5 (11.4)            | 2 (6.7)             | 0.229                      | 2 (6.1)                | 0 (0)              | 0.702                      |

|                                |                         |                       |              |                         |                         |       |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| = AMDR                         | 34 (77.3)               | 20 (66.7)             |              | 20 (60.6)               | 9 (60)                  |       |
| < AMDR                         | 5 (11.4)                | 8 (26.7)              |              | 11 (33.3)               | 6 (40)                  |       |
| <b>Proteins</b>                |                         |                       |              |                         |                         |       |
| g/kg                           |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 2.7 ± 1.0               | 2.9 ± 1.5             | 0.299        | 1.4 ± 0.7               | 1.3 ± 0.5               | 0.688 |
| Median (min – max)             | 2.8 (0.8 – 4.8)         | 2.9 (0.6 – 6.0)       |              | 1.1 (0.4 – 3.2)         | 1.3 (0.4 – 2.1)         |       |
| % Energy                       |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 14.7 ± 3.6              | 16.6 ± 4.5            | 0.086        | 16.1 ± 4.6              | 17.6 ± 5.1              | 0.295 |
| Median (min – max)             | 14.5 (8.7 – 24.2)       | 16.4 (8.8 – 25.7)     |              | 15.3 (9.6 – 32.6)       | 15.8 (10.2 – 27)        |       |
| % RDA                          |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 289.8 ± 109.3           | 302.6 ± 147.5         | 0.343        | 165.1 ± 83              | 148.4 ± 56.9            | 0.483 |
| Median (min – max)             | 295.6 (87.6 – 506.6)    | 303.7 (58.1 – 607.2)  |              | 131.6 (48.9 – 381.8)    | 139.5 (52 – 250)        |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                       |              |                         |                         |       |
| > RDA                          | 42 (95.5)               | 29 (96.7)             | 1.000        | 29 (87.9)               | 12 (80)                 | 0.662 |
| < RDA                          | 2 (4.5)                 | 1 (3.3)               |              | 4 (12.1)                | 3 (20)                  |       |
| <b>Dietary fiber</b>           |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Energy-adjusted (g/1000 kcal)  |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 9 ± 3                   | 9.8 ± 3.7             | 0.299        | 7.7 ± 2.3               | 7.9 ± 2.3               | 0.732 |
| Median (min – max)             | 8.8 (4.4 – 19.5)        | 10.2 (4.1 – 19.3)     |              | 7.9 (3.9 – 13.7)        | 8.0 (3.7 – 11)          |       |
| % AI                           |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 63 ± 23.4               | 65.3 ± 27.9           | 0.703        | 51.6 ± 20.2             | 51.4 ± 25.9             | 0.972 |
| Median (min – max)             | 63.7 (18.8 – 113.6)     | 61.3 (25.8 – 112.6)   |              | 47.4 (26 – 127.5)       | 37.2 (17.2 – 99.2)      |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                         |                       |              |                         |                         |       |
| > AI                           | 4 (9.1)                 | 2 (6.7)               | 1.000        | 1 (3)                   | 0 (0)                   | 1.000 |
| < AI                           | 40 (90.9)               | 28 (93.3)             |              | 32 (97)                 | 15 (100)                |       |
| <b>Sodium</b>                  |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                         |                       |              |                         |                         |       |
| Mean ± SD                      | 1241.9 ± 419.2          | 1438.9 ± 389.9        | <b>0.045</b> | 1513.5 ± 655.6          | 1365.6 ± 421.5          | 0.429 |
| Median (min – max)             | 1237.5 (456.7 – 2088.1) | 1422.7 (653.4 – 2325) |              | 1520.9 (446.9 – 2920.5) | 1401.6 (595.3 – 2330.4) |       |

|                                |                        |                        |       |                       |                        |       |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-------|-----------------------|------------------------|-------|
| % UL                           |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Mean ± SD                      | 115.3 ± 60.0           | 126.4 ± 49.2           | 0.403 | 146.4 ± 76.5          | 115.1 ± 48             | 0.093 |
| Median (min – max)             | 98.8 (43.3 – 304.1)    | 116.2 (59.6 – 237.3)   |       | 136.9 (34.8 – 311.1)  | 103.9 (26.1 – 209.2)   |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                        |                        |       |                       |                        |       |
| > UL                           | 22 (50)                | 19 (63.3)              | 0.342 | 21 (63.6)             | 10 (66.7)              | 1.000 |
| < UL                           | 22 (50)                | 11 (36.7)              |       | 12 (36.4)             | 5 (33.3)               |       |
| <b>Calcium</b>                 |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Mean ± SD                      | 457.9 ± 213.0          | 559.0 ± 233.6          | 0.058 | 398.2 ± 170.8         | 524.4 ± 259.2          | 0.051 |
| Median (min – max)             | 442.8 (139.8 – 1218.9) | 525.9 (224.0 – 1206.6) |       | 357.9 (127.4 – 744.5) | 523.3 (124.0 – 1086.3) |       |
| % RDA                          |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Mean ± SD                      | 79.1 ± 41.1            | 93.3 ± 48.5            | 0.180 | 84.1 ± 58.6           | 80.8 ± 48.3            | 0.846 |
| Median (min – max)             | 70.8 (16.5 – 183.0)    | 89.3 (29.0 – 209.8)    |       | 71.2 (13.4 – 260.6)   | 65.2 (9.6 – 157.8)     |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                        |                        |       |                       |                        |       |
| > RDA                          | 14 (31.8)              | 13 (43.3)              | 0.336 | 14 (42.4)             | 6 (40)                 | 1.000 |
| < RDA                          | 30 (68.2)              | 17 (56.7)              |       | 19 (57.6)             | 9 (60)                 |       |
| <b>Vitamin C</b>               |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Energy-adjusted (mg/1000 kcal) |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Mean ± SD                      | 66.2 ± 42.0            | 69.7 ± 51.9            | 0.761 | 50.9 ± 46             | 40.3 ± 27.3            | 0.416 |
| Median (min – max)             | 62.3 (1.7 – 170.7)     | 54.3 (1.8 – 191.0)     |       | 39.4 (0.8 – 183)      | 44.4 (5.1 – 95.9)      |       |
| % RDA                          |                        |                        |       |                       |                        |       |
| Mean ± SD                      | 406.2 ± 262.7          | 443.9 ± 351.8          | 0.619 | 148.8 ± 130.2         | 128 ± 125              | 0.607 |
| Median (min – max)             | 387.7 (15.7 – 1123.5)  | 356.5 (7.6 – 1156.2)   |       | 148.5 (1.9 – 530.6)   | 106.4 (22.9 – 511.5)   |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                        |                        |       |                       |                        |       |
| > RDA                          | 39 (88.6)              | 24 (80.0)              | 0.336 | 19 (57.6)             | 8 (53.3)               | 1.000 |
| < RDA                          | 5 (11.4)               | 6 (20.0)               |       | 14 (42.4)             | 7 (46.7)               |       |
| <b>Vitamin D</b>               |                        |                        |       |                       |                        |       |

|                                |                    |                   |       |                   |                    |       |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-------|-------------------|--------------------|-------|
| Energy-adjusted (µg/1000 kcal) |                    |                   |       |                   |                    |       |
| Mean ± SD                      | 2.3 ± 2.1          | 2.4 ± 1.5         | 0.757 | 2.1 ± 1.8         | 3.0 ± 2.9          | 0.319 |
| Median (min – max)             | 1.9 (0.0 – 9.9)    | 2.2 (0.2 – 5.4)   |       | 1.9 (0.2 – 8.9)   | 2.4 (0.1 – 9.3)    |       |
| % RDA                          |                    |                   |       |                   |                    |       |
| Mean ± SD                      | 27.8 ± 25.8        | 26.8 ± 17.1       | 0.854 | 31.9 ± 23.7       | 41.8 ± 40.7        | 0.393 |
| Median (min – max)             | 23.1 (0.2 – 101.3) | 24.4 (3.1 – 69.1) |       | 32.4 (1.4 – 81.4) | 32.6 (1.3 – 119.8) |       |
| Adequate status intake, n (%)  |                    |                   |       |                   |                    |       |
| > RDA                          | 1 (2.3)            | 0 (0)             | 1.000 | 0 (0)             | 2 (13.3)           | 0.093 |
| < RDA                          | 43 (97.7)          | 30 (100)          |       | 33 (100)          | 13 (86.7)          |       |

Dietary data were collected using 24-hour recall at the end-of-study assessment. Pearson Chi-square (Adequate status intake), Student's *t*-test (other variables) were performed to compare between VIE and control participants.

SD: Standard deviation; y.o.: years old; EER: Estimated Energy Requirement; AMDR: Acceptable Macronutrient Distribution Range; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; UL: Tolerable Upper Intake Level.



**Supplementary Table 2. Comparison of anthropometric measurements between children and adolescents**

|                            | Children (<10 y.o.)  |                      | <i>P</i> -<br><i>value</i> | Adolescents (≥10 y.o.) |                       | <i>P</i> -<br><i>value</i> |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                            | Controls<br>n=44     | VIE<br>n=30          |                            | Controls<br>n=33       | VIE<br>n=15           |                            |
| <b>Weight</b>              |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| kg                         |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 25.9 ± 9.3           | 26.1 ± 8.5           | 0.936                      | 69.6 ± 18.8            | 70.7 ± 34.2           | 0.914                      |
| Median (min – max)         | 23.7 (13.2 – 66.2)   | 24 (14.1 – 53.8)     |                            | 65.5 (37.6 – 127.0)    | 59.3 (29.2 – 166.9)   |                            |
| <b>z-score</b>             |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 0.10 ± 1.03          | 0.24 ± 1.08          | 0.578                      | 0.51 ± 1.32            | 0.86 ± 2.05           | 0.476                      |
| Median (min – max)         | 0.15 (-1.78 – 2.39)  | 0.06 (-1.62 – 2.87)  |                            | 0.39 (-1.76 – 3.59)    | 0.41 (-1.98 – 6.18)   |                            |
| <b>Height</b>              | <b>n=43</b>          | <b>n=30</b>          |                            | <b>n=33</b>            | <b>n=15</b>           |                            |
| cm                         |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 124.1 ± 14           | 122 ± 12.6           | 0.513                      | 169.5 ± 9.9            | 164.1 ± 14.4          | 0.138                      |
| Median (min – max)         | 122.5 (97.2 – 177.4) | 122.3 (97 – 143.2)   |                            | 171.2 (137.0 – 184.5)  | 166.9 (129.8 – 179.5) |                            |
| <b>z-score</b>             |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | -0.11 ± 0.97         | -0.29 ± 0.80         | 0.410                      | -0.04 ± 0.90           | -0.15 ± 1.20          | 0.717                      |
| Median (min – max)         | -0.14 (-1.78 – 2.78) | -0.08 (-1.96 – 1.01) |                            | 0.01 (-2.40 – 1.41)    | -0.19 (-3.26 – 2.17)  |                            |
| <b>BMI</b>                 | <b>n=43</b>          | <b>n=30</b>          |                            | <b>n=33</b>            | <b>n=15</b>           |                            |
| kg/m <sup>2</sup>          |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 16.5 ± 2.3           | 17.1 ± 3.1           | 0.313                      | 24.1 ± 5.4             | 25.2 ± 9.0            | 0.582                      |
| Median (min – max)         | 16 (13 – 22.5)       | 16.5 (14.2 – 28.8)   |                            | 22.6 (18 – 39.2)       | 22.0 (16.7 – 51.8)    |                            |
| <b>z-score</b>             |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 0.22 ± 1.08          | 0.54 ± 1.09          | 0.221                      | 0.58 ± 1.32            | 1.04 ± 1.77           | 0.322                      |
| Median (min – max)         | 0.19 (-2.09 – 2.41)  | 0.46 (-0.96 – 3.04)  |                            | 0.62 (-1.48 – 3.43)    | 0.79 (-1.68 – 5.62)   |                            |
| <b>Waist circumference</b> | <b>n=39</b>          | <b>n=26</b>          |                            | <b>n=30</b>            | <b>n=13</b>           |                            |
| cm                         |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 62.8 ± 9             | 63.2 ± 10.2          | 0.864                      | 89.7 ± 13.8            | 88.8 ± 19.1           | 0.868                      |
| Median (min – max)         | 59.8 (49.6 – 88.8)   | 61 (51 – 97.3)       |                            | 86.7 (71.1 – 128.7)    | 85.4 (61 – 123.4)     |                            |
| <b>z-score</b>             |                      |                      |                            |                        |                       |                            |
| Mean ± SD                  | 0.61 ± 0.70          | 0.53 ± 0.94          | 0.687                      | 0.88 ± 0.66            | 0.87 ± 1.03           | 0.947                      |

|                    |                      |                     |       |                     |                     |       |
|--------------------|----------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|
| Median (min – max) | 0.61 (-1.19 – 1.77)  | 0.61 (-1.79 – 2.15) |       | 0.85 (-0.18 – 2.22) | 0.95 (-1.62 – 2.14) |       |
| <b>MUAC</b>        | <b>n=42</b>          | <b>n=28</b>         |       | <b>n=33</b>         | <b>n=14</b>         |       |
| cm                 |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | 20.4 ± 2.8           | 20.1 ± 3.8          | 0.693 | 30.8 ± 4.5          | 29.8 ± 6.4          | 0.574 |
| Median (min – max) | 19.5 (16.4 – 29.4)   | 19.7 (10.7 – 31.8)  |       | 29.7 (23.9 – 44.8)  | 28.4 (20.2 – 40.7)  |       |
| z-score            |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | 0.81 ± 0.83          | 0.41 ± 1.38         | 0.135 | 0.78 ± 1            | 0.67 ± 1.32         | 0.743 |
| Median (min – max) | 0.68 (-0.63 – 2.20)  | 0.53 (-4.95 – 2.58) |       | 0.87 (-1.12 – 3.05) | 0.67 (-1.28 – 2.61) |       |
| <b>TSFT</b>        | <b>n=40</b>          | <b>n=27</b>         |       | <b>n=31</b>         | <b>n=14</b>         |       |
| mm                 |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | 12.1 ± 6.7           | 11 ± 3.5            | 0.415 | 18.8 ± 10.8         | 17 ± 6.9            | 0.574 |
| Median (min – max) | 10.1 (4.4 – 36.2)    | 10.2 (5.8 – 20.4)   |       | 15.8 (5.0 – 57.0)   | 15.2 (9 – 33.8)     |       |
| z-score            |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | -0.05 ± 1.40         | 0.30 ± 0.91         | 0.219 | 0.85 ± 1.13         | 0.55 ± 0.90         | 0.379 |
| Median (min – max) | -0.12 (-2.66 – 3.47) | 0.29 (-1.73 – 2.14) |       | 0.77 (-1.41 – 3.46) | 0.69 (-1.29 – 2.23) |       |
| <b>SSFT</b>        | <b>n=38</b>          | <b>n=26</b>         |       | <b>n=30</b>         | <b>n=13</b>         |       |
| mm                 |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | 7.6 ± 6.4            | 6.4 ± 2.7           | 0.386 | 15.9 ± 10.2         | 12.9 ± 7.4          | 0.344 |
| Median (min – max) | 5.4 (3.3 – 38.1)     | 5.5 (3.0 – 14.3)    |       | 12.7 (5.8 – 41.0)   | 10.8 (5.2 – 32.0)   |       |
| z-score            |                      |                     |       |                     |                     |       |
| Mean ± SD          | -0.16 ± 1.01         | 0.10 ± 1.18         | 0.350 | 0.47 ± 1.21         | 0.33 ± 0.97         | 0.697 |
| Median (min – max) | -0.26 (-2.79 – 2.70) | 0.16 (-2.64 – 2.30) |       | 0.37 (-1.52 – 2.35) | 0.50 (-1.25 – 2.11) |       |

Anthropometric and clinical data were collected at the end-of-study assessment. Student's t-test were performed to compare between VIE and control participants. BMI: body mass index [weight (kg) / height (m<sup>2</sup>)]; MUAC: mid-upper arm circumference; mmHg: millimeters of mercury; TSFT: triceps skinfold thickness; SSFT: subscapular skinfold thickness; SD: standard deviation; y.o.: years old.

**Supplementary Table 3. Comparison of biochemical parameters and blood pressure between children and adolescents**

|                              | Children (<10 y.o.)  |                      | <i>P</i> -<br><i>value</i> | Adolescents (≥10 y.o.) |                      | <i>P</i> -<br><i>value</i> |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
| <b>Blood pressure</b>        | <b>Controls</b>      | <b>VIE</b>           |                            | <b>Controls</b>        | <b>VIE</b>           |                            |
| <i>Systolic</i>              |                      |                      |                            |                        |                      |                            |
| mmHg                         | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>          |                            | <b>n=32</b>            | <b>n=14</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | 97 ± 10              | 99 ± 7               | 0.294                      | 113 ± 14               | 111 ± 11             | 0.678                      |
| Median (min – max)           | 97 (76 – 118)        | 99 (88 – 118)        |                            | 113 (73 – 136)         | 112 (96 – 134)       |                            |
| <i>z</i> -score              | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>          |                            | <b>n=32</b>            | <b>n=11</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | 0.15 ± 0.87          | 0.17 ± 0.80          | 0.934                      | -0.18 ± 1.14           | -0.38 ± 0.63         | 0.478                      |
| Median (min – max)           | 0.12 (-1.41 – 2.33)  | -0.01 (-1.41 – 1.69) |                            | -0.04 (-2.33 – 2.33)   | -0.23 (-1.36 – 0.91) |                            |
| <i>Diastolic</i>             |                      |                      |                            |                        |                      |                            |
| mmHg                         | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>          |                            | <b>n=32</b>            | <b>n=14</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | 57 ± 6               | 61 ± 10              | 0.112                      | 66 ± 8                 | 61 ± 8               | 0.071                      |
| Median (min – max)           | 58 (42 – 69)         | 58 (47 – 98)         |                            | 66 (49 – 84)           | 61 (45 – 73)         |                            |
| <i>z</i> -score              | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>          |                            | <b>n=32</b>            | <b>n=11</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | -0.01 ± 0.51         | 0.28 ± 1.03          | 0.171                      | -0.15 ± 0.78           | -0.53 ± 0.71         | 0.170                      |
| Median (min – max)           | -0.02 (-0.81 – 1.48) | 0.01 (-1.04 – 3.92)  |                            | -0.24 (-1.75 – 1.75)   | -0.60 (-2.24 – 0.33) |                            |
| <i>Classification, n (%)</i> |                      |                      |                            |                        |                      |                            |
| Normal BP                    | 37 (84.1)            | 22 (78.6)            | 0.754                      | 19 (59.4)              | 11 (78.6)            | 0.179                      |
| High BP                      | 7 (15.9)             | 6 (21.4)             |                            | 13 (40.6)              | 3 (21.4)             |                            |
| <b>Blood lipids</b>          |                      |                      |                            |                        |                      |                            |
| <i>TC (mmol/L)</i>           | <b>n=44</b>          | <b>n=28</b>          |                            | <b>n=33</b>            | <b>n=14</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | 4.06 ± 0.62          | 4.19 ± 0.95          | 0.484                      | 4.26 ± 1.02            | 4.25 ± 1.50          | 0.984                      |
| Median (min – max)           | 3.98 (2.94 – 5.58)   | 4.01 (3.10 – 8.07)   |                            | 4.17 (2.27 – 6.79)     | 3.98 (2.29 – 8.53)   |                            |
| <i>Adequate value, n (%)</i> |                      |                      |                            |                        |                      |                            |
| Normal value                 | 41 (93.2)            | 25 (89.3)            | 0.672                      | 27 (81.8)              | 12 (85.7)            | 1.000                      |
| Low value                    | 3 (6.8)              | 3 (10.7)             |                            | 6 (18.2)               | 2 (14.3)             |                            |
| <i>LDL-C (mmol/L)</i>        | <b>n=44</b>          | <b>n=27</b>          |                            | <b>n=33</b>            | <b>n=14</b>          |                            |
| Mean ± SD                    | 2.35 ± 0.60          | 2.36 ± 0.97          | 0.936                      | 2.61 ± 0.88            | 2.56 ± 1.43          | 0.884                      |
| Median (min – max)           | 2.34 (1.26 – 3.74)   | 2.24 (1.21 – 6.38)   |                            | 2.59 (0.60 – 5.04)     | 2.25 (0.84 – 6.80)   |                            |

|                              |                     |                     |       |                    |                    |       |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------|--------------------|--------------------|-------|
| <i>Classification, n (%)</i> |                     |                     |       |                    |                    |       |
| Normal value                 | 40 (90.9)           | 26 (96.3)           | 0.643 | 28 (84.8)          | 11 (78.6)          | 0.679 |
| Low value                    | 4 (9.1)             | 1 (3.7)             |       | 5 (15.2)           | 3 (21.4)           |       |
| <i>HDL-C (mmol/L)</i>        | <b>n=44</b>         | <b>n=27</b>         |       | <b>n=33</b>        | <b>n=14</b>        |       |
| Mean ± SD                    | 1.41 ± 0.24         | 1.41 ± 0.29         | 0.905 | 1.15 ± 0.26        | 1.11 ± 0.23        | 0.669 |
| Median (min – max)           | 1.37 (0.95 – 2.01)  | 1.43 (0.74 – 1.85)  |       | 1.16 (0.68 – 1.85) | 1.18 (0.77 – 1.54) |       |
| <i>Classification, n (%)</i> |                     |                     |       |                    |                    |       |
| Normal value                 | 43 (97.7)           | 24 (88.9)           | 0.290 | 19 (57.6)          | 9 (64.3)           | 0.462 |
| Low value                    | 1 (2.3)             | 3 (11.1)            |       | 14 (42.4)          | 5 (35.7)           |       |
| <b>Glucose metabolism</b>    |                     |                     |       |                    |                    |       |
| <i>HbA1c (%)</i>             | <b>n=40</b>         | <b>n=22</b>         |       | <b>n=31</b>        | <b>n=11</b>        |       |
| Mean ± SD                    | 5.11 ± 0.31         | 5.18 ± 0.36         | 0.462 | 5.19 ± 0.27        | 5.01 ± 0.34        | 0.082 |
| Median (min – max)           | 5.10 (4.30 – 5.70)  | 5.20 (4.40 – 5.80)  |       | 5.20 (4.70 – 6.00) | 5.10 (4.50 – 5.40) |       |
| <i>Classification, n (%)</i> |                     |                     |       |                    |                    |       |
| Normal value                 | 34 (85)             | 17 (77.3)           | 0.499 | 27 (87.1)          | 11 (100)           | 0.330 |
| High value                   | 6 (15)              | 5 (22.7)            |       | 4 (12.9)           | 0 (0)              |       |
| <b>Micronutrient status</b>  |                     |                     |       |                    |                    |       |
| <i>Vitamin D (nmol/L)</i>    | <b>n=42</b>         | <b>n=21</b>         |       | <b>n=32</b>        | <b>n=14</b>        |       |
| Mean ± SD                    | 76.5 ± 20.3         | 67.4 ± 30.5         | 0.165 | 61.9 ± 25          | 62.3 ± 28          | 0.958 |
| Median (min – max)           | 73.5 (23.0 – 132.8) | 65.3 (14.5 – 151.3) |       | 64.5 (15 – 117)    | 59.2 (28 – 126.5)  |       |
| <i>Classification, n (%)</i> |                     |                     |       |                    |                    |       |
| Normal value                 | 21 (48.8)           | 11 (52.4)           | 0.604 | 20 (62.5)          | 10 (71.4)          | 0.783 |
| High value                   | 20 (46.5)           | 8 (38.1)            |       | 10 (31.3)          | 4 (28.6)           |       |
| Low value                    | 1 (2.3)             | 2 (9.5)             |       | 2 (6.3)            | 0 (0)              |       |

Blood samples were collected during end-of-study assessment. Pearson Chi-square (Classification) and Student's t-test (other variables) were performed to compare between VIE and controls participants. HbA1C: glycosylated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SD: standard deviation; y.o.: years old.

**Supplementary Table 4. Definition of cardiometabolic complications**

| <b>Cardiometabolic complications</b> | <b>Age</b>                       | <b>Criteria</b>  |  |  |  | <b>References</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|--|--|--|-------------------|
| <b>High blood pressure</b>           | Children (1-13 y)                | <b>Normal BP</b><br><90 <sup>th</sup> percentile based on sex, age and height. | <b>Elevated BP</b><br>≥90 <sup>th</sup> to <95 <sup>th</sup> percentile based on sex, age and height <u>or</u> 120/80 mm Hg to <95 <sup>th</sup> percentile based on sex, age and height (whichever is lower). | <b>Stage 1 HTN</b><br>≥95 <sup>th</sup> to <95 <sup>th</sup> + 12 mm Hg <u>or</u> 130/80 to 139/89 mm Hg (whichever is lower). | <b>Stage 2 HTN</b><br>≥95 <sup>th</sup> + 12 mm Hg <u>or</u> ≥140/90 mm Hg (whichever is lower). | [68]              |
|                                      | Adolescents (≥ 13 y) and adults  | <120/<80 mm Hg   | 120/<80 to 129/<80 mm Hg   | 130/80 to 139/89 mm Hg   | ≥140/90 mm Hg  | [68, 72]          |
| <b>Blood lipid abnormalities</b>     | Children and adolescents         | <b>Low</b>   | <b>Acceptable</b>  | <b>Borderline</b>  | <b>High</b>  | [71]              |
|                                      |                                  | <b>TC (mmol/L)</b><br>-  | <4.40  | 4.40 – 5.17  | ≥5.18  |                   |
|                                      |                                  | <b>LDL-C (mmol/L)</b><br>-   | <2.85  | 2.85 – 3.35  | ≥3.36  |                   |
|                                      |                                  | <b>HDL-C (mmol/L)</b><br><1.03   | >1.16  | 1.03 – 1.16  | -  |                   |
| <b>High HbA1c</b>                    | Children, adolescents and adults | <b>HbA1c (%)</b>   | <b>Prediabetes</b><br>5.7 – 6.4  | <b>Diabetes</b><br>≥6.5  |  | [69]              |
|                                      |                                  | <b>Obesity</b>   | <b>Underweight BMI-for-age</b>   | <b>Normal</b>  | <b>Overweight</b>  | <b>Obese</b>      |

|   |  |   |   |  |      |
|---|--|---|---|--|------|
| (2 – <5 y)                              | <-2.0 z-score<br>(<3 <sup>rd</sup> percentile) | -2.0 – 2.0 z-score<br>(3 <sup>rd</sup> – 97 <sup>th</sup> percentile) | >2.0 – 3.0 z-score<br>(>97 <sup>th</sup> – 99.9 <sup>th</sup> percentile) | >3.0 z-score<br>(>99.9 <sup>th</sup> percentile) |      |
| Children and adolescents<br>(≥5 – 19 y) | <-2.0 z-score<br>(<3 <sup>rd</sup> percentile) | -2.0 – 1.0 z-score<br>(3 <sup>rd</sup> – 85 <sup>th</sup> percentile) | >1.0 – 2.0 z-score<br>(85 <sup>th</sup> – 97 <sup>th</sup> percentile)    | >2.0 z-score<br>(>97 <sup>th</sup> percentile)   | [64] |

Y: years, BP: blood pressure, HTN: hypertension, TC: total cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol, HbA1c: glycated hemoglobin, BMI-for-age: body-mass-index [weight (kg) / height (m)<sup>2</sup>]-for-age

## Chapitre 5 — Discussion

Les effets secondaires, autant aigus que chroniques, ont un impact direct sur la qualité de vie des enfants pendant et après les traitements contre le cancer. Le risque accru de développer des complications CM chez cette sous-population est bien connu [7, 8, 169, 290, 291]. Toutefois, à notre connaissance, aucune étude n'a documenté l'impact d'une intervention débutée précocement après le diagnostic dans la prévention de ces complications.

L'analyse des données de faisabilité a permis de confirmer qu'une telle étude était faisable. La complétion des évaluations de fin d'étude et la comparaison des données cliniques, nutritionnelles, anthropométriques et biochimiques avec celles de la cohorte contrôle a permis de mettre en lumière l'impact positif d'une intervention précoce chez les enfants atteints d'un cancer.

### 5.1 Faisabilité d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique

La faisabilité de l'intervention nutritionnelle VIE a été évaluée durant les 12 mois suivant le recrutement des patients [278]. La cohorte initiale était constituée de 62 enfants ayant, en moyenne, 8,5 ± 5,1 ans et leurs parents. Cette période comprenait une évaluation initiale et un suivi tous les 2 mois avec la nutritionniste. Les données de faisabilité ont montré qu'après 1 an, 45 patients avaient un suivi nutritionnel toujours actif (taux de rétention de 72,6%), ce qui était légèrement en dessous du seuil de réussite préalablement établi ( $\geq 75\%$ ), et que 258 rencontres sur un potentiel de 358 avaient été effectuées (taux de présence de 71,3%). De plus, le taux de recrutement et de participation à l'intervention étaient supérieurs aux seuils de succès, soit respectivement 67,4% (vs  $\geq 50\%$ ) et 71,3% (vs  $\geq 70\%$ ). Ces données nous ont permis de conclure qu'une intervention nutritionnelle, débutée entre 4 à 12 semaines après le diagnostic de cancer, est faisable.

Le type d'intervention nutritionnelle proposée était novatrice puisqu'elle débutait de manière précoce, soit juste après le diagnostic, alors que les autres études similaires ont été débutées vers la fin des traitements ou après ceux-ci [257, 271, 275]. Ces mêmes études ont trouvé une

amélioration au niveau des apports alimentaires, mais un faible impact sur le poids [257, 258, 275]. Cela dit, la malnutrition, comprenant autant la dénutrition que le surpoids et l'obésité, a été associée avec un moins bon pronostic, à davantage de toxicité liée aux traitements et à une mauvaise qualité de vie [66, 82, 86, 292, 293]. Il est donc possible qu'une intervention qui débute tôt après le diagnostic soit plus appropriée que celle débutant plus tardivement après le début des traitements. De plus, l'enfance est une période critique pour le développement des habitudes alimentaires [202, 203] et les effets secondaires des traitements impactent négativement leurs habitudes alimentaires [30, 202]. Une intervention précoce peut donc permettre de supporter les familles, mais également de prévenir l'acquisition de mauvaises habitudes alimentaires qui peuvent perdurer à long terme [202, 271, 272]. Les études similaires, ayant proposé une intervention nutritionnelle visant l'amélioration des habitudes de vie chez des patients traités pour un cancer (phase de maintenance) ou chez des survivants, ont montré un faible impact sur la prise de poids, et ce, même si les apports alimentaires étaient améliorés [257, 275, 294]. Il est donc possible que les interventions débutant tôt après le diagnostic soient plus appropriées que celles initiées plus tard ou chez les survivants. De plus, dans notre étude, le niveau de participation ne différait pas en fonction du type de diagnostic de cancer. Ainsi, bien que la majorité des études actuelles dans la littérature se limitent aux patients ayant été diagnostiqués d'une LLA [257, 275, 294], notre étude démontre qu'il est faisable d'implanter une intervention nutritionnelle précocement et ce, peu importe le diagnostic de cancer. Aucune autre association entre la rétention dans l'intervention et les caractéristiques sociodémographiques des participants (âge, sexe) ou de leurs parents (état civil, niveau d'éducation, revenu brut familial approximatif) n'a été trouvée. L'intervention semble donc faisable, peu importe le profil sociodémographique des familles. Ceci dit, il est important de noter que la faisabilité décrite concerne seulement le volet nutritionnel de cette intervention multidisciplinaire.

Le taux de participation dans notre étude a diminué au cours de l'intervention, passant de 98,4% à 48,9% après un an. D'une part, la nécessité d'assister à plusieurs suivis peut avoir été une barrière à la participation comme il a été rapporté dans une étude s'adressant aux familles de survivants et nécessitant une présence à une rencontre par semaine durant 6 semaines [271]. Cependant, il est important de noter que dans notre étude, la COVID-19 a eu un impact non



négligeable. Les visites de suivi prévues initialement en clinique externe ont été remplacées par un suivi téléphonique et deux participants ont abandonné l'intervention en raison des circonstances entourant la pandémie. Fait intéressant, parmi les patients ayant eu une participation élevée à l'intervention, seulement 16,1% étaient des adolescents contre 83,9% des enfants. Ces résultats suggèrent donc qu'une intervention adaptée plus spécifiquement pour les adolescents pourrait permettre d'améliorer leur participation.

Par rapport aux outils utilisés, l'évaluation du taux moyen de complétion a révélé que le poids et la taille (84,4%) ainsi que le rappel de 24h (83,1%) ont été les plus faciles à collecter comparativement au tour de taille (15,7%), au pli cutané sous-scapulaire (20,8%) et au journal alimentaire de 3 jours (37,7%). Le faible taux de retour du journal alimentaire peut s'expliquer par le fardeau de cet outil pour les familles ou encore par l'oubli de le compléter et/ou de le retourner à l'équipe de recherche. C'est d'ailleurs pour cette raison que cet outil n'a pas été utilisé lors des visites de suivi pendant l'intervention. D'autant que la majorité des interventions nutritionnelles en oncologie pédiatrique utilisent le rappel de 24h pour analyser les apports alimentaires, ce qui soutient le fait qu'il s'agisse d'un outil plus adapté pour cette population [258, 262, 267, 271].

Ainsi, une intervention nutritionnelle précoce, élaborée dans le cadre d'un programme multidisciplinaire, est faisable. Le fait d'avoir eu, au sein du projet VIE, des enfants d'âges variables, a permis d'évaluer la faisabilité de notre intervention aussi bien chez des enfants de moins de cinq ans que chez des adolescents. Toutefois, cette grande variabilité représente certainement un défi pour la généralisation de l'approche, puisque les enfants, selon leur âge, auront des besoins nutritionnels et des comportements alimentaires différents. Ceux-ci présenteront également un niveau de compréhension et d'autonomie qui diffère, soulignant ainsi l'importance de l'implication des parents. Ceci dit, les attitudes et les connaissances des parents en matière d'alimentation peuvent varier, ce qui peut aussi influencer le succès d'une intervention nutritionnelle. Cette étude, qui a également permis d'identifier les outils de mesures les plus faisables, permet de planifier la suite et d'ajuster la méthodologie des prochaines études d'intervention pour améliorer la participation. Confirmer les suivis en avance et adapter

l'intervention à la réalité des adolescents sont des pistes d'amélioration qui pourraient être mises en place.

## **5.2 Impact de l'intervention VIE**

### **5.2.1 Alimentation**

L'impact de l'intervention nutritionnelle VIE a été mesuré, en moyenne, 1,3 an après la fin des traitements contre le cancer. Les enfants et les adolescents ayant participé à l'intervention consommaient, par rapport au groupe contrôle, moins de calories, et avaient des apports plus élevés en calcium, fibres et vitamine D.

Les apports moins élevés en calories et plus élevés en calcium observés dans notre étude, en comparaison avec le groupe contrôle, sont similaires aux résultats obtenus d'autres interventions nutritionnelles faites auprès d'enfants atteints d'un cancer. En effet, une étude randomisée a été effectuée auprès de 22 patients, avec un âge médian de 11,5 ans, atteints de LAL et en phase de maintenance [261]. Parmi ceux-ci, 10 ont été randomisés dans le groupe contrôle alors que 12 ont pris part à une intervention nutritionnelle qui consistait en 12 suivis mensuels avec une nutritionniste. De façon similaire à nos résultats, les enfants ayant participé à l'intervention avaient des apports moyens en calories inférieurs à ceux du groupe contrôle à la fin de l'étude [261]. Une autre étude portant sur les saines habitudes de vie (nutrition et activité physique) a été effectuée auprès de 15 patients atteints de LAL en phase de maintenance et un de leurs parents. Suite à l'intervention nutritionnelle de 12 semaines et comparativement au début de l'intervention, les patients consommaient davantage de lait et donc, de calcium [258]. Toutefois, vu l'absence de groupe contrôle, cette étude comparait les apports d'une même cohorte de patients, au début et à la fin de l'intervention.

Comme mentionné, dans la littérature actuelle, la majorité des interventions ont été déployées tardivement après le diagnostic voire après la fin des traitements [257, 271, 275], quoique les bénéfiques à déployer les interventions de façon plus précoce pourraient être nombreux. À notre connaissance, une seule étude pilote autre que l'étude VIE, soit une intervention nutritionnelle de 6 mois auprès de 23 patients avec LAL, âgés de  $9,7 \pm 4,4$  ans, a débuté dès le début de la phase

d'induction. Dans cette étude, à la fin de l'intervention, les participants consommaient davantage de protéines et de fibres et moins de sucre ajouté par rapport au début [262]. De façon similaire, dans une étude précédente publiée par notre groupe, une amélioration des scores de qualité de la diète DQI et HDI a été observée entre le début et la fin de l'intervention VIE [264]. Les différences concernant les apports alimentaires, entre le groupe VIE et le groupe contrôle, sont encourageantes. Toutefois, l'absence de différence concernant les scores de diète, malgré qu'ils aient été améliorés durant la première année de l'intervention, peut s'expliquer par la prise des mesures 1,3 an après la fin de l'intervention. Il se peut donc que certains effets se soient atténués avec le temps, soit par oubli ou par manque de motivation.

Vu l'unicité de notre étude, peu d'études comparables existent dans la littérature. Malgré les différences méthodologiques, les résultats s'accordent sur l'impact positif d'une intervention nutritionnelle pendant les traitements du cancer de l'enfant et de l'adolescent, principalement en ce qui concerne les apports en calories et en calcium.

### **5.2.2 Mesures anthropométriques**

Dans le cadre de notre étude, aucune différence n'a été notée entre les groupes pour les données anthropométriques, soit le poids, la taille, l'IMC, le tour de taille et les plis cutanés tricipital et sous-scapulaire.

En oncologie pédiatrique, toutes les formes de malnutrition, incluant la dénutrition, le surpoids et l'obésité, peuvent exister [52-54]. Cela dit, la présence d'obésité a un impact négatif direct sur la santé cardiométabolique voire même la réponse aux traitements et le risque de rechute. Des études supportent d'ailleurs que la présence de surpoids et d'obésité soit associée à un taux de survie plus faible et donc, à une augmentation du risque de mortalité [79-82]. Un IMC élevé au diagnostic et à la fin des traitements est associé avec la présence d'obésité après la fin des traitements [7, 295]. Bien que nos résultats ne démontrent pas de différence entre les deux groupes et ce, même lorsque ceux-ci ont été comparés en fonction de leur groupe d'âge (enfants et adolescents), il reste primordial d'intervenir. De manière similaire à nos résultats, plusieurs études présentant des interventions nutritionnelles effectuées auprès d'enfants en oncologie n'ont rapporté aucun impact sur le poids et l'IMC [257, 258, 260-262, 296]. Parmi celles-ci, une

étude interventionnelle qui visait la promotion de saines habitudes de vie a documenté un changement au niveau de la diète sans toutefois observer de changement de l'IMC et du tour de taille [258]. À l'inverse, d'autres interventions ont observé une amélioration du poids. Une intervention nutritionnelle, consistant à 3 visites auprès d'enfants et d'adolescents pendant la phase de maintenance du traitement de la LAL, a montré que, comme souhaité, les participants à l'intervention avaient une augmentation moyenne moindre du poids et de l'IMC que le groupe de contrôle [73]. Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude clinique randomisée consistant à une intervention visant un bon contrôle du poids pour les enfants et adolescents atteints de LAL en surpoids au moment du diagnostic [75]. Les adolescents de plus de 14 ans qui avaient pris part à l'intervention avaient pris moins de poids que ceux n'ayant pas été exposés. Puisque l'intensité des traitements joue un rôle prépondérant dans l'amplitude des effets secondaires, dont la prise de poids [86, 297], il reste difficile de comparer notre étude, débutée précocement après le diagnostic, avec celles instaurées à la fin des traitements.

Ainsi, dans le même sens que plusieurs autres études, notre intervention n'a pas démontré de différence en ce qui concerne les données anthropométriques. Le niveau d'activité physique, qui a été collecté via le projet VIE, mais non analysé dans le cadre de la présente étude, consiste en une piste d'intérêt pour expliquer les résultats.

### **5.2.3 Santé cardiométabolique**

Un des objectifs de ce projet de recherche est de mesurer l'impact de l'intervention VIE sur les paramètres cardiométaboliques des participants après la fin de l'intervention. Suite aux analyses, aucune différence significative n'a été soulevée entre les deux groupes pour les données biochimiques (CT, LDL-C, HDL-C, HbA1c) et pour la prévalence des différentes complications cardiométaboliques (HTA, HbA1c élevé, dyslipidémie, obésité).

L'hypertension artérielle est un phénomène bien documenté autant pendant les traitements pour la LAL pédiatrique [139, 298] que chez les survivants d'un cancer pédiatrique [7, 152-155]. Notre étude n'a pas démontré de différence de prévalence d'hypertension artérielle entre le groupe VIE et le groupe contrôle. Dans la littérature, aucune intervention nutritionnelle faite chez les enfants pendant leurs traitements n'a étudié son impact sur la tension artérielle. Il est donc difficile de

trouver des études similaires à la nôtre. La seule étude qui documente l'évolution de la pression artérielle pendant les traitements n'avait pas noté de changement pour la pression artérielle systolique, mais plutôt une baisse de la pression artérielle diastolique au fil des traitements [139]. Toutefois, il s'agissait d'une étude rétrospective et non pas d'une intervention. Vu la prévalence bien documentée chez les survivants d'un cancer pédiatrique, plus d'études seront nécessaires pour mieux connaître son évolution après les traitements.

Le profil lipidique et la prévalence de dyslipidémie étaient similaires entre les deux groupes dans notre étude. Comme le profil lipidique a tendance à revenir à la normale après les traitements [299-301], l'amplitude des changements observés dans le cadre de notre étude est peut-être moins importante vu le délai moyen de plus d'un an entre la fin des traitements et l'évaluation. De manière similaire, dans la littérature, une intervention nutritionnelle d'une durée de 4 mois n'a détecté aucune différence du profil lipidique entre le début et la fin de l'intervention chez les enfants participants [268]. Toutefois, chez les survivants d'un cancer pédiatrique, plusieurs travaux ont documenté la prévalence élevée ou le risque accru de dyslipidémie [139, 302]. Par contre, une intervention visant l'adoption d'un mode de vie sain qui a été effectuée auprès de 38 survivants de la LAL n'a pas eu d'impact sur le CT, HDL-C, TG et HbA1c, lorsque le groupe intervention a été comparé à des contrôles [268]. Ainsi, nos résultats s'accordent avec ce qui est actuellement retrouvé dans la littérature concernant l'impact d'une intervention sur le profil lipidique des patients.

Les résultats de notre étude n'ont pas non plus mis en lumière de différence sur les niveaux d'HbA1c entre le groupe VIE et les contrôles. Il est difficile de comparer ce résultat avec la littérature puisque les études détaillant des interventions nutritionnelles n'ont pas, à notre connaissance, évalué l'impact de leur intervention sur l'HbA1c. Seulement l'étude préalablement effectuée par notre groupe a comparé l'évolution de l'HbA1c entre le début et la fin de la première année de l'intervention VIE [264]. Aucune différence n'a été trouvée, ce qui concorde avec les résultats obtenus dans le cadre de notre étude. En parallèle, chez les survivants de la LAL pédiatrique, une intervention sur les habitudes de vie déployée en ligne sur une durée de 4 mois n'a pas eu d'effet sur l'HbA1c, en comparant le groupe intervention (n=19) au groupe contrôle (n=19) [268]. Quoique peu étudié, l'HbA1c consiste en un paramètre important à évaluer dans le

cadre des études s'adressant aux enfants atteints d'un cancer. En effet, l'hyperglycémie est un phénomène connu chez les patients avec LAL, spécialement ceux traités avec la L-asparaginase et les glucocorticoïdes [303-305].

L'absence de différence dans les données biochimiques et la prévalence de complications cardiométaboliques peut s'expliquer par le fait que l'impact d'une intervention sur les habitudes de vie est probablement visible à plus long terme. L'évaluation après la fin de l'étude ayant été faite dans un délai relativement court après sa fin, il se peut que l'intervalle de temps entre la fin de l'intervention et l'évaluation de fin d'étude n'ait pas été suffisamment long pour que les effets sur ces différents paramètres puissent être observés. Il est également important de noter que la nutrition n'est pas le seul facteur influençant le développement des complications cardiométaboliques, bien que son rôle soit central et essentiel. Les autres habitudes de vie, dont l'activité physique, peuvent contribuer aux complications cardiométaboliques chez les survivants d'un cancer pédiatrique [8, 306, 307]. Dans la présente étude, la composante activité physique n'a pas été prise en compte, ce qui sera fait dans le cadre d'études ultérieures. L'intensité et la durée du traitement du cancer peuvent également avoir un impact sur les effets secondaires à court terme, et donc sur les habitudes alimentaires. Malgré les résultats encourageants de notre étude, des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour comprendre l'impact réel des interventions sur le mode de vie sur la santé cardiométabolique à moyen et à long terme suite au cancer pédiatrique.

#### **5.2.4 Statut en vitamine D**

L'existence d'une carence en vitamine D est une réalité chez les enfants atteints de cancer [308, 309]. En outre, une analyse rétrospective a montré une diminution des niveaux de 25(OH)D sanguins au cours des traitements dans cette population [187]. Dans notre étude, aucune différence entre le groupe intervention VIE et le groupe contrôle n'a été notée. Toutefois, la saison durant laquelle le prélèvement a été fait diffère entre le groupe intervention et le groupe contrôle. En effet, l'hiver et le printemps correspondent aux périodes pendant lesquelles les taux sanguins de vitamine D sont les plus faibles au Canada, en raison de l'exposition moins importante au soleil [310]. Dans notre étude, 68,2% des participants à l'intervention VIE avaient eu le

prélèvement sanguin (permettant l'analyse du statut en 25(OH)D) durant l'hiver ou le printemps comparativement à seulement 33,8% des contrôles. Ainsi, beaucoup plus de participants contrôles ont eu leur prélèvement durant l'été et l'automne, soit les moments où les taux sanguins de vitamine D sont les plus élevés au Canada [310]. L'impact des saisons peut donc avoir influencé le statut vitaminique des participants, un facteur confondant qui doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

## **5.3 Forces et limites**

### **5.3.1 Forces**

Notre étude comporte plusieurs forces qui méritent d'être soulignées. Parmi celles-ci, on compte la taille de la cohorte, qui comprenait 45 patients ayant pris part à l'intervention VIE lors de l'évaluation de fin d'étude et 77 contrôles. En effet, dans la littérature, seulement deux autres études d'intervention nutritionnelle en oncologie pédiatrique présentaient des cohortes de tailles équivalentes ou plus grandes, soit l'étude SHARE [267] effectuée auprès de 38 adolescents survivants de la LAL ou autres types de cancers, et une étude multicentrique comprenant 132 adolescents en phase de rémission d'une leucémie, d'un lymphome ou d'une tumeur solide [311]. De plus, notre étude se démarque par la mise en place de l'intervention de manière précoce après le diagnostic, alors que, dans la majorité des études, elle était débutée lors de la phase de maintien ou à la fin des traitements. Cette particularité permet de bâtir une meilleure relation de confiance avec le patient et sa famille, puisqu'en plus de pouvoir les accompagner dans les moments plus difficiles au début des traitements, la prise en charge précoce permet de suivre ces familles pendant un plus long moment. La présence d'un groupe de contrôle comparable, en matière d'âge, de sexe et de diagnostic, à la cohorte VIE est une force méthodologique permettant de mesurer l'impact de l'intervention. De plus, l'inclusion de tous les diagnostics de cancer différencie des études existantes qui, pour la plupart, n'ont inclus que des patients atteints de LAL. Nos résultats sont ainsi davantage généralisables et représentatifs. De plus, l'attente, en moyenne, 1,3 an après la fin des traitements avant la dernière évaluation a donné l'opportunité d'évaluer l'impact de l'intervention à court terme. En effet, les patients n'ayant eu aucun suivi entre la fin de l'intervention et la dernière évaluation, les résultats obtenus permettent d'évaluer

les habitudes conservées à moyen terme. Finalement, les évaluations de fin d'étude du projet VIE ont été effectuées par une personne différente de celles qui ont suivi les participants pendant toute la durée de l'intervention nutritionnelle. Ce changement d'intervenant a permis que l'évaluateur final n'ait pas d'historique avec les enfants et soit donc davantage objectif. Cette objectivité représente une force puisque tous les patients ont été évalués de la même façon, sans modulation des questions posées ou des réponses attendues en fonction de leur participation à l'intervention.

### **5.3.2 Limites**

L'impact de la pandémie constitue une limite importante de notre étude. Les évaluations finales du projet VIE ont eu lieu entre janvier 2021 et août 2022 alors que plusieurs mesures sanitaires étaient toujours en place. Le stress et l'isolement vécus par de nombreuses familles ont pu influencer leurs habitudes de vie et, par conséquent, les résultats obtenus lors de l'évaluation de fin d'étude. Le fait que les activités de recherche n'étaient pas entièrement reprises normalement au début de la collecte des données des évaluations de fin d'étude a également représenté un défi organisationnel. Étant donné le faible taux de remplissage des journaux alimentaires, un rappel de 24 heures a été utilisé pour analyser les apports alimentaires dans les deux cohortes. Idéalement, plus qu'un rappel de 24h aurait été nécessaire pour bien documenter l'alimentation usuelle. En effet, le rappel de 24h, par sa nature, peut s'avérer non représentatif de l'alimentation habituelle puisqu'il ne prend en compte que les aliments consommés la veille de la visite. De plus, si l'hétérogénéité des diagnostics constitue une force de l'étude, elle peut aussi être considérée comme une limite, compte tenu du choix de traitement, et donc des effets secondaires qui les accompagnent, qui varient en fonction des diagnostics. Pour la même raison, il est difficile de comparer les résultats de notre étude avec ceux de la littérature, la plupart des études ayant des groupes homogènes de patients traités pour une LAL pédiatrique. Le fait que les participants de notre étude n'aient pas été stratifiés en fonction de leur adhésion à l'intervention ou de leur statut socio-économique constitue également des limites. Cet exercice pourrait permettre de mieux comprendre et interpréter les résultats obtenus. Il est également important de considérer que l'intervention multidisciplinaire VIE comporte trois volets (nutrition, activité physique, psychosocial), tous déployés simultanément, soit précocement après le diagnostic. La



participation des enfants aux interventions des autres volets pourrait certainement avoir eu un impact sur les résultats du volet nutritionnel présentés.

Ensuite, vu la durée de l'étude qui a débuté en 2017 au CHUSJ, les évaluations des participants au projet VIE et du groupe contrôle n'ont pas pu être effectuées par la même personne. Ceci a donc contribué à introduire un biais puisque le fait d'avoir plus d'un intervenant engendre une part de variabilité. Malgré l'utilisation des mêmes formulaires et outils de collecte de données, surtout dans un contexte d'entrevue motivationnelle, la façon de prendre les mesures et de recueillir l'information variera d'une personne à l'autre. Finalement, étant donné que les objectifs nutritionnels étaient déterminés de manière individuelle en fonction des besoins spécifiques de chaque famille, il en résulte que les participants à l'intervention n'ont pas tous ciblé les mêmes aspects. Cette différence a inévitablement introduit une grande variabilité dans l'intervention nutritionnelle. Par conséquent, l'approche nutritionnelle n'a pas pu être standardisée car celle-ci a été adaptée à chaque patient. Cette diversité pourrait également expliquer l'absence de résultats significatifs.

## **5.4 Perspectives**

Les interventions nutritionnelles auprès des enfants atteints d'un cancer sont pertinentes et nécessaires afin d'améliorer la gestion des effets secondaires pendant les traitements et de prévenir l'acquisition de mauvaises habitudes à long terme. Cela dit, dans le cadre de notre étude, l'évaluation finale ayant été effectuée 1,3 an en moyenne après la fin des traitements, il serait intéressant de refaire une évaluation dans quelques années afin d'évaluer les impacts à long terme de l'intervention.

Nos données récoltées dans le cadre de l'étude de la faisabilité du projet VIE ont démontré que les patients adolescents étaient moins engagés dans l'intervention nutritionnelle proposée par le programme VIE lorsque comparées aux enfants et aux parents. Le développement d'une intervention adaptée pour les adolescents, VIE-Ado, permettra d'améliorer la prise en charge nutritionnelle et d'adapter des stratégies à leur réalité.

La mise en œuvre du projet VIE-Québec, un projet multicentrique, permettra certainement de constituer une cohorte encore plus nombreuse et de recueillir davantage de données. La boîte à outils élaborée permettra d'outiller davantage les patients, leurs familles et les professionnels de la santé sur les impacts des effets secondaires des traitements et les actions à prendre de façon précoce, soit pendant les traitements. À terme, la transmission des lignes directrices sur la prise en charge précoce des enfants sous traitements contre le cancer à d'autres centres en oncologie pédiatrique permettra d'augmenter l'étendue des retombées positives.

Dans le développement du projet VIE-Québec, les limites et les enjeux rencontrés dans le projet VIE initial ont été pris en compte afin de mettre sur pied une intervention mieux adaptée aux enfants et à leur famille et mieux comprise par les professionnels de la santé œuvrant en clinique. Pour la suite, vu le faible retour des journaux alimentaires, nous suggérons de collecter plus d'un rappel de 24h afin d'avoir un meilleur portrait de l'alimentation habituelle des participants à une période donnée. L'utilisation d'une application mobile pourrait également être facilitante pour les parents et limiter les erreurs de rapportage.

En somme, plusieurs perspectives existent et visent toutes à permettre une amélioration de la santé et de la qualité de vie pendant les traitements du cancer de l'enfant, mais aussi à moyen et long terme.

## Chapitre 6 – Conclusion

Le cancer pédiatrique présente des défis considérables tant pour le patient que pour sa famille et vu les taux de survie qui ne cessent de s'améliorer, il est nécessaire de continuer à déployer des interventions, comme le programme VIE, qui vise à prévenir les complications de santé à long terme. En effet, les complications cardiométaboliques développées chez les survivants de cancer pédiatrique restent la principale cause de décès non néoplasique chez cette population.

Les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire ont permis de décrire et de confirmer la faisabilité d'une intervention nutritionnelle précoce chez les enfants atteints d'un cancer, et ce, quel que soit le diagnostic. Ils ont également permis d'en évaluer l'impact de l'intervention nutritionnelle en comparant les résultats, 1,3 an après la fin de l'intervention, à celles du groupe contrôle. L'intervention multidisciplinaire VIE a eu un impact léger, mais positif sur les apports alimentaires des participants, lorsque comparés au groupe contrôle, mais sans que cela soit reflété dans leur profil anthropométrique et cardiométabolique. Ainsi, bien que nos résultats confirment la pertinence d'une intervention précoce sur les habitudes de vie, des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Vu son unicité, l'étude VIE contribue grandement à l'avancement des connaissances sur le sujet et surtout aux façons de faire en oncologie pédiatrique. L'élaboration des boîtes à outils pour le projet VIE-Québec permettra d'outiller davantage les patients et leur famille. Elles permettront également de faciliter la formation des différents professionnels de la santé lors de l'implantation du projet dans les différents centres hospitaliers. Ceci permettra, ultimement, à encore plus d'enfants de bénéficier d'une prise en charge précoce et d'améliorer leur santé à court et à long terme.

## Références bibliographiques

1. Société canadienne du cancer. *Vue d'ensemble des statistiques sur le cancer*. 2022 4 août 2022]; Available from: <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/cancer-statistics-at-a-glance>
2. Steliarova-Foucher, E., et al., *International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(6): p. 719-731.
3. Gouvernement du Canada. *Incidence du cancer chez les enfants au Canada*. 2022; Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/incidence-cancer-enfants-canada.html>.
4. Adamson, P.C., *Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents*. *CA Cancer J Clin*, 2015. **65**(3): p. 212-20.
5. Robison, L.L., et al., *The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(14): p. 2308-18.
6. Pedretti, L., et al., *Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer*. *Nutrients*, 2023. **15**(3).
7. Levy, E., et al., *Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia - A Petale Cohort*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 17684.
8. Meacham, L.R., et al., *Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(1): p. 170-81.
9. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(15): p. 1572-82.
10. Schoeman, J., *Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit*. *Indian J Cancer*, 2015. **52**(2): p. 186-90.
11. Stern, M., et al., *Weight Trajectories of Israeli Pediatric Cancer Survivors*. *J Pediatr Psychol*, 2017. **42**(5): p. 588-597.
12. Cunningham, R.M., M.A. Walton, and P.M. Carter, *The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(25): p. 2468-2475.
13. De, P., et al., *Canadian adolescents and young adults with cancer: opportunity to improve coordination and level of care*. *CMAJ*, 2011. **183**(3): p. E187-94.
14. Xie, L., J. Onysko, and H. Morrison, *Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992-2010)*. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2018. **38**(3): p. 79-115.
15. Société canadienne du cancer, *Risques de leucémie chez l'enfant*. 2023.
16. Société canadienne du cancer. *Qu'est-ce que le lymphome non hodgkinien chez l'enfant?* 2023; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma-childhood/what-is-childhood-non-hodgkin-lymphoma>.
17. Société canadienne du cancer, *Lymphome hodgkinien chez l'enfant*. 2023.

18. Société canadienne du cancer. *Qu'est-ce que le cancer des os chez l'enfant?* 2021; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bone-childhood/what-is-childhood-bone-cancer>.
19. Therrien, T., et al., *Le cancer chez l'enfant*. Pharmactuel, 2013. **46**(3).
20. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. 2011. 1531.
21. Société canadienne du cancer. *Types de traitements*. 2023; Available from: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types>.
22. Steinmeier, T., S. Schulze Schleithoff, and B. Timmermann, *Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019. **31**(3): p. 142-150.
23. Société canadienne du cancer. *Chirurgie du cancer*. 2023, 31 octobre 2023]; Available from: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/surgery>.
24. Hughes, W.T., et al., *Protein-calorie malnutrition. A host determinant for Pneumocystis carinii infection*. Am J Dis Child, 1974. **128**(1): p. 44-52.
25. Taj, M.M., et al., *Effect of nutritional status on the incidence of infection in childhood cancer*. Pediatr Hematol Oncol, 1993. **10**(3): p. 283-7.
26. Santucci, G. and J.W. Mack, *Common gastrointestinal symptoms in pediatric palliative care: nausea, vomiting, constipation, anorexia, cachexia*. Pediatr Clin North Am, 2007. **54**(5): p. 673-89, x.
27. Klanjsek, P. and M. Pajnkihar, *Causes of inadequate intake of nutrients during the treatment of children with chemotherapy*. Eur J Oncol Nurs, 2016. **23**: p. 24-33.
28. Skolin, I., et al., *Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses*. Support Care Cancer, 2006. **14**(4): p. 369-78.
29. Scully, C., J. Epstein, and S. Sonis, *Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis*. Head Neck, 2003. **25**(12): p. 1057-70.
30. Green, R., H. Horn, and J.M. Erickson, *Eating experiences of children and adolescents with chemotherapy-related nausea and mucositis*. J Pediatr Oncol Nurs, 2010. **27**(4): p. 209-16.
31. Sanchez-Lara, K., et al., *Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy*. Nutr J, 2010. **9**: p. 15.
32. Kalaskar, A.R., *Management of Chemotherapy Induced Dysgeusia: An Important Step towards Nutritional Rehabilitation*. International Journal of Physical Medical Rehabilitation, 2014. **2**.
33. Cherny, N.I., *Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review*. J Pain Symptom Manage, 2008. **36**(4): p. 413-23.
34. Wright, P.S. and S.L. Thomas, *Constipation and diarrhea: the neglected symptoms*. Semin Oncol Nurs, 1995. **11**(4): p. 289-97.
35. Selwood, K., *Constipation in paediatric oncology*. Eur J Oncol Nurs, 2006. **10**(1): p. 68-70.
36. Smith, S., *Evidence-based management of constipation in the oncology patient*. Eur J Oncol Nurs, 2001. **5**(1): p. 18-25.
37. Capra, S., M. Ferguson, and K. Ried, *Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients*. Nutrition, 2001. **17**(9): p. 769-72.

38. Esbenshade, A.J., et al., *Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(8): p. 1287-91.
39. Armstrong, G.T., et al., *Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(12): p. 1218-27.
40. Bakk, I., et al., *Steroid-induced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. **40**(1): p. 27-30.
41. Song, P., et al., *Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Pediatr*, 2019. **173**(12): p. 1154-1163.
42. Belanger, V., et al., *Cardiometabolic Health After Pediatric Cancer Treatment: Adolescents Are More Affected than Children*. *Nutr Cancer*, 2022. **74**(9): p. 3236-3252.
43. Fernandez-Lazaro, D. and J. Seco-Calvo, *Nutrition, Nutritional Status and Functionality*. *Nutrients*, 2023. **15**(8).
44. Rogers, P.C. and R.D. Barr, *The relevance of nutrition to pediatric oncology: A cancer control perspective*. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. **67 Suppl 3**: p. e28213.
45. Dietitians of, C., et al., *Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts*. *Can J Diet Pract Res*, 2010. **71**(1): p. e1-3.
46. McCarthy, H.D., *Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference*. *Proc Nutr Soc*, 2006. **65**(4): p. 385-92.
47. Israels, T., et al., *SIOP PODC: recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(6): p. 899-904.
48. Webber, C., et al., *The prediction of lean body mass and fat mass from arm anthropometry at diagnosis in children with cancer*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013. **35**(7): p. 530-3.
49. Canoy, D., et al., *Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study*. *Circulation*, 2007. **116**(25): p. 2933-43.
50. Lassale, C., et al., *Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(5): p. 397-406.
51. Ohlson, L.O., et al., *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913*. *Diabetes*, 1985. **34**(10): p. 1055-8.
52. Kern, K.A. and J.A. Norton, *Cancer cachexia*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988. **12**(3): p. 286-98.
53. Ollenschlager, G., et al., *Tumor anorexia: causes, assessment, treatment*. *Recent Results Cancer Res*, 1991. **121**: p. 249-59.
54. Wie, G.A., et al., *Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea*. *Nutrition*, 2010. **26**(3): p. 263-8.
55. Organisation Mondiale de la Santé. *Malnutrition in children*. 2018; Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/malnutrition-in-children/>.
56. Triarico, S., et al., *Nutritional status in the pediatric oncology patients*. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2022. **14**(1): p. 4.

57. Corkins, M.R. and J. Balint, *The A.S.P.E.N. pediatric nutrition support core curriculum*. 2010: Silver Spring, MD : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.
58. Joffe, L. and E.J. Ladas, *Nutrition during childhood cancer treatment: current understanding and a path for future research*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020. **4**(6): p. 465-475.
59. Alves, D.S., et al., *Nutritional Status and Growth Deficit in Children and Adolescents with Cancer at Different Moments of Treatment*. *Nutr Cancer*, 2021. **73**(9): p. 1668-1675.
60. Sala, A., P. Pencharz, and R.D. Barr, *Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review*. *Cancer*, 2004. **100**(4): p. 677-87.
61. Aarnivala, H., et al., *Trends in age- and sex-adjusted body mass index and the prevalence of malnutrition in children with cancer over 42 months after diagnosis: a single-center cohort study*. *Eur J Pediatr*, 2020. **179**(1): p. 91-98.
62. Ozalp Gerceker, G., et al., *The effect of chemotherapy on symptoms and nutritional status in children with cancer*. *Eur J Oncol Nurs*, 2022. **61**: p. 102206.
63. Triarico, S., et al., *Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019. **23**(3): p. 1165-1175.
64. Viani, K., et al., *Nutrition of Children With Cancer in Brazil: A Systematic Review*. *JCO Glob Oncol*, 2020. **6**: p. 242-259.
65. Antillon, F., et al., *Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in Guatemala*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(6): p. 911-5.
66. Joffe, L., et al., *Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors : A systematic review of the literature*. *Semin Oncol*, 2019. **46**(1): p. 48-56.
67. Pribnow, A.K., et al., *Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua*. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. **64**(11).
68. Gaynor, E.P. and P.B. Sullivan, *Nutritional status and nutritional management in children with cancer*. *Arch Dis Child*, 2015. **100**(12): p. 1169-72.
69. Bauer, J., H. Jurgens, and M.C. Fruhwald, *Important aspects of nutrition in children with cancer*. *Adv Nutr*, 2011. **2**(2): p. 67-77.
70. Owens, J.L., et al., *The need for evidence based nutritional guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: acute and long-term following treatment*. *Nutrients*, 2013. **5**(11): p. 4333-46.
71. Reilly, J.J., et al., *Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia?* *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1994. **16**(3): p. 225-30.
72. Garmey, E.G., et al., *Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4639-45.
73. Love, E., et al., *A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **57**(7): p. 1204-9.
74. Oeffinger, K.C., et al., *Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(7): p. 1359-65.
75. Zhang, F.F., et al., *Obesity is an important health problem in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(11): p. 2058-9.

76. Boirie, Y., et al., *Sarcopenic obesity: Causes and consequences*. Cahiers de nutrition et de diététique, 2015. **51**: p. 132-138.
77. Withycombe, J.S., et al., *Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(3): p. 434-9.
78. Revuelta Iniesta, R., et al., *Nutritional status of children and adolescents with cancer in Scotland: A prospective cohort study*. Clin Nutr ESPEN, 2019. **32**: p. 96-106.
79. Demark-Wahnefried, W., et al., *The role of obesity in cancer survival and recurrence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(8): p. 1244-59.
80. Lange, B.J., et al., *Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia*. JAMA, 2005. **293**(2): p. 203-11.
81. Ligibel, J.A., et al., *American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3568-74.
82. Orgel, E., et al., *Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1331-7.
83. Canner, J., et al., *Differences in outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia for adolescent/young adult and younger patients: a report from the Children's Oncology Group*. Cancer, 2013. **119**(23): p. 4162-9.
84. Niinimäki, R.A., et al., *High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2007. **25**(12): p. 1498-504.
85. Denton, C.C., et al., *Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(3).
86. Brinksma, A., et al., *Finding the right balance: An evaluation of the adequacy of energy and protein intake in childhood cancer patients*. Clin Nutr, 2015. **34**(2): p. 284-90.
87. Fuemmeler, B.F., et al., *Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013. **35**(6): p. 437-43.
88. Jansen, H., et al., *Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? Support Care Cancer*, 2009. **17**(1): p. 103-6.
89. Fiuza-Luces, C., et al., *Exercise Intervention in Pediatric Patients with Solid Tumors: The Physical Activity in Pediatric Cancer Trial*. Med Sci Sports Exerc, 2017. **49**(2): p. 223-230.
90. Florin, T.A., et al., *Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(7): p. 1356-63.
91. Thorsteinsson, T., et al., *Cardiorespiratory fitness and physical function in children with cancer from diagnosis throughout treatment*. BMJ Open Sport Exerc Med, 2017. **3**(1): p. e000179.
92. Winter, C., et al., *Physical activity and childhood cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(4): p. 501-10.
93. Collins, J., et al., *The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review*. BMJ Open, 2014. **4**(1): p. e003697.



94. Hopkins, J.J. and M.B. Sawyer, *A review of body composition and pharmacokinetics in oncology*. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. **10**(9): p. 947-956.
95. Mei, K.L., et al., *Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery?* *Perioper Med (Lond)*, 2016. **5**: p. 30.
96. Prado, C.M., et al., *Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(8): p. 2920-6.
97. Prado, C.M., et al., *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(7): p. 629-35.
98. Tan, B.H., et al., *Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(22): p. 6973-9.
99. Yip, C., et al., *Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome*. *Insights Imaging*, 2015. **6**(4): p. 489-97.
100. Pollock, N.I. and L.E. Cohen, *Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. **12**: p. 745932.
101. Wintergerst, E.S., S. Maggini, and D.H. Hornig, *Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions*. *Ann Nutr Metab*, 2006. **50**(2): p. 85-94.
102. Morrell, M.B.G., et al., *Dietary intake and micronutrient deficiency in children with cancer*. *Pediatr Blood Cancer*, 2019. **66**(10): p. e27895.
103. Munns, C.F., et al., *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(2): p. 394-415.
104. Giovannucci, E., *The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States)*. *Cancer Causes Control*, 2005. **16**(2): p. 83-95.
105. Haskell, C.F., et al., *Cognitive and mood effects in healthy children during 12 weeks' supplementation with multi-vitamin/minerals*. *Br J Nutr*, 2008. **100**(5): p. 1086-96.
106. Kennedy, D.D., et al., *Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **79**(6): p. 1029-36.
107. Bunin, G.R. and A.T. Meadows, *Epidemiology and Wilms tumor: approaches and methods*. *Med Pediatr Oncol*, 1993. **21**(3): p. 169-71.
108. Revuelta Iniesta, R., et al., *Micronutrient status influences clinical outcomes of paediatric cancer patients during treatment: A prospective cohort study*. *Clin Nutr*, 2021. **40**(5): p. 2923-2935.
109. Murtaza, B., et al., *Alteration in Taste Perception in Cancer: Causes and Strategies of Treatment*. *Front Physiol*, 2017. **8**: p. 134.
110. Beaulieu-Gagnon, S., V. Belanger, and V. Marcil, *Food habits during treatment of childhood cancer: a critical review*. *Nutr Res Rev*, 2019. **32**(2): p. 265-281.
111. Cohen, J., et al., *Poor Diet Quality in Children with Cancer During Treatment*. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2021. **38**(5): p. 313-321.
112. Murphy, A.J., et al., *Body composition of children with cancer during treatment and in survivorship*. *Am J Clin Nutr*, 2015. **102**(4): p. 891-6.

113. Wright, M., et al., *A Comprehensive Healthy Lifestyle Program for Children Receiving Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: Feasibility and Preliminary Efficacy Data*. Rehabilitation Oncology, 2013. **31**(3): p. 6-13.
114. Cohen, J., et al., *Exploring the views of parents regarding dietary habits of their young cancer-surviving children*. Support Care Cancer, 2015. **23**(2): p. 463-71.
115. Gibson, F., et al., *What's it like when you find eating difficult: children's and parents' experiences of food intake*. Cancer Nurs, 2012. **35**(4): p. 265-77.
116. Lafrance, L., *Préférences alimentaires des enfants sous traitements d'un cancer*. 2023.
117. Cohen, J., et al., *Nutritional concerns of survivors of childhood cancer: A "First World" perspective*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67 Suppl 3**: p. e28193.
118. Fleming, C.A.K., et al., *Poor diet quality and adverse eating behaviors in young survivors of childhood cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2022. **69**(1): p. e29408.
119. Gerhardt, C.A., et al., *Parent perceptions of nutritional issues during their child's treatment for cancer*. J Pediatr Hematol Oncol, 2006. **28**(7): p. 454-60.
120. Armstrong, G.T., et al., *Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(14): p. 2328-38.
121. Bhatia, S. and C. Sklar, *Second cancers in survivors of childhood cancer*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(2): p. 124-32.
122. Butler, E., et al., *Recent progress in the treatment of cancer in children*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(4): p. 315-332.
123. Landier, W., S. Armenian, and S. Bhatia, *Late effects of childhood cancer and its treatment*. Pediatr Clin North Am, 2015. **62**(1): p. 275-300.
124. Curry, H.L., et al., *Caring for survivors of childhood cancers: the size of the problem*. Eur J Cancer, 2006. **42**(4): p. 501-8.
125. Skinner, R., et al., *Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood*. Lancet Oncol, 2006. **7**(6): p. 489-98.
126. Chatterjee, A., et al., *Prise en charge des risques cardiometaboliques en soins primaires*. Canadian Family Physicia, 2012. **58**(4): p. 196-201.
127. Saklayen, M.G., *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. Curr Hypertens Rep, 2018. **20**(2): p. 12.
128. Bowers, D.C., et al., *Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(33): p. 5277-82.
129. Mertens, A.C., et al., *Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(19): p. 1368-79.
130. Rugbjerg, K., et al., *Cardiovascular disease in survivors of adolescent and young adult cancer: a Danish cohort study, 1943-2009*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(6): p. dju110.
131. Landy, D.C., et al., *Dietary quality, caloric intake, and adiposity of childhood cancer survivors and their siblings: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study*. Nutr Cancer, 2013. **65**(4): p. 547-55.
132. van Waas, M., et al., *Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer*. Ann Oncol, 2010. **21**(5): p. 1121-6.

133. Rogers, P.C., et al., *Obesity in pediatric oncology*. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. **45**(7): p. 881-91.
134. Groot-Loonen, J.J., et al., *Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia*. *Med Pediatr Oncol*, 1996. **27**(2): p. 92-7.
135. Brown, A.L., et al., *Prevalence and Predictors of Overweight and Obesity Among a Multiethnic Population of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Cross-Sectional Assessment*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016. **38**(6): p. 429-36.
136. Gance-Cleveland, B., et al., *Predictors of Overweight and Obesity in Childhood Cancer Survivors*. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2020. **37**(3): p. 154-162.
137. Teixeira, J.F., et al., *The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer*. *J Pediatr (Rio J)*, 2016. **92**(6): p. 559-566.
138. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. *BMJ*, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
139. Esbenshade, A.J., et al., *Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **56**(3): p. 372-8.
140. Zhang, F.F., et al., *Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(8): p. 1452-60.
141. Jin, H.Y., et al., *Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome Components in Childhood Cancer Survivors*. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2023. **12**(2): p. 224-231.
142. Schadler, K.L., E.S. Kleinerman, and J. Chandra, *Diet and exercise interventions for pediatric cancer patients during therapy: tipping the scales for better outcomes*. *Pediatr Res*, 2018. **83**(1-1): p. 50-56.
143. Aktolan, T. and N. Acar-Tek, *Prevalence of Obesity/Abdominal Obesity and Related Factors in Pediatric ALL Survivors*. *J Am Nutr Assoc*, 2022. **41**(1): p. 50-56.
144. Morel, S., et al., *Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 21507.
145. Institut de cardiologie de Montréal. *Hypertension artérielle*. 2023 12 décembre 2023]; Available from: <https://www.icm-mhi.org/fr/hypertension-arterielle>.
146. *Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents*. *Pediatrics*, 1996. **98**(4): p. 649-58.
147. Sinaiko, A.R., *Hypertension in children*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(26): p. 1968-73.
148. Chen, X. and Y. Wang, *Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis*. *Circulation*, 2008. **117**(25): p. 3171-80.
149. Williams, C.L., et al., *Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. *Circulation*, 2002. **106**(1): p. 143-60.
150. Flynn, J.T., et al., *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics*, 2017. **140**(3).
151. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood*

- Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Circulation, 2018. **138**(17): p. e484-e594.
152. Chow, E.J., et al., *Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia.* Cancer, 2007. **110**(10): p. 2313-20.
  153. Haddy, T.B., R.B. Mosher, and G.H. Reaman, *Hypertension and prehypertension in long-term survivors of childhood and adolescent cancer.* Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(1): p. 79-83.
  154. Nottage, K.A., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort.* Br J Haematol, 2014. **165**(3): p. 364-74.
  155. Ociepa, T., et al., *Prevalence and Risk Factors for Arterial Hypertension Development in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors.* J Pediatr Hematol Oncol, 2019. **41**(3): p. 175-180.
  156. Rader, D.J., J.M. Hoeg, and H.B. Brewer, Jr., *Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease.* Ann Intern Med, 1994. **120**(12): p. 1012-25.
  157. Simha, V., *Management of hypertriglyceridemia.* BMJ, 2020. **371**: p. m3109.
  158. Stone, N.J., *Secondary causes of hyperlipidemia.* Med Clin North Am, 1994. **78**(1): p. 117-41.
  159. Chait, A. and J.D. Brunzell, *Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias).* Endocrinol Metab Clin North Am, 1990. **19**(2): p. 259-78.
  160. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular, H., et al., *Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report.* Pediatrics, 2011. **128 Suppl 5**(Suppl 5): p. S213-56.
  161. AbdelHameid, D., et al., *Long term effects of therapy among childhood cancer survivors treated in the last two decades.* Pediatric Hematology Oncology Journal, 2019. **4**(1): p. 12-16.
  162. Bayram, C., et al., *Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature.* Turk J Haematol, 2017. **34**(1): p. 40-45.
  163. Matthaei, S., et al., *Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance.* Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 585-618.
  164. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation.* Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
  165. Chiarelli, F. and M.L. Marcovecchio, *Insulin resistance and obesity in childhood.* Eur J Endocrinol, 2008. **159 Suppl 1**: p. S67-74.
  166. Lee, J.M., et al., *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study.* Diabetes Care, 2006. **29**(11): p. 2427-32.
  167. American Diabetes Association, *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-S28.

168. de Vathaire, F., et al., *Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 1002-10.
169. Meacham, L.R., et al., *Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(15): p. 1381-8.
170. Beauloye, V., et al., *Characterization of insulin resistance in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. **78**(5): p. 790-8.
171. Bizzarri, C., et al., *Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(9): p. 1650-5.
172. Chow, E.J., et al., *Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(4): p. 621-6.
173. Oeffinger, K.C., et al., *Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(22): p. 3698-704.
174. Williams, H.E., et al., *Diabetes mellitus among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. *Cancer*, 2020. **126**(4): p. 870-878.
175. Cicognani, A., et al., *Abnormal insulin response to glucose following treatment for Wilms' tumor in childhood*. *Eur J Pediatr*, 1997. **156**(5): p. 371-5.
176. van Nimwegen, F.A., et al., *Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(29): p. 3257-63.
177. Chueh, H.W. and J.H. Yoo, *Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors*. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. **22**(2): p. 82-89.
178. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease*. *Blood*, 2012. **120**(23): p. 4505-12.
179. Littley, M.D., et al., *Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults*. *Q J Med*, 1989. **70**(262): p. 145-60.
180. Mayer, E.I., et al., *Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood*. *Horm Res*, 2000. **53**(4): p. 193-9.
181. Cohen, J., et al., *Dietary intake after treatment in child cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**(5): p. 752-7.
182. Ross, J.A., et al., *Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(17): p. 3558-62.
183. Brennan, B.M., et al., *Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. **50**(2): p. 163-9.
184. Tonorezos, E.S., et al., *Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**(1): p. 31-6.

185. Armenian, S.H., L.C. Kremer, and C. Sklar, *Approaches to reduce the long-term burden of treatment-related complications in survivors of childhood cancer*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015: p. 196-204.
186. Mulrooney, D.A., et al., *Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-sectional Study*. Ann Intern Med, 2016. **164**(2): p. 93-101.
187. Rosen, G.P., H.T. Nguyen, and G.Q. Shaibi, *Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(12): p. 1922-8.
188. Westerink, N.L., et al., *Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle*. Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **108**: p. 128-136.
189. Van Vleet, J.F. and V.J. Ferrans, *Clinical and pathologic features of chronic adriamycin toxicosis in rabbits*. Am J Vet Res, 1980. **41**(9): p. 1462-9.
190. de Haas, E.C., et al., *The metabolic syndrome in cancer survivors*. Lancet Oncol, 2010. **11**(2): p. 193-203.
191. Gurney, J.G., et al., *Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2006. **107**(6): p. 1303-12.
192. Virmani, R., et al., *Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals*. Semin Interv Cardiol, 1998. **3**(3-4): p. 163-72.
193. Tabas, I. and C.K. Glass, *Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities*. Science, 2013. **339**(6116): p. 166-72.
194. Rask-Madsen, C. and G.L. King, *Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(3): p. 487-96.
195. Tas, F., et al., *Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer*. Med Oncol, 2005. **22**(4): p. 353-8.
196. Logan, R.M., et al., *Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs*. Cancer Biol Ther, 2008. **7**(7): p. 1139-45.
197. Arguelles, B., et al., *Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study*. Eur J Endocrinol, 2000. **143**(2): p. 243-50.
198. Link, K., et al., *Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 5003-12.
199. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
200. Salmenniemi, U., et al., *Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome*. Circulation, 2004. **110**(25): p. 3842-8.
201. Gil, A., E. Martinez de Victoria, and J. Olza, *Indicators for the evaluation of diet quality*. Nutr Hosp, 2015. **31 Suppl 3**: p. 128-44.
202. Fleming, C.A., et al., *Parent feeding interactions and practices during childhood cancer treatment. A qualitative investigation*. Appetite, 2015. **89**: p. 219-25.
203. Birch, L.L. and J.O. Fisher, *Development of eating behaviors among children and adolescents*. Pediatrics, 1998. **101**(3 Pt 2): p. 539-49.

204. World Health Organization, *Healthy Diet*. 2019: Regional Office for the Eastern Mediterranean. 19.
205. Tonorezos, E.S., et al., *Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia*. *Cancer Causes Control*, 2013. **24**(2): p. 313-21.
206. Atkins, J.L., et al., *High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men*. *J Nutr*, 2014. **144**(5): p. 673-80.
207. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**(4): p. e29-322.
208. *Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation*. FAO Food Nutr Pap, 2010. **91**: p. 1-166.
209. Hooper, L., et al., *Effects of total fat intake on body weight*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **2015**(8): p. CD011834.
210. Margetts, B., *FAO/WHO launch expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases*. *Public Health Nutr*, 2003. **6**(4): p. 323-5.
211. in *Guideline: Sugars Intake for Adults and Children*. 2015: Geneva.
212. in *Saturated Fatty Acid and Trans-Fatty Acid Intake for Adults and Children: WHO Guideline*. 2023: Geneva.
213. World Health Organization, *WHO global report on sodium intake reduction*, World Health Organization, Editor. 2023. p. 2-3.
214. Belle, F.N., et al., *Nutritional Assessment of Childhood Cancer Survivors (the Swiss Childhood Cancer Survivor Study-Nutrition): Protocol for a Multicenter Observational Study*. *JMIR Res Protoc*, 2019. **8**(11): p. e14427.
215. Robien, K., et al., *Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008. **30**(11): p. 815-22.
216. Butterfield, R.M., et al., *Multiple risk behaviors among smokers in the childhood cancer survivors study cohort*. *Psychooncology*, 2004. **13**(9): p. 619-29.
217. Zhang, F.F., et al., *Do Childhood Cancer Survivors Meet the Diet and Physical Activity Guidelines? A Review of Guidelines and Literature*. *Int J Child Health Nutr*, 2012. **1**(1): p. 44-58.
218. Zhang, F.F., et al., *Comparison of childhood cancer survivors' nutritional intake with US dietary guidelines*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(8): p. 1461-7.
219. Tylavsky, F.A., et al., *Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities*. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. **55**(7): p. 1362-9.
220. Demark-Wahnefried, W., et al., *Survivors of childhood cancer and their guardians*. *Cancer*, 2005. **103**(10): p. 2171-80.
221. Shams-White, M., et al., *Food craving and obesity in survivors of pediatric ALL and lymphoma*. *Appetite*, 2016. **96**: p. 1-6.
222. Murphy-Alford, A.J., et al., *Body composition, dietary intake and physical activity of young survivors of childhood cancer*. *Clin Nutr*, 2019. **38**(2): p. 842-847.
223. Cohen, J., et al., *Taste and smell dysfunction in childhood cancer survivors*. *Appetite*, 2014. **75**: p. 135-40.

224. Schultz, K.A., et al., *Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3649-56.
225. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
226. Hupin, D., et al., *Physical activity to reduce mortality risk*. Eur Heart J, 2017. **38**(20): p. 1534-1537.
227. Pedersen, B.K. and L. Hoffman-Goetz, *Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation*. Physiol Rev, 2000. **80**(3): p. 1055-81.
228. Braam, K.I., et al., *Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **3**(3): p. CD008796.
229. Courneya, K.S. and C.M. Friedenreich, *Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience*. Ann Behav Med, 2001. **23**(4): p. 263-72.
230. Wolin, K.Y., et al., *Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review*. Leukemia, 2010. **24**(6): p. 1113-20.
231. Hocking, M.C., et al., *Prospectively examining physical activity in young adult survivors of childhood cancer and healthy controls*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(2): p. 309-15.
232. Stolley, M.R., J. Restrepo, and L.K. Sharp, *Diet and physical activity in childhood cancer survivors: a review of the literature*. Ann Behav Med, 2010. **39**(3): p. 232-49.
233. Schindera, C., et al., *Physical activity and screen time in children who survived cancer: A report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67**(2): p. e28046.
234. Castellino, S.M., et al., *Minority adult survivors of childhood cancer: a comparison of long-term outcomes, health care utilization, and health-related behaviors from the childhood cancer survivor study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6499-507.
235. Ness, K.K., et al., *Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1984-94.
236. Wilson, C.L., et al., *Decline in physical activity level in the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(8): p. 1619-27.
237. Ness, K.K., et al., *Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(7): p. 975-81.
238. Brinkman, T.M., et al., *Long-Term Neurocognitive Functioning and Social Attainment in Adult Survivors of Pediatric CNS Tumors: Results From the St Jude Lifetime Cohort Study*. J Clin Oncol, 2016. **34**(12): p. 1358-67.
239. Friedman, D.L. and A.T. Meadows, *Late effects of childhood cancer therapy*. Pediatr Clin North Am, 2002. **49**(5): p. 1083-106, x.
240. Duffner, P.K., *Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors*. Neurologist, 2004. **10**(6): p. 293-310.
241. Filbin, M. and M. Monje, *Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer*. Nat Med, 2019. **25**(3): p. 367-376.



242. Moore, B.D., 3rd, *Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer*. J Pediatr Psychol, 2005. **30**(1): p. 51-63.
243. Waber, D.P., et al., *Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4914-21.
244. Mulhern, R.K., J. Ochs, and D. Fairclough, *Deterioration of intellect among children surviving leukemia: IQ test changes modify estimates of treatment toxicity*. J Consult Clin Psychol, 1992. **60**(3): p. 477-80.
245. Anderson, V.A., et al., *Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study*. Br J Cancer, 2000. **82**(2): p. 255-62.
246. Hill, D.E., et al., *Visual and verbal short-term memory deficits in childhood leukemia survivors after intrathecal chemotherapy*. J Pediatr Psychol, 1997. **22**(6): p. 861-70.
247. Cousens, P., et al., *Cognitive effects of childhood leukemia therapy: a case for four specific deficits*. J Pediatr Psychol, 1991. **16**(4): p. 475-88.
248. Kaleita, T.A., et al., *Neurodevelopmental outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1859-65.
249. Goodman, S.B. *Ostéonécrose*. 2023 7 juillet 2023]; Available from: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/ostéonécrose/ostéonécrose>.
250. Gouvernement du Canada. *L'ostéoporose*. 2022 4 août 2023]; Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/osteoporose.html>.
251. Gunes, A.M., et al., *Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(3): p. e102-7.
252. Mostoufi-Moab, S., et al., *Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. 3584-92.
253. Delvin, E., et al., *Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 912-919.
254. Kaste, S.C., E.J. Karimova, and M.D. Neel, *Osteonecrosis in children after therapy for malignancy*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(5): p. 1011-8.
255. Wasilewski-Masker, K., et al., *Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e705-13.
256. Barr, R.D. and M.C.G. Stevens, *The influence of nutrition on clinical outcomes in children with cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67 Suppl 3**: p. e28117.
257. Moyer-Mileur, L.J., L. Ransdell, and C.S. Bruggers, *Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(4): p. 259-66.
258. Zhang, F.F., et al., *Early Lifestyle Intervention for Obesity Prevention in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia*. Nutrients, 2019. **11**(11).

259. Lynch, W.C., et al., *Childhood obesity prevention in rural settings: background, rationale, and study design of '4-Health,' a parent-only intervention*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 255.
260. Wright, M., et al., *A Comprehensive Healthy Lifestyle Program for Children Receiving Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: Feasibility and Preliminary Efficacy Data*. Rehabilitation Oncology, 2013. **31**(3): p. 6-13.
261. Li, R., et al., *A randomized nutrition counseling intervention in pediatric leukemia patients receiving steroids results in reduced caloric intake*. Pediatr Blood Cancer, 2017. **64**(2): p. 374-380.
262. Walters, M., et al., *A bilingual dietary intervention early in treatment is feasible and prevents weight gain in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2021. **68**(5): p. e28910.
263. Chaput, C., et al., *Research- and Practice-Based Nutrition Education and Cooking Workshops in Pediatric Oncology: Protocol for Implementation and Development of Curriculum*. JMIR Res Protoc, 2018. **7**(1): p. e2.
264. Napartuk, M., et al., *Improvement of Diet after an Early Nutritional Intervention in Pediatric Oncology*. Children (Basel), 2023. **10**(4).
265. Kanauchi, M. and K. Kanauchi, *The World Health Organization's Healthy Diet Indicator and its associated factors: A cross-sectional study in central Kinki, Japan*. Prev Med Rep, 2018. **12**: p. 198-202.
266. Kim, S., et al., *The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States*. J Nutr, 2003. **133**(11): p. 3476-84.
267. Mays, D., et al., *Efficacy of the Survivor Health and Resilience Education (SHARE) program to improve bone health behaviors among adolescent survivors of childhood cancer*. Ann Behav Med, 2011. **42**(1): p. 91-8.
268. Huang, J.S., et al., *Fit4Life: a weight loss intervention for children who have survived childhood leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(5): p. 894-900.
269. Stern, M., et al., *NOURISH-T: Targeting caregivers to improve health behaviors in pediatric cancer survivors with obesity*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(5): p. e26941.
270. Zhang, F.F., et al., *Adult Survivors of Childhood Cancer Have Poor Adherence to Dietary Guidelines*. J Nutr, 2016. **146**(12): p. 2497-2505.
271. Stern, M., et al., *Adaptation of an obesity intervention program for pediatric cancer survivors (NOURISH-T)*. Clinical Practice in Pediatric Psychology, 2013. **1**(3): p. 264-75.
272. Williams, L.K. and M.C. McCarthy, *Parent perceptions of managing child behavioural side-effects of cancer treatment: a qualitative study*. Child Care Health Dev, 2015. **41**(4): p. 611-9.
273. Miller, K.D., et al., *Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(6): p. 443-459.
274. Gibson, C., et al., *A televideo exercise and nutrition program for children with acute lymphoblastic leukemia in maintenance therapy: Design and methods*. Open Access Journal of Clinical Trials, 2015. **7**: p. 77-84.

275. Hill, R., et al., *Early Nutrition Intervention Attenuates Weight Gain for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Maintenance Therapy*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. **40**(2): p. 104-110.
276. Belle, F., et al., *Low adherence to dietary recommendations in adult childhood cancer survivors*. *Clin Nutr*, 2017. **36**(5): p. 1266-1274.
277. Berdan, C.A., et al., *Childhood cancer survivors and adherence to the American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity*. *J Cancer Surviv*, 2014. **8**(4): p. 671-9.
278. Belanger, V., et al., *Early Nutritional Intervention to Promote Healthy Eating Habits in Pediatric Oncology: A Feasibility Study*. *Nutrients*, 2022. **14**(5).
279. Caru, M., et al., *The VIE study: feasibility of a physical activity intervention in a multidisciplinary program in children with cancer*. *Support Care Cancer*, 2020. **28**(6): p. 2627-2636.
280. Bingham, S.A., et al., *Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records*. *Br J Nutr*, 1994. **72**(4): p. 619-43.
281. Thompson, F.E. and T. Byers, *Dietary assessment resource manual*. *J Nutr*, 1994. **124**(11 Suppl): p. 2245S-2317S.
282. Lytle, L.A., et al., *Validation of 24-hour recalls assisted by food records in third-grade children. The CATCH Collaborative Group*. *J Am Diet Assoc*, 1993. **93**(12): p. 1431-6.
283. Viani, K., et al., *Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review*. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. **67 Suppl 3**: p. e28211.
284. Département des sciences des aliments et de nutrition de l'Université Laval. *Nutrific*. 2018; Available from: <https://nutrific.fsaa.ulaval.ca>.
285. Santé Canada. *Fichier canadien sur les éléments nutritifs*. 2015; Available from: <https://aliments-nutrition.canada.ca/cnf-fce/?lang=fr>.
286. Casadei, K. and J. Kiel, *Anthropometric Measurement*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
287. Provincial Health Services Authority. *Tools and calculators British Columbia*. 2020; Available from: <http://www.bcchildrens.ca/health-professionals/clinical-resources/endocrinology-diabetes/tools-calculators>.
288. Herranz-Gomez, A., et al., *Effectiveness of Therapeutic Exercise Models on Cancer-Related Fatigue in Patients With Cancer Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023. **104**(8): p. 1331-1342.
289. Sultan, S., et al., *A systematic review on factors and consequences of parental distress as related to childhood cancer*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2016. **25**(4): p. 616-37.
290. Faber, J., et al., *Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(17): p. 1555-1562.
291. Lega, I.C., et al., *Diabetes Risk in Childhood Cancer Survivors: A Population-Based Study*. *Can J Diabetes*, 2019. **42**(5): p. 533-39.
292. Goldstein, G., et al., *Abnormal body mass index at diagnosis in patients with Ewing sarcoma is associated with inferior tumor necrosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(11): p. 1892-6.

293. Loeffen, E.A., et al., *Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients--infections and mortality*. Support Care Cancer, 2015. **23**(1): p. 143-50.
294. Zhang, F.F., M.J. Kelly, and A. Must, *Early Nutrition and Physical Activity Interventions in Childhood Cancer Survivors*. Curr Obes Rep, 2017. **6**(2): p. 168-177.
295. Murphy, B.R., et al., *High Rates of Obesity at Presentation Persist into Survivorship across Childhood Cancer Types*. Child Obes, 2020. **16**(4): p. 250-257.
296. Blair, C.K., et al., *Harvest for health gardening intervention feasibility study in cancer survivors*. Acta Oncol, 2013. **52**(6): p. 1110-8.
297. Co-Reyes, E., et al., *Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: causes, consequences, and interventions*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **59**(7): p. 1160-7.
298. Louis, C.U. and L. Butani, *High blood pressure and hypertension in children with newly diagnosed acute leukemia and lymphoma*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(4): p. 603-9.
299. Cohen, H., et al., *Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(5): p. 703-6.
300. Halton, J.M., et al., *Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 1998. **83**(2): p. 379-84.
301. Moschovi, M., et al., *Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. **26**(5): p. 289-93.
302. Sacks, N., et al., *The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*. S. Oncology, Hematopoietic Transplant, and Survivorship, 2010: p. 349–377.
303. Lowas, S.R., D. Marks, and S. Malempati, *Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **52**(7): p. 814-8.
304. Pui, C.H., et al., *Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone*. J Pediatr, 1981. **99**(1): p. 46-50.
305. Spinola-Castro, A.M., et al., *Transient hyperglycemia during childhood acute lymphocytic leukemia chemotherapy: an old event revisited*. Clin Adv Hematol Oncol, 2009. **7**(7): p. 465-72.
306. Kooijmans, E.C., et al., *Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **3**(3): p. CD008944.
307. Wilson, C.L., et al., *Genetic and clinical factors associated with obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort*. Cancer, 2015. **121**(13): p. 2262-70.
308. Shliakhtsitsava, K., et al., *Improving vitamin D testing and supplementation in children with newly diagnosed cancer: A quality improvement initiative at Rady Children's Hospital San Diego*. Pediatr Blood Cancer, 2021. **68**(11): p. e29217.
309. Ter Brugge, B.P.H., et al., *Advance Care Planning in Dutch Nursing Homes During the First Wave of the COVID-19 Pandemic*. J Am Med Dir Assoc, 2022. **23**(1): p. 1-6 e1.
310. Janz, T. and C. Pearson. *Vitamin D blood levels of Canadians*. . 2013 December 7, 2023]; Catalogue no. 82-624-X:[Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-624-x/2013001/article/11727-eng.htm>
311. Cox, C.L., et al., *Adolescent survivors: a secondary analysis of a clinical trial targeting behavior change*. Pediatr Blood Cancer, 2005. **45**(2): p. 144-54.

