

MARIE-HÉLÈNE SAVARD

BOUFFÉES DE CHALEUR ET CANCER DU SEIN
Facteurs de risque et relation avec les perturbations du sommeil

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en psychologie
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2010

RÉSUMÉ

Cette thèse doctorale s'intéresse aux bouffées de chaleur (BCs) et à leur relation avec les difficultés de sommeil dans le contexte du cancer du sein. La première étude utilise les données d'une étude longitudinale antérieure mesurant subjectivement les BCs et les difficultés de sommeil chez 81 patientes traitées pour un cancer du sein non métastatique. Elle poursuit trois objectifs: (a) évaluer l'effet des traitements oncologiques adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) sur la fréquence et la sévérité des BCs (article 1); (b) préciser le rôle de certaines caractéristiques sociodémographiques et médicales dans l'augmentation du risque de présenter des BCs (article 1); et (c) évaluer la relation entre les changements survenus sur le plan des BCs et ceux survenus sur le plan des difficultés de sommeil durant et suivant les traitements adjuvants (article 2). Les résultats montrent que les BCs sont exacerbées par la chimiothérapie et l'hormonothérapie. L'utilisation antérieure d'hormones de remplacement et un plus faible indice de masse corporelle sont associés à une augmentation du risque de présenter des BCs plus dérangeantes suite au diagnostic de cancer du sein. Les changements survenus dans les BCs durant les trois mois suivant la fin des traitements adjuvants sont associés à des changements concomitants des difficultés de sommeil. La deuxième étude (article 3) vise à : (d) évaluer la relation entre les caractéristiques des BCs nocturnes et les perturbations du sommeil à l'aide de mesures objectives; et (e) caractériser le sommeil entourant les BCs nocturnes. Cinquante-six participantes ont porté pendant une nuit à domicile un appareil mesurant les BCs par électroconductance sternale et le sommeil par polysomnographie. Une fréquence plus élevée de BCs nocturnes est associée à plus de puissance spectrale dans les bandes de fréquence lente et delta. Des BCs plus longues et présentant une plus lente montée en intensité sont associées à des perturbations du sommeil accrues. Le sommeil suivant le début des BCs paraît être davantage perturbé comparativement aux cinq minutes précédant celles-ci. Dans l'ensemble, cette thèse précise les facteurs de risque des BCs dans le contexte du cancer du sein et leur association avec les difficultés de sommeil des patientes.

AVANT-PROPOS

J'aimerais tout d'abord remercier chaleureusement ma directrice de thèse, Josée Savard. Josée, tu as accueilli dans ton labo un certain mois d'octobre 1999 une petite étudiante avec les cheveux presque mauves et la motivation dans le tapis. Depuis lors, j'ai pu constater à quel point tu es une directrice hors pair, dotée d'une intelligence et d'un esprit critique exceptionnels, extrêmement compétente et efficace – ton parcours professionnel et tes nombreux prix et distinctions peuvent en témoigner. En plus de cela, tu sais rester présente et disponible pour tes étudiants. Ton crayon rouge ne s'essouffle jamais! Tu as contribué à faire de moi la professionnelle que je suis par ton enseignement d'une grande qualité et en me donnant la possibilité de développer mon potentiel par différentes responsabilités et opportunités. Bref, tu m'as apporté énormément sur plusieurs plans et je te remercie pour tout.

Ma reconnaissance à Hans Ivers, notre statisticien: comment traduire équitablement l'ampleur de ta contribution à cette aventure? Tes qualités exceptionnelles de pédagogue, de même que ta grande vivacité et générosité intellectuelles se reflètent dans plusieurs des pages de cette thèse. Armé de ta calculatrice, de ton logiciel SAS et d'une bonne dose de patience, tu t'es montré prêt à relever tous les défis statistiques que ce projet amenait. Merci!

Un gros merci également à ma « moitié de cerveau », Aude Caplette-Gingras, avec qui j'ai eu la chance de partager cette aventure du début à la fin. À travers ce projet commun, j'ai vécu avec toi des moments de complicité et de folie absolument savoureux, parfois dignes de « Vol au dessus d'un nid de coucou ». Nul doute que ces petits moments d'égarément nous auront permis de traverser sans trop de séquelles les épreuves de ce doctorat! Ça a été un plaisir de travailler avec toi, et je suis heureuse que cette belle complicité se soit transformée en amitié au fil des années.

Merci également aux autres membres du GREPO, anciens ou actuels, qui ont apporté une collaboration essentielle à ce projet. Un merci tout spécial à Catherine Quesnel,

qui, en plus d'être devenue une amie précieuse en cours de parcours, m'a généreusement permis d'utiliser une partie des données de sa thèse afin de mener à bien l'Étude 1. Merci à Claudia Trudel-Fitzgerald, qui a participé à la rédaction du 2^e article de même qu'à l'expérimentation de l'Étude 2, en plus d'avoir veillé à la bonne organisation de ma soutenance de thèse. Merci à Julie Villa, pour son travail exceptionnel comme coordonatrice du laboratoire, ainsi qu'à Caroline Desautels, Marie-Ève Lemay, Julie Roy et Maude Villeneuve pour l'aide à la saisie de données. Je tiens aussi à souligner le plaisir que j'ai eu à côtoyer toutes ces années mes autres collègues de l'équipe: Lucie Casault, Séverine Hervouet, Catherine « Jr » Gonthier, Valérie Tremblay, Sébastien Simard, ainsi que les « p'tites » qui ont rejoint un peu plus tard le labo. À vous toutes et tous, sachez que la vie et l'ambiance du GREPO vont très certainement me manquer. J'en conserverai de précieux souvenirs. Après tout, c'est avec vous que j'ai grandi et que j'ai vécu presque quotidiennement pendant plus de 10 ans!

Je tiens également à remercier plusieurs collaborateurs externes, qui, par leur expertise unique, ont contribué à rendre ce projet possible: Gaétan Bernier, François Bérubé, Julie Dumont, Manon Lamy, Michel Leblond, Marie-Ève Rochon et Sophie Savard. Merci également au département de radio-oncologie de L'Hôtel-Dieu de Québec, ainsi qu'au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia de l'hôpital St-Sacrement pour nous avoir permis d'effectuer le recrutement des participantes dans leur milieu.

Une grande part de remerciements doit être dirigée vers les participantes des deux études, sans qui évidemment rien de tout cela n'aurait été possible. Je voue un grand respect pour l'attitude positive et la force que ces femmes manifestent à travers les multiples épreuves auxquelles elles ont à faire face au cours de leur lutte contre le cancer du sein. J'aimerais souligner la générosité dont elles ont fait preuve en acceptant de participer à ces protocoles de recherche exigeants et ce, à un moment particulièrement difficile de leur vie.

Merci également aux membres de mon comité de thèse, Julie Carrier et Célyne Bastien. Vous avez suivi avec attention l'évolution de ce projet depuis ses tout débuts et

m'avez orienté judicieusement dans plusieurs choix au cours de mon parcours. Ma reconnaissance également au Centre de recherche en cancérologie de L'Hôtel-Dieu de Québec ainsi qu'à l'École de psychologie.

Je tiens également à souligner l'importance qu'ont eue mes proches tout au long de la réalisation de cette thèse de doctorat. Par leur présence chaleureuse, leurs qualités uniques, leur support et leurs encouragements, elles m'ont très certainement insufflé l'énergie et la motivation nécessaires afin persévérer dans mes études doctorales, et à surmonter bien des points morts et des hésitations en cours de route. Je pense entre autres à mes chères amies, Isabelle, Marie-Isabelle, Julie, Maryse, Sophie, Caro : merci pour votre amitié si précieuse et irremplaçable. Merci à ma famille, pour votre présence inconditionnelle, vos encouragements constants et votre foi aveugle en ma capacité de compléter ce doctorat. C'est transportant d'avoir toute cette belle équipe derrière soi, qui croit en nous et nous appuie. Merci de m'avoir permis de devenir la femme que je suis. Et à Nico, mon chum adoré, mon amour, mon complice, mon ami... merci de m'avoir appuyé et encouragé pendant ces dernières années, merci d'être si patient, de partager mes aspirations et de croire en moi. Merci de m'aérer l'esprit en me ramenant au bonheur simple de partager ma vie avec toi. Merci surtout d'être là, et d'avoir créé avec moi ce petit oasis de bonheur, qui va bientôt avoir une locataire de plus!

À tous donc merci beaucoup, et à la vôtre!

Note sur la contribution des auteurs

Marie-Hélène Savard, auteure principale, a réalisé la conception du projet de thèse et mené la collecte de données de l'Étude 2. Elle a participé étroitement aux analyses statistiques, a interprété les résultats obtenus et a rédigé le contenu de la thèse. Ces tâches ont été effectuées sous la supervision de Josée Savard, Ph.D., directrice de recherche, qui a collaboré à la conception du projet et à l'interprétation des résultats, a révisé les différentes versions manuscrites et a approuvé toutes les corrections apportées en cours de rédaction. Aude Caplette-Gingras, B.A., a participé à l'élaboration du projet et à la collecte de données de l'Étude 2. Hans Ivers, Ph.D., a élaboré un des logiciels utilisés dans le cadre de la thèse, a collaboré étroitement à la conception des devis d'analyses, à la réalisation des analyses statistiques et a révisé les sections Analyses statistiques et Résultats des trois articles. Catherine Quesnel, Ph.D., a mené à bien la collecte de données de l'Étude 1. Enfin, Claudia Trudel-Fitzgerald, B.A., a collaboré à la rédaction du 2^e article de l'Étude 1.

Le premier article de thèse est publié dans la revue *Journal of Pain and Symptom Management*. Le deuxième article de thèse a été soumis à la revue *Behavioral Sleep Medicine* et est présentement en processus de révision. Le troisième article de thèse n'a pas encore été soumis pour publication.

Les résultats de la première étude ont été présentés à la 22^e *Canadian Association of Psychosocial Oncology Conference*, Montréal, Québec, Canada (mai 2006), à la 5^e *Journée scientifique des étudiants du Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval*, Québec, Québec, Canada (août 2006), à la 6^e *Journée scientifique des étudiants du Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval*, Québec, Québec, Canada (août 2007), au 5th *Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies*, Cairn, Australia (août 2007) et à la 1^{ère} *Journée de la recherche du Regroupement Neurosciences et Santé Mentale*, Québec, Québec, Canada (Novembre 2007).

Les résultats de la seconde étude ont été présentés au *14nd World Congress of Psychophysiology*, St-Petersbourg, Russie (Septembre 2008).

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Résumé	i
Avant-propos	ii
Note sur la contribution des auteurs	v
Table des matières	vi
Liste des tableaux et figures.....	x
Introduction générale.....	1
Cancer	1
Nature et prévalence du cancer.....	1
Diagnostic et chirurgie.....	1
Traitements adjuvants.....	2
Traitements adjuvants systémiques et ménopause.....	4
Bouffées de chaleur.....	5
Introduction.....	5
Phénoménologie et étiologie des bouffées de chaleur.....	6
Prévalence et évolution chez les femmes de la population générale.....	7
Bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.....	8
Bouffées de chaleur selon le type de traitement pour un cancer du sein.....	8
Autres facteurs de risque des bouffées de chaleur.....	11
Soulagement des bouffées de chaleur dans le contexte du cancer du sein.....	13
Conséquences des bouffées de chaleur dans le contexte du cancer du sein.....	14
Insomnie.....	14
Prévalence de l'insomnie dans le contexte du cancer du sein.....	14
Relation entre les bouffées de chaleur et le sommeil.....	15
Mesures subjectives.....	15
Études menées chez les femmes de la population générale.....	15
Études menées chez les femmes ayant un cancer du sein.....	16
Mesures objectives.....	18
Études menées chez les femmes de la population générale.....	20
Études menées chez les femmes ayant un cancer du sein.....	22
Résumé et rationnel.....	24
Objectifs et hypothèses.....	26
Étude 1.....	26
Étude 2.....	27
ÉTUDE 1.....	28
Article 1 : Traitements pour un cancer du sein et occurrence des bouffées de chaleur.	29
The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes.....	30
Abstract.....	31
Introduction.....	32
Methods.....	34
Participants.....	34
Measures.....	35
Demographic and medical data.....	35
Hot Flash Diary.....	36

Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire.....	36
Procedure.....	37
Statistical analyses.....	38
Results.....	39
Demographic and medical characteristics.....	39
Breast cancer participants.....	39
Control group.....	40
Hot flash prevalence.....	40
Hot flash frequency and severity.....	41
Breast cancer vs. healthy women.....	41
Chemotherapy vs. radiation therapy.....	41
Hormone therapy.....	41
Other risk factors.....	42
HFD frequency.....	42
HFD average severity.....	42
MENQOL-V scores.....	43
Discussion.....	43
Acknowledgements.....	48
References.....	49
Tables.....	54
Figures.....	56
Article 2: Relation entre les changements dans les bouffées de chaleur auto-rapportées et les changements dans les symptômes d'insomnie chez les femmes traitées pour un cancer du sein	59
Changes in self-reported hot flashes and their association with concurrent changes in insomnia symptoms among breast cancer patients.....	60
Abstract.....	61
Introduction.....	62
Methods.....	64
Participants.....	64
Procedure.....	65
Measures.....	66
Demographic and medical data.....	66
Hot Flash Diary.....	66
Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire.....	67
Insomnia Severity Index.....	67
Statistical analyses.....	68
Results.....	70
Demographic and medical characteristics.....	70
Changes from pre- to post-treatment.....	70
Changes from post-treatment to the 3-month follow-up.....	71
Discussion.....	72
Acknowledgements.....	77
References.....	78
Tables.....	86
Figures.....	88
ÉTUDE 2.....	91

Article 3: Relation entre diverses caractéristiques des bouffées de chaleur et des mesures polysomnographiques et spectrales du sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein.....	92
The association between hot flash characteristics and polysomnographic and spectral measures of sleep among breast cancer patients	93
Abstract.....	94
Introduction.....	96
Methods.....	100
Participants.....	100
Procedure.....	102
Measures.....	103
Demographic and medical data.....	103
Sternal skin conductance.....	103
Polysomnography.....	105
Power spectral analysis.....	106
Statistical analysis.....	107
Results.....	108
Demographic and medical characteristics.....	108
Descriptive statistics for hot flashes.....	109
HF parameters.....	109
Objective vs. subjective detection.....	109
Distribution of hot flashes from sleep onset.....	109
Descriptive statistics for sleep measure.....	110
Relationship between hot flashes and polysomnography.....	110
Relationship between hot flashes and spectral power.....	111
Differences between women with and without hot flashes.....	111
Timing of sleep disturbances relatively to hot flashes.....	111
Discussion.....	112
Acknowledgements.....	119
References.....	120
Tables.....	130
Figures.....	135
Annexe (Article 3): Validation du critère d'électroconductance sternale pour la détection des bouffées de chaleur chez les femmes ayant un cancer du sein.....	138
Appendix: Validation of the sternal skin conductance criteria for hot flashes in breast cancer patients.....	139
Conclusion générale.....	146
Étude 1.....	146
Objectif 1.....	146
Objectif 2.....	149
Objectif 3.....	150
Forces et limites de l'Étude 1 et avenues de recherches futures.....	152
Étude 2.....	153
Objectif 1.....	153
Objectif 2.....	156
Forces et limites de l'Étude 2 et avenues de recherches futures.....	161
Implications cliniques.....	162

Conclusion.....	164
Bibliographie générale.....	165
ANNEXES.....	181
Annexe A : Formulaires de consentement (Étude 1)	182
Annexe B : Questionnaires d'auto-évaluation (Étude 1)	191
Annexe C. Tableau d'informations sociodémographiques et médicales.....	197
Annexe D : Lettre de présentation et formulaires de consentement (Étude 2)	201
Annexe E : Entrevues d'évaluation (Étude 2).....	211
Annexe F : Questionnaire d'informations sociodémographiques et médicales (Étude 2).....	228
Annexe G : Manuel du logiciel de détection automatique des bouffées de chaleur...	231
Annexe H : Exemples de tracé d'électroconductance sternale.....	240
Annexe I : Illustration du mécanisme physiologique sous-tendant une bouffée de chaleur (Freedman, 2005).....	244

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

	Page
ARTICLE 1	
Table 1. Percentage of participants using hormone therapy (tamoxifen or anastrozole) at each time assessment.....	54
Table 2. Risk factors of HF variables (standard logistic regression).....	55
Figure 1. Study design.....	56
Figure 2. HFD frequency, HFD average severity, and MENQOL-V percentiles (Z-scores) obtained at each time assessment for each group.....	57
Figure 3. HFD frequency, HFD average severity and MENQOL-V percentiles obtained for hormone therapy users and non-users at each time assessment.....	58
ARTICLE 2	
Table 1. Changes obtained in HF and sleep variables from pre- to post-treatment, and from post-treatment to the 3-month follow-up.....	86
Figure 1. Study design.....	88
Figure 2. Canonical correlation and loadings obtained between changes in HFs and sleep occurring between the pre- and the post-treatment evaluations..	89
Figure 3. Canonical correlation and loadings obtained between changes in HFs and sleep occurring between the post-treatment and the 3-month follow-up....	90
ARTICLE 3	
Table 1. Descriptive statistics for hot flashes, polysomnography and spectral power.....	130
Table 2. Results of partial Spearman correlations between characteristics of hot flashes and PSG measures.....	132
Table 3. Results of partial Spearman correlations between characteristics of hot flashes characteristics and spectral power.....	133
Table 4. Adjusted means, standard errors and results of linear mixed model analyses for each PSG parameter according to each hot flash period.....	134
Figure 1. Illustration of HF parameters other than frequency.....	135
Figure 2. Distribution of hot flashes from sleep onset.....	136
Figure 3. Percentage of sleep stage according to the period during which HF occurred.....	137
Appendice A	
Figure 4. Increase in sternal skin conductance in the nighttime period surrounding a manual HF detection by the participant using the event marker.....	141
Figure 5. ROC curve for the entire range of SSC criteria: Sensitivity as a function of the proportion of false-positive cases for various criteria.....	142
Table 5. Sensitivity and specificity for detecting an HF as a function of various SSC criteria (delta conductance within a 30-second period).....	143

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Cancer

Nature et prévalence du cancer

Le cancer est causé par une prolifération anarchique de cellules anormales dans un tissu ou un organe. Celles-ci forment une masse appelée tumeur maligne qui peut se disséminer dans différentes parties du corps par l'envahissement des tissus environnants. Au Canada, on estime que 171 000 nouveaux cas de cancer seront diagnostiqués en 2009 (Société canadienne du cancer, 2009b). Jusqu'à 40% des femmes et 45% des hommes en seront atteints au cours de leur vie, et une personne sur quatre décèdera de cette maladie. La formation de métastases, des cellules cancéreuses s'étendant du site primaire de la tumeur pour atteindre certains organes vitaux (ex. : cerveau), les os, ou d'autres sites distants du corps humain, représente le principal facteur contribuant à la mortalité liée au cancer.

Le cancer du sein constitue le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, avec une incidence estimée de 22 700 nouveaux cas pour l'année 2009 au Canada. Un peu plus d'une femme sur neuf en sera atteinte au cours de sa vie, et une femme sur 28 décèdera de cette maladie (Société canadienne du cancer, 2009b). Le pronostic des femmes atteintes d'un cancer du sein est de plus en plus favorable grâce aux efforts de prévention, au dépistage plus précoce et à l'amélioration constante des traitements oncologiques (Jemal et al., 2008).

Diagnostic et chirurgie

La mammographie, principale méthode de dépistage du cancer du sein, a pour objectif de détecter rapidement la formation de cellules tumorales au sein afin d'offrir un traitement précoce et réduire ainsi les risques de progression et de mortalité. Elle est particulièrement recommandée aux femmes âgées de 50 ans ou plus, puisque le risque de développer la maladie augmente considérablement à partir de cet âge, ainsi qu'aux femmes ayant une prédisposition familiale. La mammographie peut être accompagnée au besoin d'autres examens, tels qu'une échographie, afin de préciser le diagnostic (Société canadienne du cancer, 2009a). Des résultats suspects au dépistage sont généralement suivis

d'analyses en pathologie (c.-à-d., biopsie) à partir d'un prélèvement de tissus afin de confirmer s'il s'agit de cellules cancéreuses.

Une biopsie indiquant la présence de cellules malignes sera suivie d'une ablation de la tumeur par chirurgie. Celle-ci peut être circonscrite à la tumeur et son pourtour immédiat (c.-à-d., tumorectomie), à un segment du sein (c.-à-d., mastectomie partielle ou segmentaire) ou impliquer l'ablation complète du sein atteint (c.-à-d., mastectomie totale ou radicale). La chirurgie peut être accompagnée d'une exérèse d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques « sentinelles » situés dans l'aisselle. La présence de cellules malignes dans ces ganglions est alors suivie d'un évidement axillaire complet de l'aisselle afin d'éviter la propagation de la tumeur via le réseau lymphatique. La chirurgie est aussi parfois accompagnée d'emblée d'un évidement axillaire complet, sans recherche préalable de ganglion sentinelle. Des examens complémentaires tels qu'une scintigraphie des os et du foie peuvent être effectués afin de vérifier la présence de métastases dans d'autres parties du corps. Le stade du cancer est ensuite défini selon l'étendue de la tumeur, le degré de propagation aux tissus adjacents et aux ganglions lymphatiques, et la présence de métastases à distance. Un cancer est dit localisé (c.-à-d., stades I et II) lorsque qu'il ne s'est pas disséminé à d'autres parties du corps. Un cancer loco-régional implique une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (c.-à-d., stades II et III), tandis qu'un cancer métastatique (c.-à-d., stade IV) correspond à la présence de métastases à distance (Société canadienne du cancer, 1999). Le stade du cancer est un indicateur du pronostic (plus le stade est avancé, plus le pronostic est faible) et influence le choix des traitements adjuvants qui seront recommandés aux patientes (National Cancer Institute, 2009; Société canadienne du cancer, 2009a).

Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants sont destinés à optimiser l'efficacité de la chirurgie et donc à diminuer le risque de récurrence locale et accroître les chances de guérison. Ils peuvent également être utilisés à des fins palliatives et visent alors à soulager les symptômes et retarder la progression de cancers métastatiques. Les traitements adjuvants les plus utilisés pour le cancer du sein sont la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2008).

La radiothérapie consiste en un traitement local dirigeant des rayons de haute énergie sur le lit tumoral et les marges environnantes afin d'endommager les cellules anormales restantes et de contrer leur prolifération. La plupart des patientes reçoivent de la radiothérapie suite à la chirurgie. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue et les irritations cutanées (DeVita et al., 2008; Shapiro & Recht, 2001). Les doses de radiation pour un cancer du sein sont habituellement administrées cinq fois par semaine, durant trois à six semaines.

La chimiothérapie est un traitement systémique (c.-à-d., qui s'étend au corps entier) qui consiste en l'administration d'agents chimiques par voie orale ou intraveineuse de façon régulière afin de bloquer la croissance et la reproduction des cellules cancéreuses. Il est généralement offert aux patientes présentant une tumeur de plus de 1 cm de diamètre (Ganz, 2005). Ce traitement est le plus souvent administré juste avant la radiothérapie, mais si la tumeur est très volumineuse, la chimiothérapie peut aussi être employée de façon néoadjuvante (c.-à-d., avant la chirurgie) afin d'en réduire la taille et ensuite faciliter son ablation par voie chirurgicale. Puisqu'elle agit sur l'ensemble de l'organisme en étant transportée par le sang, la chimiothérapie entraîne la destruction de certaines cellules saines à croissance rapide, comme les cellules de la flore gastro-intestinale, capillaires ou sanguines. Conséquemment, certains effets indésirables temporaires peuvent survenir dont les nausées et vomissements, les troubles intestinaux, l'alopecie (c.-à-d., perte des poils corporels et des cheveux) et diverses infections (DeVita et al., 2008; Partridge, Burstein, & Winer, 2001).

L'hormonothérapie est un traitement systémique administré oralement, permettant de diminuer la sécrétion d'hormones sexuelles (œstrogènes pour les cancers féminins) ou de bloquer leur action dans l'organisme. Elle est le plus souvent recommandée pour une période d'au moins cinq ans aux femmes qui présentent une tumeur hormonodépendante, c'est-à-dire qui possède des récepteurs hormonaux qui la rendent sensible à l'action des hormones féminines pouvant stimuler sa croissance (environ 75% des cancers du sein; Ganz, 2005). L'hormonothérapie est alors prescrite afin de réduire les risques de récurrence ou ralentir la progression de la néoplasie (DeVita et al., 2008; Love, 1989). Les deux types d'hormonothérapie les plus fréquemment prescrits pour le cancer du sein sont le tamoxifène (Nolvadex ®) et l'anastrazole (Arimidex ®). Le tamoxifène appartient à la classe des

modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques, ou antiœstrogènes. Il agit comme un antagoniste au niveau des tissus du sein, c'est-à-dire qu'il bloque les effets de l'œstrogène sur les cellules. L'anastrazole, quant à lui, appartient à la classe des inhibiteurs de l'aromatase, une enzyme servant à la formation d'œstrogènes dans le corps. Cette molécule supprime donc la production naturelle d'hormones (National Cancer Institute, 2009; Société canadienne du cancer, 2009a). Le tamoxifène est généralement prescrit aux femmes non encore ménopausées, tandis que l'anastrazole est plutôt conseillé pour les femmes post-ménopausées.

Traitements adjuvants systémiques et ménopause

En raison de leur action sur les taux d'œstrogènes, la chimiothérapie et l'hormonothérapie pour le cancer du sein sont susceptibles d'induire une ménopause prématurée ou l'aggravation de symptômes ménopausiques préexistants. En effet, la ménopause (définie comme une période continue d'au moins 12 mois d'aménorrhée) est déclenchée lorsque le niveau d'œstrogènes n'est plus suffisamment élevé pour susciter une réponse de l'organisme à reproduire le cycle menstruel de façon régulière. Elle se produit naturellement suite à l'épuisement des follicules ovariens chez la femme en bonne santé (vers l'âge de 51,4 ans en moyenne), ou encore artificiellement par l'ablation chirurgicale des ovaires (McKinlay, Brambilla, & Posner, 1992; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2008). Dans le cas de la chimiothérapie, cette déficience œstrogénique est causée par des dommages aux tissus des ovaires (Knobf, 1998). Selon l'âge de la patiente et le protocole de chimiothérapie reçu, une altération de la durée des cycles menstruels ou, plus fréquemment, une ménopause prématurée est observée (Stricker, 2007). Ceci est souhaitable dans le cas d'un cancer du sein hormonodépendant afin d'aider à atténuer l'action de l'œstrogène sur la croissance de la tumeur maligne. Les bénéfices associés à la chimiothérapie semblent ainsi plus importants chez les patientes de 50 ans ou moins, dont la plupart ne sont pas encore ménopausées (Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group, 2007), ce qui représente environ 15% des femmes ayant un cancer du sein (Centre des maladies du sein, 2009). L'utilisation de l'hormonothérapie adjuvante peut quant à elle provoquer ou intensifier les symptômes associés à la ménopause puisqu'elle bloque la fonction des œstrogènes au niveau des récepteurs ou supprime la production naturelle de celles-ci (Buijs, de Vries, Mourits, & Willemse, 2008).

Par ailleurs, les femmes qui utilisaient une homonothérapie de remplacement (HTR) afin de réduire les symptômes ménopausiques avant le diagnostic de cancer doivent le plus souvent la cesser. En effet, l'utilisation prolongée d'hormones exogènes pendant la ménopause augmente le risque de développer un cancer du sein (Rossouw et al., 2002) et la prise d'HTR chez les femmes traitées pour cette maladie pourrait, par conséquent, augmenter le risque d'une récurrence (Harris, Remington, Trentham-Dietz, Allen, & Newcomb, 2002). L'arrêt brusque de l'HTR entraîne une baisse soudaine du niveau d'œstrogène sanguin, ce qui peut également contribuer à exacerber les symptômes ménopausiques chez les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein.

Les symptômes clairement associés aux changements hormonaux de la ménopause sont la sécheresse vaginale et les bouffées de chaleur (Nelson, 2008). D'autres symptômes sont également susceptibles de survenir avec la ménopause, comme une humeur dépressive ou une altération du fonctionnement cognitif. Cependant, les données actuelles, souvent contradictoires, ne permettent pas de conclure avec certitude à un tel lien.

Bouffées de chaleur

Introduction

Les bouffées de chaleur (BCs), ou symptômes vasomoteurs, constituent l'effet indésirable le plus prévalent de la ménopause chez les femmes caucasiennes nord-américaines¹ (Zapantis & Santoro, 2003). Les BCs sont définies comme une sensation de chaleur, fréquemment accompagnée de sueurs et de transpiration, et parfois suivie de frissons (Greendale, Lee, & Arriola, 1999). Une BC dure généralement entre trois et cinq minutes, bien que chez certaines femmes cela peut durer plus longtemps (Sturdee, 2008). Les BCs peuvent également varier d'une femme à l'autre en termes de fréquence (de quelques-unes par mois à plusieurs BCs par jour) ou d'intensité (ex.: d'une sensation vague de chaleur à une transpiration abondante). En plus de l'embarras et de l'anxiété souvent ressentis, certaines femmes peuvent devoir suspendre leurs activités, se changer ou changer les draps, ou prendre une douche suite à une BC (Finck, Barton, Loprinzi, Quella, & Sloan, 1998; Kronenberg, 1994).

¹ La prévalence des BCs varie grandement selon l'ethnie et la localisation géographique (Gold et al., 2000; Kronenberg, 1990).

Phénoménologie et étiologie des bouffées de chaleur

La sensation subjective de chaleur localisée au niveau du visage, du cou et de la poitrine est la principale caractéristique d'une BC. Lorsque mesurée en laboratoire, une augmentation de la température à la surface de la peau est effectivement observée lors d'une BC, mais serait plutôt localisée aux extrémités (c-à-d., doigts et orteils; Freedman, 1998). Cette augmentation de température survient suite à une vasodilatation périphérique. La perte soudaine de chaleur corporelle causée par cette vasodilatation génère ensuite une sensation de froid, qui déclenche à son tour des mécanismes de récupération de chaleur (ex.: vasoconstriction) et peut se manifester par des frissons (Kronenberg, 1990; Shanafelt, Barton, Adjei, & Loprinzi, 2002). Lors d'une BC, une diminution de la résistance de la peau est observée et donc une augmentation de la conductance électrique à sa surface. Cette caractéristique spécifique permet de différencier une BC des autres causes possibles de vasodilatation périphérique (Silverman, Bajorek, Lomax, & Tatarzyn, 1981). Plus spécifiquement, les BCs sont mesurées par l'électroconductance de la peau au niveau du sternum (Carpenter, 2005).

Le mécanisme physiologique sous-tendant les BCs implique une dysfonction du centre de thermorégulation situé principalement dans l'hypothalamus. Cette dysfonction se manifeste par une diminution du seuil de détection des changements thermiques, rendant l'organisme plus sensible à toute augmentation de température corporelle (voir Annexe H pour une illustration du mécanisme). Ainsi, les femmes présentant cette dysfonction seraient plus sensibles à des élévations internes de température, même minimes. En effet, des changements infimes du degré de température corporelle interne ont été observés quelques minutes avant une BC (Carpenter, Gilchrist, Chen, Gautam, & Freedman, 2004; Freedman, 1998; Freedman, Norton, Woodward, & Cornélissen, 1995; Freedman & Woodward, 1996; Hanisch, Mao, Gehrman, Vaughn, & Coyne, 2009). Cette augmentation de température entraîne alors l'activation des mécanismes de régulation thermique de vasodilatation et de transpiration afin de libérer la chaleur, une réaction excessive si l'on considère l'ampleur du changement de température corporelle, ce qui correspond à la sensation d'une BC.

La plupart des écrits publiés à ce jour attribuent la dysfonction du centre de thermorégulation de l'hypothalamus à une diminution du niveau d'œstrogène dans l'organisme, survenant lors d'une ménopause naturelle ou artificiellement induite (Santoro, 2008). Le soulagement des BCs observé suite à l'administration d'HTR concorde avec cette explication. Cependant, il ne semble pas y avoir de relation quantitative entre le niveau d'œstrogène dans l'organisme et la fréquence ou la sévérité des BCs, certaines femmes présentant des niveaux très bas d'œstrogène n'ayant aucune BC, et vice-versa (National Institutes of Health, 2004). Ainsi, d'autres facteurs seraient impliqués dans l'occurrence des BCs en plus du taux d'hormones féminines. Une des hypothèses proposées implique une activation du système noradrénergique, qui serait notamment responsable de l'augmentation de la température corporelle observée tout juste avant une BC (Freedman, 1998). Cette activation serait causée par une perturbation de l'activité de certains neurotransmetteurs tels que la sérotonine dans le système nerveux central, elle-même consécutive à la diminution oestrogénique dans l'organisme (Sturdee, 2008). Cette hypothèse pourrait expliquer l'efficacité de certaines molécules, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans la diminution des symptômes vasomoteurs.

Prévalence et évolution chez les femmes de la population générale

Les BCs constituent l'un des premiers symptômes à apparaître à l'approche de la ménopause (Ohayon, 2006). Cependant, les estimés de prévalence des BCs varient considérablement d'une étude à l'autre, dépendamment de la population étudiée (c.-à-d., population générale ou milieu clinique, ethnie, localisation géographique) ou de la méthodologie employée (ex.: outils de mesure, définition des BCs). Une méta-analyse récente basée sur dix études indique que la prévalence des BCs peu avant la ménopause est d'environ 15%, tandis qu'elle s'élève à près de 60% à l'atteinte de la ménopause, pour ensuite diminuer à 29 à 44% quatre ans plus tard (Politi, Schleinitz, & Col, 2008). Cependant, la plupart des études incluses dans cette méta-analyse n'avaient pas pris en compte l'effet de la prise d'HTR, ce qui rend difficile l'établissement de la prévalence exacte de ce symptôme auprès des femmes en bonne santé.

La plupart du temps, les BCs perdurent plus d'un an, tandis que 25% des femmes demeurent symptomatiques pendant au moins cinq ans. Une faible minorité en auront même tout le reste de leur vie. Ainsi, les BCs s'estompent habituellement de façon graduelle, proportionnellement au temps écoulé depuis la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant une ménopause induite artificiellement par une ablation des ovaires tendent à avoir davantage de BCs (Gallicchio et al., 2006; Li et al., 2003; Sabia, Fournier, Mesrine, M.C., & Clavel-Chapelon, 2007). Ceci pourrait s'expliquer par la diminution soudaine du niveau d'oestrogènes dans l'organisme, alors que l'hypothalamus n'a pas encore eu le temps de diminuer progressivement le nombre de ses récepteurs hormonaux, comme cela se produit lors d'une ménopause naturelle (Bachmann, 1999).

Bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein

Les femmes traitées pour un cancer du sein sont elles aussi à risque de connaître une ménopause induite artificiellement, ce qui suggère qu'elles pourraient également connaître des BCs exacerbées. Les études réalisées sur le sujet confirment cette hypothèse et indiquent que la prévalence et la sévérité des BCs chez les femmes ayant un cancer du sein sont plus élevées que chez les femmes en bonne santé ayant un statut ménopausique similaire (Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter, Johnson, Wagner, & Andrykowski, 2002; Ganz, 1998; Harris et al., 2002). En fait, entre 62% et 75% des femmes traitées pour un cancer du sein auraient des BCs (Carpenter et al., 1998; Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter et al., 2002; Couzi, Helzlsouer, & Fetting, 1995; Duffy, Greenberg, Younger, & Ferraro, 1999; Gold, Flatt et al., 2006; Janz et al., 2007; Schultz, Klein, Beck, Stava, & Sellin, 2005). Plus de la moitié des patientes qualifient les BCs qu'elles ressentent d'intensité modérée à sévère (Carpenter et al., 1998; Couzi et al., 1995; Gold, Flatt et al., 2006). Afin de mieux comprendre les raisons qui expliquent cette forte prévalence de BCs chez les femmes ayant un cancer du sein, il importe d'étudier plus à fond l'influence de plusieurs facteurs de risque potentiels, en incluant les traitements adjuvants.

Bouffées de chaleur selon le type de traitement pour le cancer du sein

Bien que le rôle des traitements de chimiothérapie et d'hormonothérapie dans le développement et l'exacerbation des BCs soit largement reconnu en raison de leur effet systémique sur les hormones féminines, peu de travaux ont documenté la prévalence et

l'évolution des symptômes vasomoteurs pendant ou après ces traitements. D'après les données disponibles provenant d'échantillons de tailles diverses ($n = 27$ à 356), 36 à 78% des femmes ayant reçu de la chimiothérapie et 61 à 78% des femmes ayant reçu de l'hormonothérapie rapporteraient avoir des BCs et ce, jusqu'à plusieurs années suivant la fin des traitements (Biglia et al., 2003; Canney & Hatton, 1994; Couzi et al., 1995; Ganz, Rowland, Meyerowitz, & Desmond, 1998; Stein, Jacobsen, Hann, Greenberg, & Lyman, 2000).

Cependant, les études comparant la prévalence et la sévérité des BCs selon le type de traitement adjuvant reçu rapportent des résultats contradictoires. Certaines données suggèrent que le fait de recevoir de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie est associé à une prévalence et une sévérité des symptômes vasomoteurs plus élevées (Carpenter et al., 1998; Couzi et al., 1995; Gold, Flatt et al., 2006; Love, Cameron, Connell, & Leventhal, 1991; Yoon et al., 2008). D'autres travaux ont montré une prévalence significativement plus élevée de BCs chez les femmes ayant reçu de l'hormonothérapie, mais pas chez celles ayant reçu de la chimiothérapie (Canney & Hatton, 1994; Ganz et al., 1998). Au contraire, Young-McCaughan (1996) rapporte une augmentation du risque de rapporter des BCs avec la chimiothérapie, mais pas avec l'hormonothérapie. Finalement, d'autres travaux n'ont trouvé aucun effet significatif de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie sur l'occurrence ou la sévérité des BCs (Gupta et al., 2006; Harris et al., 2002; Schultz et al., 2005; Stein et al., 2000). En somme, les données actuelles ne permettent pas de dégager clairement l'influence de chacun des types de traitements adjuvants sur la prévalence ou la sévérité des BCs chez les femmes traitées pour un cancer du sein. De plus, les délais variés retrouvés parmi les études entre le diagnostic de cancer et l'évaluation des BCs (jusqu'à cinq ans après) est problématique, puisque les effets secondaires des traitements, tels les BCs, s'atténuent avec le temps.

Par ailleurs, très peu de travaux se sont penchés sur le degré d'exacerbation des BCs suite aux traitements adjuvants chez les patientes qui en ressentaient déjà avant. Cette précision est nécessaire puisqu'il s'agit d'une population de femmes déjà à risque de connaître des BCs au moment du diagnostic en raison de leur âge et de la cessation brusque d'HTR qui est fréquemment induite à ce moment. À ce propos, Biglia et al. (2003) ont étudié les symptômes vasomoteurs selon le statut ménopausique des participantes au

moment du diagnostic de cancer. Parmi les 144 femmes déjà ménopausées, une aggravation des BCs a été rapportée chez 43% des participantes ayant reçu de l'hormonothérapie, 29% des femmes ayant reçu de la chimiothérapie et 54% des patientes ayant reçu ces deux formes de traitement. En comparaison, les taux d'incidence de BCs étaient de 76%, 78% et 90%, respectivement, chez les 97 femmes non ménopausées. Par contre, en raison du devis transversal employé dans cette étude et l'absence de groupe de comparaison, il est impossible de préciser s'il existe un lien de cause à effet entre l'administration de chacun des traitements et l'occurrence des symptômes vasomoteurs.

À notre connaissance, seulement deux études employant un devis de recherche longitudinal avec groupe témoin ont été publiées sur le sujet. Une vaste étude multicentrique menée par le *Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group* (2007) comparait les symptômes vasomoteurs présentés chez les patientes avant de recevoir leurs traitements adjuvants, à ceux rapportés 30 mois plus tard. Les femmes recevant de la chimiothérapie ($n = 987$) ont rapporté une exacerbation significativement plus importante des BCs nocturnes, comparativement à celles n'ayant pas reçu ce traitement ($n = 1004$). Une autre étude menée par Nystedt et ses collègues (2003) a comparé, sur une période de trois ans, les effets secondaires de la chimiothérapie à ceux de deux types d'hormonothérapie pour le cancer (i.e, tamoxifène et goséréline [Zoladex®]) auprès de 293 patientes. Comparativement au pré-traitement, les résultats ont montré une augmentation des symptômes vasomoteurs avec la chimiothérapie chez les personnes ne prenant pas d'hormonothérapie, ou utilisant tamoxifène, mais pas chez les patientes prenant la goséréline. De plus, l'hormonothérapie était associée à une augmentation des BCs uniquement chez les femmes ne recevant pas de chimiothérapie.

Ces deux études, employant un devis de recherche rigoureux et menées auprès de larges échantillons, suggèrent que tant la chimiothérapie que l'hormonothérapie pour le cancer du sein sont associées à une exacerbation des BCs. De plus, l'effet d'un traitement donné dépendrait des autres traitements reçus. Par contre, ces études ont employé des mesures globales rétrospectives (c.-à-d., questionnaires) qui peuvent être sujetes à un biais de rappel. En particulier, le degré de précision obtenu à l'aide de ce type de mesure semble varier en fonction de l'occurrence des BCs, ce qui diminue la fiabilité des données récoltées. Plus spécifiquement, les femmes ayant très peu ou au contraire beaucoup de BCs

(c.-à-d., 0 ou ≥ 6 jours par semaine) ont tendance à fournir une évaluation plus précise (Crawford et al., 2008). De plus, ce type de questionnaire ne permet généralement pas de faire la distinction entre la fréquence, la sévérité, et la perturbation associée aux BCs. Or, il se peut que l'impact des traitements oncologiques soit plus spécifique à l'une ou l'autre de ces caractéristiques des BCs, ce qui n'a pas encore été documenté. Une étude longitudinale, incluant un groupe de comparaison de femmes en bonne santé et employant une mesure prospective des BCs (ex.: auto-enregistrement quotidien) est nécessaire afin de préciser l'impact de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie sur l'exacerbation des symptômes vasomoteurs chez les femmes traitées pour un cancer du sein.

Autres facteurs de risque des bouffées de chaleur

Alors que les traitements adjuvants pour le cancer du sein semblent avoir un rôle dans le déclenchement des BCs, d'autres facteurs de risque semblent plutôt augmenter la prédisposition de certaines femmes à connaître davantage de BCs. Dans la population générale, les facteurs sociodémographiques augmentant la susceptibilité d'une personne à rapporter des BCs plus fréquentes incluent un plus jeune âge au moment de la ménopause, un plus faible niveau d'éducation et une histoire de tabagisme (Avis, Crawford, & McKinlay, 1997; Cochran, Gallicchio, Miller, Zacur, & Flaws, 2008; Gold et al., 2000; Kuh, Wadsworth, & Hardy, 1997; Li et al., 2003; Sabia, Fournier, Mesrine, Boutron-Ruault, & Clavel-Chapelon, 2008; Schwingl, Hulka, & Harlow, 1994; von Mühlen, Kritz-Silverstein, & Barrett-Connor, 1995; Zhang et al., 2009). Par ailleurs, des résultats contradictoires ont été observés concernant un lien possible entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les BCs, un IMC plus élevé étant associé dans certaines études à moins de BCs et dans d'autres, à davantage de BCs (Whiteman, Staropoli, Benedict, Borgeest, & Flaws, 2003).

L'influence de l'âge sur les BCs pourrait s'expliquer par le fait que les femmes atteignant plus tardivement leur ménopause connaissent un déclin plus progressif du niveau d'oestrogènes, atténuant du même coup ses effets sur l'organisme. Un faible niveau de scolarité risque d'être associé à un milieu socio-économique plus faible, souvent relié à une moins bonne santé physique ou à une moins bonne alimentation. En retour, ces facteurs pourraient contribuer à déclencher une aménorrhée plus précoce, augmentant ainsi les BCs.

Finalement, le fait de fumer pourrait augmenter le risque d'avoir des BCs en raison de la diminution des taux d'oestrogènes causée par les agents chimiques qui composent la fumée de cigarette. Cependant, cette hypothèse demeure à être confirmée (Cochran et al., 2008; Greendale & Gold, 2005).

Bien que des études supplémentaires soient requises, les travaux menés spécifiquement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ont révélé certaines similarités avec les résultats obtenus dans la population générale, mais également plusieurs particularités. Ainsi, un plus faible niveau d'éducation s'est avéré un facteur de risque des symptômes vasomoteurs, de même que d'une utilisation plus limitée de stratégies thérapeutiques pour gérer les symptômes ménopausiques (Carpenter et al., 1998; Gold, Flatt et al., 2006). Carpenter et ses collègues (1998) ont aussi identifié un indice de masse corporelle plus élevé comme étant associé à une augmentation des BCs, ce qui pourrait traduire le fait que certains bouleversements endocriniens conduisant aux BCs en cours de traitement peuvent également être à l'origine d'un gain de poids, un effet reconnu de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie. Les femmes plus jeunes au moment du diagnostic de cancer semblent avoir davantage de symptômes vasomoteurs (Carpenter et al., 1998; Morales et al., 2004; Stein et al., 2000; Yoon et al., 2008). Celles-ci sont en effet plus susceptibles d'être en transition ménopausique ou au début de la ménopause, ce qui correspond à la période où la prévalence des BCs est la plus élevée. De plus, elles se voient prescrire de la chimiothérapie plus souvent que les femmes plus âgées, un traitement pouvant exacerber les BCs (Stricker, 2007). Finalement, le fait d'avoir déjà utilisé une HTR avant le diagnostic et de l'avoir cessée de façon abrupte après celui-ci (diminuant de façon soudaine le niveau d'oestrogènes), ou d'avoir déjà eu des BCs dues à la ménopause semblent également être des facteurs reliés à des BCs plus nombreuses et plus sévères chez ces patientes (Loprinzi, Zahasky, Sloan, Novotny, & Quella, 2000). Il est possible que les femmes les plus symptomatiques soient en même temps les plus susceptibles d'avoir eu recours à une HTR pour soulager leurs symptômes (von Mühlen et al., 1995), ce qui pourrait expliquer l'association avec l'utilisation et la cessation de l'HTR .

Soulagement des bouffées de chaleur dans le contexte du cancer du sein

L'utilisation d'une HTR, qui permet de maintenir un certain niveau d'œstrogènes en circulation dans l'organisme, est habituellement le traitement le plus efficace pour soulager les BCs (Nelson, 2008). Cependant, tel qu'il a été mentionné, ce traitement entraîne à plus long terme une augmentation du risque de développer un cancer du sein (Rossouw et al., 2002). Pour cette raison, il est généralement contre-indiqué aux femmes atteintes de cette maladie d'utiliser une HTR afin d'éviter d'accroître les risques de récurrence. Celles-ci doivent envisager d'autres stratégies thérapeutiques telles que certains agents pharmacologiques nonhormonaux. La paroxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [ISRS]), la venlafaxine (un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [ISRN]), la clonidine (un agent hypertenseur) ou le gabapentin (un agent anticonvulsivant) ont montré une certaine efficacité dans le soulagement des BCs, quoique inférieure à l'HTR (Bordeleau, Pritchard, Goodwin, & Loprinzi, 2007; Loprinzi et al., 2008; Nelson et al., 2006). Par ailleurs, l'inocuité de ces molécules dans le contexte du cancer du sein demeure à être vérifiée (Antoine, Liebens, Carly, Pastijn, & Rozenberg, 2007). En outre, quelques études cliniques suggèrent que certains ISRS employés pour soulager les BCs (ex. : paroxétine, fluoxétine) diminueraient l'efficacité de l'hormonothérapie pour le cancer du sein (Borges et al., 2006; Jin et al., 2005).

Plusieurs produits naturels tels que la vitamine E, l'actée à grappe noire, le millepertuis ou la protéine de soya ont également fait l'objet de recherches en tant qu'agents thérapeutiques pour les BCs, mais les données disponibles actuellement sont insuffisantes pour pouvoir en recommander l'usage chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Al-Akoum et al., 2009; Nedrow et al., 2006). Par contre, certaines techniques comportementales (c.-à-d., relaxation et hypnose), de même que l'acupuncture, ont montré des résultats encourageants dans la réduction des BCs chez les femmes traitées pour un cancer du sein (Elkins et al., 2008; Tremblay, Sheeran, & Aranda, 2008; Walker et al., 2010; Zaborowska et al., 2007). Finalement, la thérapie cognitive-comportementale a montré une efficacité comparable à celle de l'HTR quant à la réduction de la fréquence des BCs chez les femmes en bonne santé (Hunter & Liao, 1996) et des données préliminaires provenant d'études non contrôlées suggèrent que ce traitement pourrait également s'avérer

efficace chez les femmes ayant un cancer du sein (Hunter, Coventry, Hamed, Fentiman, & Grunfeld, 2009). Ce type de thérapie vise notamment l'application de stratégies comportementales, telles que la relaxation pour diminuer le stress, de même que la modification de certaines pensées et croyances erronées à propos de la ménopause et des BCs (ex. : « si j'ai des BCs nocturnes, je ne serai pas en forme le lendemain »). L'efficacité des techniques cognitives-comportementales pourrait s'expliquer par la réduction de l'activité du système nerveux sympathique, qui serait lié à l'occurrence des BCs (Avis, 2008).

Conséquences des bouffées de chaleur dans le contexte du cancer du sein

Ainsi, il semble qu'une proportion significative de patientes ayant un cancer du sein rapportent des BCs, mais la stratégie thérapeutique pour le moment la plus efficace pour soulager ce symptôme (HTR) leur est la plupart du temps contre-indiquée. Les symptômes vasomoteurs sont associés à une diminution de la qualité de vie générale des femmes atteintes d'un cancer du sein, en particulier lorsque la fréquence ou la sévérité des BCs est importante (Carpenter et al., 1998; Carpenter et al., 2002; Daly et al., 1993; Oldenhave, Jaszmann, Haspels, & Everaerd, 1993; Stein et al., 2000). De plus, une proportion significative de patientes (25 à 55%) montrent un manque d'adhérence à l'hormonothérapie pour le cancer ou choisissent de cesser prématurément ce traitement en raison de BCs intolérables (Cella & Fallowfield, 2008). Par ailleurs, les femmes rapportent que les BCs les plus sévères et dérangeantes sont celles qui surviennent pendant la nuit (Carpenter et al., 2002; Finck et al., 1998), ce qui suggère que les BCs nocturnes pourraient être associées à des perturbations du sommeil.

Insomnie

Prévalence de l'insomnie dans le contexte du cancer du sein

Des symptômes d'insomnie sont rapportés par 30 à 50% des patients atteints de cancer (Savard & Morin, 2001). La prévalence des difficultés de sommeil semble plus élevée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein que chez les patients atteints d'un autre type de néoplasie (Davidson, MacLean, Brundage, & Schulze, 2002; Savard, Villa, Ivers, Simard, & Morin, 2009). Une étude épidémiologique longitudinale menée auprès de 991 patients a révélé que 69,9% des femmes ayant un cancer du sein rapportaient des

symptômes d'insomnie pendant la période péri-opératoire, ce taux ne diminuant qu'à 59,6% deux mois plus tard (Savard et al., 2009). De plus, l'insomnie semble devenir chronique chez une proportion importante de patientes. Une étude transversale menée chez des patientes ayant complété leurs traitements plusieurs années plus tôt a montré que l'insomnie était présente depuis plus de six mois dans 95% des cas (Savard, Simard, Blanchet, Ivers, & Morin, 2001). La prévalence plus élevée de difficultés de sommeil chez les femmes atteintes d'un cancer du sein pourrait s'expliquer, du moins en partie, par le fait qu'elles sont particulièrement susceptibles de ressentir des BCs, dont des BCs nocturnes.

Relation entre les bouffées de chaleur et le sommeil

Les études qui se sont intéressées au lien entre les BCs nocturnes et le sommeil ont utilisé soit des mesures objectives ou subjectives des BCs. Les BCs sont évaluées objectivement par la mesure de l'électroconductance sternale (ECS), tandis que les mesures subjectives font généralement référence à un questionnaire ou un auto-enregistrement quotidien des BCs sur une période de quelques jours (généralement 7 à 14 jours). La plupart des études réalisées jusqu'à présent au sein de la population générale et dans le contexte du cancer du sein ont employé ce dernier type de mesure.

Mesures subjectives

Études menées chez les femmes de la population générale. Chez les femmes en bonne santé, les études longitudinales employant des mesures subjectives montrent que les BCs survenant lors de la transition ménopausique sont associées au développement subséquent de symptômes d'insomnie (Dennerstein, Dudley, Hopper, Guthrie, & Burger, 2000; Dennerstein, Lehert, Guthrie, & Burger, 2007; Hollander et al., 2001; Kravitz et al., 2008; Pien, Sammel, Freeman, Lin, & DeBlasis, 2008). De plus, plusieurs études épidémiologiques transversales suggèrent une relation entre la présence de BCs et les difficultés de sommeil (Jansson, Johansson, Lindh-Astrand, Hoffmann, & Hammar, 2003; Ledesert, Ringa, & Breart, 1995; Pien et al., 2008; Young, Rabago, Zgierska, Austin, & Laurel, 2003), de même qu'entre la fréquence et la sévérité des BCs et l'intensité des symptômes d'insomnie (Kravitz et al., 2008; Ohayon, 2006; Oldenhave et al., 1993).

À partir de ces résultats obtenus chez les femmes en bonne santé, et en tenant compte de la prévalence élevée des BCs et des difficultés de sommeil retrouvée chez les

femmes atteintes d'un cancer du sein, il est possible de supposer qu'une relation significative existe entre l'apparition ou l'exacerbation des BCs reliées aux traitements oncologiques et les perturbations du sommeil. Cependant, il est important d'évaluer spécifiquement cette relation chez les femmes atteintes d'un cancer du sein puisque le sommeil risque d'être perturbé par plusieurs autres facteurs chez cette population (ex.: détresse psychologique associée au diagnostic de cancer).

Études menées chez les femmes ayant un cancer du sein. Une des premières recherches portant sur le lien entre les BCs et les difficultés de sommeil dans le contexte du cancer du sein a été menée auprès de 190 femmes ménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein au cours des six années précédentes. Le degré de perturbation associé aux BCs lors du dernier mois était évalué à l'aide d'un questionnaire maison. Les résultats ont montré que plus la perturbation associée aux BCs était élevée, plus la proportion de patientes estimant avoir des problèmes de sommeil augmentait (Couzi et al., 1995). Stein et al. (2000) ont pour leur part évalué 70 patientes ménopausées recevant des traitements adjuvants pour le cancer du sein. La présence et la sévérité perçues des BCs ressenties lors de la dernière semaine étaient évaluées rétrospectivement à l'aide d'un item tiré d'une version modifiée du *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy, Thaler, Kornblith, Lepore et al., 1994), tandis que les difficultés de sommeil étaient mesurées grâce au *Pittsburg Sleep Quality Index* (Buysse, Reynolds III, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). Les patientes ayant des BCs rapportaient une qualité du sommeil significativement moindre comparativement aux patientes sans BCs. Par contre, aucune différence quant au sommeil n'a été observée selon le degré de sévérité des BCs. Une autre étude employant une entrevue structurée comme outil de mesure des BCs et du sommeil a montré que la présence de BCs nocturnes était significativement associée aux difficultés de sommeil chez des femmes recevant une hormonothérapie pour un cancer du sein. Plus précisément, 53 des 83 patientes (64%) qui avaient développé des BCs rapportaient également avoir des symptômes d'insomnie après un an d'hormonothérapie, contre une seule (7%) parmi les 15 participantes n'ayant pas de BCs (Mourits et al., 2002). Pour leur part, Carpenter et ses collègues (2002) ont évalué 69 patientes qui avaient reçu un diagnostic de cancer du sein au cours des six dernières années, et ont observé que le sommeil (évalué à l'aide du *Hot Flash-Related Daily Interference Scale*, développé par les auteurs de l'étude) était affecté de

façon modérée à sévère chez environ 40% des patientes ayant des BCs quotidiennes, mesurées à l'aide d'un auto-enregistrement pendant 48 heures. De plus, les BCs modérées à sévères étaient associées à davantage de difficultés de sommeil, comparativement aux BCs légères. Plus récemment, des données tirées de l'étude *Women's Healthy Eating and Living* menée auprès de 2646 patientes (Bardwell et al., 2008) ont montré que des BCs nocturnes plus sévères, évaluées selon le *RAND36* (Ware, Snow, Kosinski, & Gandek, 2000), étaient significativement associées à la présence d'insomnie cliniquement significative telle qu'évaluée à l'aide du *WHI-Insomnia Rating Scale* (Levine et al., 2003).

En somme, les données disponibles suggèrent que les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein et qui rapportent des BCs ont également une perception moins bonne de la qualité de leur sommeil, comparativement à celles ne rapportant pas de BCs. De plus, les BCs perçues comme étant plus sévères seraient associées à une plus grande insatisfaction envers le sommeil dans cette population. Toutefois, l'interprétation des résultats des études précédentes est limitée par le devis transversal utilisé, de même que par le peu de données disponibles concernant l'occurrence des symptômes pendant les traitements oncologiques. Il s'avère ainsi difficile de conclure à l'existence d'une relation entre l'exacerbation des BCs consécutive aux traitements oncologiques et l'augmentation des difficultés de sommeil chez ces patientes. Une étude employant un devis de type prospectif et longitudinal permettrait de préciser l'association temporelle existant entre la perception qu'ont les patientes des changements survenant dans leurs BCs et ceux survenant sur le plan du sommeil pendant et suivant les traitements pour le cancer du sein.

Par ailleurs, bien que l'évaluation subjective des BCs soit fortement corrélée avec une évaluation objective lorsque ce symptôme est mesuré le jour, une faible relation est généralement observée entre les mesures objectives et subjectives des BCs survenant la nuit (Carpenter, Andrykowski, Freedman, & Munn, 1999; Savard et al., 2004; Woodward, Arfken, Ditri, & Freedman, 1999). Par exemple, Carpenter et ses collègues (2004) ont trouvé que seulement 22 à 42% des BCs nocturnes étaient correctement identifiées par les patientes. Des écarts importants entre les évaluations objectives et subjectives du sommeil sont également typiquement rapportés, les individus ayant notamment tendance à sous-estimer la durée de leur sommeil et le nombre d'éveils nocturnes (Baker, Maloney, & Driver, 1999; Libman, Creti, Levy, Brender, & Fichten, 1997; Means, Edinger, Glenn, &

Fins, 2003; Reite, Buysse, Reynolds, & Mendelson, 1995; Rosa & Bonnet, 2000; Shaver, Giblin, & Paulsen, 1991).

De plus, les résultats de certains travaux indiquent que les BCs rapportées par les participantes en bonne santé sont associées à une perturbation sur le plans des indices subjectifs de difficultés de sommeil (ex. : questionnaires), mais pas des mesures polysomnographiques correspondantes (Polo-Kantola, Erkkola, Irjala, Helenius et al., 1999; Young et al., 2003). De façon similaire, une étude a montré que les BCs mesurées objectivement par ECS n'étaient pas significativement associées à la plainte subjective de sommeil, tandis que les BCs auto-rapportées l'étaient (Thurston, Blumenthal, Babyak, & Sherwood, 2006). Il se peut que des facteurs d'ordre psychologique (ex.: hypervigilance à tous les types de symptômes) contribuent en partie à expliquer la forte relation retrouvée entre les BCs nocturnes et les difficultés de sommeil lorsqu'elles sont toutes deux rapportées par les patientes (Hanisch, Hantsoo, Freeman, Sullivan, & Coyne, 2008; Thurston et al., 2008). Par ailleurs, bien qu'elles permettent de bien documenter l'expérience subjective vécue par les patientes, les mesures auto-rapportées limitent le type d'information pouvant être obtenu quant aux caractéristiques des BCs nocturnes et le type de perturbations du sommeil qui leur sont associées. Pour ces raisons, il s'avère également important de mener des études qui utilisent des mesures objectives des BCs et du sommeil afin de mieux comprendre la relation qui existe entre ces deux phénomènes.

Mesures objectives

L'ECS et la polysomnographie (PSG) constituent respectivement les mesures-étalon des symptômes vasomoteurs et du sommeil. Les appareils mesurant l'ECS (le plus couramment employé étant le Biolog®) permettent d'obtenir une mesure de la fréquence des BCs sur une période continue (ex. : 24 heures). Les BCs sont alors détectées automatiquement à partir d'un logiciel informatique qui analyse les variations dans le signal d'ECS. Une BC est généralement identifiée par une augmentation d'au moins 2 μ mho à l'intérieur d'une même période de 30 secondes.

La PSG procure une mesure objective du sommeil à l'aide d'indices physiologiques (ex. : électroencéphalographie [EEG], électrooculographie, électromyographie). On obtient alors, sur l'ensemble de la nuit, un portrait de l'architecture du sommeil et l'évaluation

précise de différentes pathologies du sommeil (ex. : apnée du sommeil, mouvements périodiques des jambes). Les paramètres pouvant être obtenus à partir de la PSG incluent la latence de sommeil, la latence de sommeil REM (ou *rapid eye movement*), le nombre et la durée des éveils nocturnes, le temps total éveillé durant la nuit, l'efficacité du sommeil (temps total de sommeil / temps total passé au lit X 100), de même que le pourcentage de temps passé dans chacun des stades de sommeil.

La PSG a permis d'identifier chez l'humain deux grands types de sommeil, le sommeil REM et le sommeil à ondes lentes, lequel se subdivise en quatre stades (stades I, II, III et IV). Le sommeil à ondes lentes est caractérisé par des oscillations du tracé EEG très lentes et de grande amplitude, tandis que le tracé du sommeil REM ressemble beaucoup à celui de l'éveil avec son rythme rapide et sa faible amplitude (c'est pourquoi il est aussi appelé sommeil paradoxal). Typiquement, un adulte débute la nuit en sommeil de stade I, ce qui correspond à l'endormissement. Ce stade de sommeil fait le pont entre l'éveil et le vrai sommeil, qui débute généralement en stade II. Le dormeur passe ensuite progressivement en sommeil profond (stades III et IV) avant de retourner vers un sommeil plus léger (stades I et II), pour ensuite avoir une période de sommeil REM, celui généralement associé aux rêves. Un adulte répète environ 4 à 5 fois ce cycle de sommeil au cours d'une même nuit, d'une durée approximative de 90 à 110 minutes chacun. Le sommeil lent profond se manifeste davantage en début de nuit, tandis que le sommeil REM devient plus prédominant en fin de nuit (Carskadon & Dement, 2005).

L'analyse spectrale, aussi appelée analyse quantitative de l'EEG, représente un autre indicateur du sommeil pouvant être obtenu par la PSG. L'analyse spectrale est une technique statistique qui transforme en fréquences (Hz) les données EEG enregistrées en microvolts. Ainsi, pour chaque période déterminée de l'EEG (ex. : chaque période de 20 secondes au cours de la nuit), la puissance spectrale est calculée à l'aide de transformations de Fourier. Le spectre de puissance est ensuite subdivisé en bandes de fréquences, dont les plus typiquement rapportées sont les ondes lentes (< 1 Hz), delta (1-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), sigma (12-16 Hz) et bêta (16-32 Hz). En additionnant la puissance spectrale de toutes les périodes de la nuit, on obtient la puissance spectrale totale dans chaque bande de fréquence, ce qui fournit un indicateur de la qualité du sommeil. Par exemple, un sommeil caractérisé par une proportion élevée de puissance spectrale dans les

bandes de fréquence plus rapide (beta) témoignerait d'une activation corticale plus importante, tandis que la puissance spectrale dans les bandes de fréquence à ondes lentes et delta est souvent utilisée comme indicateur de la régulation homéostatique du sommeil, ou pression du sommeil (Bastien, Ouellet, Fortier-Brochu, & Morin, 2005; Chen & Black, 2005). Cependant, l'analyse spectrale du sommeil est encore peu employée comparativement aux paramètres traditionnels de la PSG.

Études menées chez les femmes de la population générale. Les travaux réalisés auprès de la population générale à l'aide de l'ECS et de la PSG montrent généralement une association entre les BCs et les perturbations du sommeil. Entre autres, il a été observé que l'occurrence des BCs était associée à un plus grand nombre d'éveils nocturnes (Erlík et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Woodward & Freedman, 1994) et de changements de stades de sommeil (Woodward & Freedman, 1994), des éveils plus longs (Gonen, Sharf, & Lavie, 1986), une augmentation de la proportion de sommeil de stade IV, une durée plus courte de la première période de sommeil REM, et une moins bonne efficacité du sommeil (Woodward & Freedman, 1994). De plus, certains auteurs ont trouvé une association temporelle significative entre l'occurrence des BCs nocturnes et les épisodes d'éveils ou de micro-éveils (Erlík et al., 1981; Woodward & Freedman, 1990).

L'hypothèse selon laquelle les BCs nocturnes seraient associées à des perturbations du sommeil est également appuyée par les données de plusieurs études s'intéressant à l'efficacité de la prise d'HTR à court terme dans la réduction des symptômes ménopausiques chez les femmes en bonne santé. En effet, malgré certains résultats contradictoires (Young et al., 2003), l'HTR diminue habituellement les symptômes vasomoteurs mesurés par ECS et améliore certains paramètres objectifs du sommeil de façon concomitante, tels que la fréquence des éveils nocturnes et l'efficacité du sommeil (Erlík et al., 1981; Hachul et al., 2008; Polo-Kantola, Erkkola, Helenius, Irjala, & Polo, 1998; Polo-Kantola, Erkkola, Irjala, Pullinen et al., 1999; Regestein, Schiff, Tulchinsky, & Ryan, 1981; Scharf, McDannold, Stover, Zaretsky, & Berkowitz, 1997).

Cependant, ces conclusions quant à une association entre les BCs nocturnes et les perturbations du sommeil ont été remises en doute par la publication de deux études plus récentes. Dans la première, menée par Freedman et Roehrs (2004), l'ECS et la PSG étaient

mesurés chez 12 femmes ménopausées ayant des BCs, 8 femmes ménopausées sans BCs, et 11 femmes non ménopausées du même âge. Les chercheurs n'ont retrouvé aucune différence significative entre les trois groupes quant aux mesures polysomnographiques. De plus, les BCs avaient tendance à suivre les éveils nocturnes autant qu'à les précéder. Les auteurs ont conclu que les BCs n'auraient aucun impact sur le sommeil et ont suggéré que l'augmentation des difficultés de sommeil à la ménopause trouvée dans les études précédentes (Kravitz et al., 2003; Ledesert et al., 1995; Owens & Matthews, 1998) serait plutôt due à la présence de troubles du sommeil comme l'apnée, ou à l'utilisation de certains médicaments, des facteurs qui auraient été mieux contrôlés dans leur propre étude.

Dans une recherche subséquente, Freedman et Roehrs (2006) ont de nouveau vérifié le lien entre l'ECS et la PSG auprès de 36 participantes, cette fois-ci en analysant la première et la seconde moitié de la nuit séparément. De façon intéressante, ils ont trouvé qu'une majorité de BCs précédaient les éveils en première partie de nuit, tandis que l'inverse se produisait en seconde moitié de nuit. Les auteurs ont proposé qu'un mécanisme central d'activation du système nerveux sympathique pourrait être responsable à la fois des BCs et des éveils, et que l'effet de ce mécanisme sur les BCs et les éveils varierait en fonction du stade de sommeil. Ainsi, les BCs et les perturbations du sommeil surviendraient de façon concomitante, sans que l'un de ces phénomènes ne cause l'autre directement.

En effet, les processus de thermorégulation corporelle et de régulation du sommeil, tous deux situés dans le système nerveux central (SNC) et qui sont étroitement liés, pourraient être affectés simultanément par les variations hormonales survenant à la ménopause (Shaver & Zenk, 2000). De plus, certains chercheurs ont postulé que les processus de thermorégulation corporelle puissent exercer une influence directe sur la régulation du sommeil (Moe, 1999). Plus précisément, puisque le sommeil est plus susceptible de survenir lorsque la température corporelle diminue (Van Someren, Raymann, Scherder, Daanen, & Swaab, 2002), les changements dans les mécanismes de dissipation de chaleur survenant à la ménopause pourraient perturber le sommeil, indépendamment de l'effet physiologique des BCs. Un autre mécanisme proposé est lié au stress ou à l'hyperactivation. Plus spécifiquement, il a été démontré que de bas niveaux d'oestrogènes, tels que retrouvés à la ménopause, sont associés à des réponses hormonales et cardiovasculaires au stress exacerbées, tandis que l'HTR diminue la réactivité au stress. Or,

le stress semble être un déclencheur à la fois des BCs et des perturbations du sommeil (Moe, 2004). Ainsi, selon ce mécanisme, les BCs et les perturbations du sommeil constitueraient deux épiphénomènes consécutifs à une hyperactivation du système nerveux central. Ces hypothèses demeurent toutefois à être vérifiées.

En résumé, bien que plusieurs travaux aient montré une association significative entre l'occurrence des BCs et les perturbations du sommeil, d'autres rapportent des données plus nuancées qui viennent en complexifier l'interprétation. De plus, le peu d'études portant sur l'association temporelle (micro-analyse) entre l'occurrence des BCs et les perturbations du sommeil limite la compréhension du lien de cause à effet existant entre ces deux phénomènes. De surcroît, il est important de mesurer cette relation chez les femmes ayant un cancer du sein étant donné les taux élevés de BCs et de difficultés de sommeil retrouvés chez cette population.

Études menées chez les femmes ayant un cancer du sein. Jusqu'à présent, seulement deux études menées auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein ont vérifié le lien existant entre les BCs, mesurées par ECS, et le sommeil. Une première étude comparait l'occurrence de différents symptômes chez 15 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein de 3 mois à 14 ans plus tôt, à celle de 15 femmes en santé formant un groupe témoin (Carpenter, Elam et al., 2004). Toutes les participantes de l'étude rapportaient avoir des BCs quotidiennement. Bien que le groupe de femmes ayant un cancer du sein avaient des BCs plus nombreuses telles que mesurées par ECS, il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la qualité subjective du sommeil, mesurée à l'aide du *Pittsburg Sleep Quality Index* (Buysse et al., 1989). Les auteurs ont conclu que les BCs ne joueraient pas un rôle déterminant sur la qualité du sommeil dans le contexte du cancer du sein. Cependant, cette étude est principalement limitée par l'utilisation d'une mesure subjective du sommeil, par les délais variés retrouvés parmi les participantes quant au temps écoulé depuis le diagnostic de cancer et par le fait que chacune d'elles rapportait avoir des BCs quotidiennes. Le fait que les participantes des deux groupes présentaient des symptômes vasomoteurs fréquents a pu réduire les différences pouvant être observées entre les groupes quant aux difficultés de sommeil (effet plafond).

Une seconde étude a été menée auprès de 24 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein localisé de 2 mois à 16 ans plus tôt, et souffrant d'un syndrome d'insomnie, défini principalement par des difficultés à s'endormir ou à rester endormi au moins trois nuits par semaine, associées à une détresse marquée ou une détérioration significative du fonctionnement social et occupationnel (Savard et al., 2004). Les auteurs ont montré que les périodes de dix minutes entourant les BCs comprenaient des éveils nocturnes plus nombreux et plus longs, ainsi qu'un plus grand nombre de changements de stade vers un sommeil plus léger, comparativement au reste de la nuit. De plus, les nuits avec BCs étaient significativement associées à un pourcentage d'éveil plus élevé, un plus faible pourcentage de stade 2 et une augmentation de la latence de sommeil REM, comparativement aux nuits sans BCs. Le fait d'avoir utilisé à la fois l'ECS et la PSG représente l'une des forces de cette étude, mais celle-ci présente tout de même certaines limites méthodologiques. D'abord, toutes les participantes rencontraient les critères diagnostiques d'un syndrome d'insomnie, ce qui a pu limiter les variations pouvant être observées quant aux difficultés de sommeil associées aux BCs (effet plafond). De plus, une grande variabilité inter-sujets était retrouvée quant au temps écoulé depuis le diagnostic de cancer et aux traitements adjuvants reçus. Finalement, l'évaluation PSG était réalisée en laboratoire. Or, ce type d'environnement présente une moins bonne validité écologique en ce sens où il procure des mesures moins représentatives du sommeil survenant dans le contexte dans lequel la personne évolue que la PSG faite au domicile des participantes (Edinger et al., 1997). Par conséquent, les caractéristiques particulières de ces deux études ont pu influencer dans une certaine mesure la force de la relation retrouvée entre les BCs et le sommeil.

En somme, étant donné le peu d'études menées sur le sujet et les résultats contradictoires obtenus, d'autres travaux sont requis afin de vérifier l'hypothèse d'une relation entre les mesures objectives des BCs nocturnes et du sommeil chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Ces travaux devront éviter les limites des études précédentes afin d'augmenter la validité des résultats obtenus, notamment par l'inclusion de patientes homogènes au plan de la trajectoire de soins mais présentant une plus grande variabilité dans le portrait des symptômes vasomoteurs et d'insomnie, par l'utilisation de mesures objectives tant des BCs que du sommeil et par une évaluation effectuée dans l'environnement naturel des participantes. De plus, afin de mieux comprendre le lien

existant entre l'occurrence des BCs et les perturbations du sommeil chez cette population, il est important de documenter l'association temporelle entre ces deux phénomènes. Ceci permettrait de préciser si les perturbations du sommeil sont conséquentes à l'inconfort ressenti lors des BCs ou si ces deux symptômes surviennent de façon concomitante chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Également, l'investigation de certaines questions de recherche, encore inexplorées jusqu'à présent, permettrait de mieux comprendre les mécanismes physiologiques sous-jacent à la relation entre les BCs et le sommeil. D'abord, il est possible que les BCs soient associées à des perturbations du sommeil plus subtiles que celles mesurées par la PSG, comme par exemple, au plan de la puissance spectrale de l'EEG. Ces altérations pourraient en retour mieux refléter la plainte subjective des patientes quant à leur sommeil (Moe, 2004). La seule étude ayant, à notre connaissance, mesuré la puissance spectrale de l'EEG n'a retrouvé aucune association significative entre cette variable et les BCs parmi un échantillon de femmes en bonne santé (Freedman & Roehrs, 2006). Cependant, aucune donnée n'est encore disponible chez les femmes ayant un cancer du sein. Par ailleurs, les études précédentes se sont uniquement attardées au lien unissant l'occurrence des BCs et le sommeil. Or, il serait intéressant de mieux documenter les autres caractéristiques des BCs (ex.: vitesse d'apparition, durée, intensité) et leur association avec les perturbations du sommeil. Le seul appareil disponible actuellement afin de mesurer l'ECS (Biolog®) ne permet pas une telle mesure des autres caractéristiques des BCs (Carpenter, Azzouz, Monahan, Storniolo, & Ridner, 2005), aussi le développement d'autres outils de mesure de l'ECS s'avère nécessaire. L'amélioration des mesures de l'ECS fait d'ailleurs partie des recommandations d'un groupe d'experts sur le sujet (National Institutes of Health, 2004), et pourrait permettre d'apporter un nouvel éclairage sur les différents résultats retrouvés jusqu'à présent.

Résumé et rationnel

Le cancer du sein touchera une Canadienne sur neuf au cours de sa vie. Par conséquent, un nombre considérable de femmes risquent de connaître les conséquences indésirables associées à cette maladie et son traitement. Ces effets incluent les BCs qui sont rapportées par environ les deux tiers des femmes traitées pour un cancer du sein. Ce symptôme ménopausique serait dû à une perturbation de la thermorégulation corporelle,

elle-même causée par les bouleversements hormonaux associés notamment au retrait de l'HTR et à l'introduction de certains traitements oncologiques. Il est largement reconnu que la prévalence et la sévérité des BCs varient en fonction des différents types de traitement adjuvants administrés, mais l'effet de la chimiothérapie ou l'hormonothérapie n'a pas encore été documenté rigoureusement. Or, ces données sont essentielles puisque la qualité de vie est devenue un aspect important de l'évaluation de l'effet des traitements oncologiques (Bottomley & Therasse, 2002). De plus, d'autres facteurs socio-démographiques et médicaux spécifiques au cancer du sein pourraient augmenter le risque d'avoir des BCs, comme l'âge et le statut ménopausique lors du diagnostic de cancer, le niveau de scolarité, l'IMC et la prise antécédente d'HTR, mais les données actuelles sont insuffisantes pour établir un lien certain entre ces caractéristiques et l'occurrence des BCs chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Une meilleure connaissance des facteurs de risque des BCs, en incluant les traitements adjuvants reçus, permettrait de mieux comprendre comment les BCs se développent chez cette population.

Les options thérapeutiques disponibles pour ces patientes (ex. : antidépresseurs, techniques comportementales) sont pour la plupart moins efficaces que l'HTR, qui est souvent contre-indiquée chez les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein. Ces patientes sont donc plus susceptibles de ressentir des BCs fréquentes et sévères et leurs effets indésirables. Les perturbations du sommeil comptent parmi les conséquences possibles des BCs nocturnes. Les études menées jusqu'à présent, principalement chez les femmes de la population générale, montrent un lien entre les BCs et les difficultés de sommeil rapportées par les participantes et à l'aide de mesures objectives. Cette relation doit toutefois être investiguée rigoureusement dans le contexte du cancer du sein puisque plusieurs autres facteurs risquent de perturber le sommeil chez cette population et également en raison des résultats inconsistents obtenus jusqu'à présent.

En particulier, une étude longitudinale employant des mesures subjectives permettrait de vérifier si un lien temporel existe entre l'augmentation des BCs et l'exacerbation des symptômes d'insomnie tels que rapportés par les patientes. Il serait alors possible de mieux comprendre le lien existant entre la fréquence et la sévérité des BCs et les difficultés de sommeil telles que perçues par les patientes. Par ailleurs, il s'avère également nécessaire de mener une autre étude employant des mesures objectives des BCs

(ECS) et du sommeil (PSG) afin de mieux comprendre la relation physiologique entre ces deux phénomènes. Les premières études réalisées auprès de la population générale ont montré un lien entre la présence de BCs nocturnes et certaines perturbations du sommeil, dont un plus grand nombre d'éveils au cours de la nuit. Cependant, des données obtenues plus récemment suggèrent une absence de relation causale ces deux phénomènes. Seulement deux études se sont intéressées à la relation entre l'occurrence des BCs mesurés objectivement et le sommeil chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, mais ces études ont obtenu des résultats contradictoires. Une évaluation plus complète des différentes caractéristiques des BCs (durée, intensité, rapidité d'apparition, densité), de même que l'inclusion de mesures de l'activité spectrale du sommeil et l'analyse chronologique de la relation entre les BCs et les éveils au cours de la nuit favoriserait une meilleure compréhension de cette relation sur le plan psychophysiologique, chez une population plus à risque de connaître des BCs et des difficultés de sommeil.

Cette thèse est constituée de deux études, l'une longitudinale (Étude 1) et l'autre transversale (Étude 2), et vise à répondre aux objectifs suivants :

Objectifs et hypothèses

Étude 1

Le premier objectif de l'Étude 1, dont les résultats sont rapportés dans l'article 1, est d'évaluer l'effet des traitements adjuvants pour le cancer du sein non métastatique sur la fréquence et la sévérité des BCs auto-rapportées. Il est attendu que : (a) la chimiothérapie sera associée à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des BCs; (b) la radiothérapie ne sera pas associée à une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des BCs; et (c) l'ajout d'hormonothérapie sera associé à une augmentation supplémentaire de la fréquence et de la sévérité des BCs.

Le second objectif, dont les résultats sont également décrits dans l'article 1, vise à préciser le rôle de certaines caractéristiques sociodémographiques et médicales dans l'augmentation du risque de présenter des BCs chez cette population. Il est postulé que le fait de présenter des BCs fréquentes et sévères avant de recevoir les traitements adjuvants sera associé aux facteurs de risque suivants : (a) être plus jeune; (b) avoir un plus faible

niveau de scolarité; (c) être en pré- ou en péri-ménopause; (d) avoir utilisé une HTR par le passé; et (e) avoir un IMC plus élevé.

Le troisième objectif de l'Étude 1, présenté dans le deuxième article, est d'évaluer la relation entre les changements survenant sur le plan des BCs et des difficultés de sommeil tels que rapportés par les patientes durant et suivant leurs traitements pour un cancer du sein. Il est attendu que les participantes qui présenteront une augmentation plus importante de la fréquence et de la sévérité des BCs présenteront également une exacerbation plus importante des symptômes d'insomnie suite aux traitements adjuvants pour le cancer du sein.

Étude 2

L'étude 2 constitue le troisième et dernier article de la thèse. L'objectif principal de cette étude transversale est de mesurer la relation entre les caractéristiques des BCs nocturnes mesurées par ECS et les perturbations du sommeil mesurées par PSG chez des femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique. Il est attendu que des BCs plus fréquentes et/ou plus sévères seront significativement associées à une variété d'altérations du sommeil, en incluant : (a) des éveils nocturnes plus fréquents et de plus longue durée; (b) une augmentation de la latence de sommeil REM; (c) une diminution de l'efficacité du sommeil (durée totale du sommeil / temps passé au lit X 100); et (d) une plus grande puissance spectrale dans la fréquence bêta, typiquement associée à une moins bonne qualité du sommeil. Un objectif exploratoire de l'étude est de vérifier, par une micro-analyse du sommeil, quelles périodes entourant les BCs (niveau de base, début ou plateau) sont associées à davantage de perturbations du sommeil.

ÉTUDE 1

ARTICLE 1

Traitements pour un cancer du sein et occurrence des bouffées de chaleur

Environ 65% des femmes rapportent avoir des bouffées de chaleur (BCs) pendant ou après les traitements pour un cancer du sein. Cependant, peu d'études ont comparé l'occurrence des symptômes vasomoteurs en fonction du type de traitement adjuvant reçu et les autres facteurs de risque associés aux BCs chez ces patientes sont également méconnus. Cette étude longitudinale a pour objectifs de : (a) comparer la fréquence et la sévérité des BCs selon le type de traitement adjuvant reçu pour un cancer du sein; (b) évaluer la contribution de l'hormonothérapie pour le cancer du sein sur l'occurrence des BCs; et (c) identifier d'autres facteurs de risque de présenter des BCs plus fréquentes ou plus sévères suite au diagnostic de cancer du sein. Quarante et une femmes recevant de la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie et 40 femmes recevant de la radiothérapie sans chimiothérapie ont complété un auto-enregistrement quotidien des BCs pendant sept jours et la sous-échelle de symptômes vasomoteurs du *Questionnaire de symptômes ménopausiques*, et ce, avant et après leur traitement adjuvant principal ainsi que lors d'un suivi trois mois. Des scores Z et les percentiles correspondants ont été obtenus à l'aide des données provenant d'un groupe témoin ($n = 45$) de femmes sans diagnostic de cancer. Les deux groupes de patientes traitées pour un cancer du sein rapportent des BCs plus fréquentes et plus sévères que le groupe témoin. La chimiothérapie et l'hormonothérapie sont toutes deux associées à une exacerbation des BCs. L'utilisation passée d'hormones de remplacement et un plus faible indice de masse corporelle sont significativement associés à des symptômes vasomoteurs plus dérangeants. Cette étude souligne l'importance des BCs dans le contexte du cancer du sein et identifie certains facteurs pouvant indiquer un risque accru de présenter des BCs chez cette population.

The Influence of Breast Cancer Treatment on the Occurrence of Hot Flashes

Marie-Hélène Savard, Josée Savard, Catherine Quesnel, and Hans Ivers

School of Psychology, Université Laval, Québec, Province of Québec, Canada; and
Laval University Cancer Research Center, Université Laval, Québec, Province of Québec,
Canada

This study was supported by salary support awards from the *Fonds pour la Recherche en Santé du Québec* held by the first and second author, and a research grant from the Quebec Breast Cancer Foundation, held by the second author.

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D., Laval University Cancer Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6, Tel: (418) 525-4444 #20622; Fax: (418) 691-2971; E-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Abstract

Approximately 65% of women report hot flashes during or following breast cancer treatment. However, few studies have compared the occurrence of vasomotor symptoms according to the type of adjuvant treatment received, and little is known about other risk factors for hot flashes among this population. This longitudinal study aims to: (a) compare the frequency and severity of hot flashes in breast cancer patients as a function of adjuvant treatment received (chemotherapy vs. radiotherapy); (b) evaluate the potential contribution of hormone therapy on the frequency and severity of hot flashes; and (c) identify other potential risk factors for hot flashes in breast cancer patients. Forty one women receiving chemotherapy with or without radiotherapy and 40 women receiving radiation therapy without chemotherapy completed a daily diary of hot flashes for seven days and the vasomotor scale of the *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire* prior to and following each type of treatment, as well as at a 3-month follow-up evaluation. Z-scores and percentiles computed from an age-matched control group ($n = 45$) without a history of cancer revealed a higher frequency and severity of hot flashes among breast cancer patients compared to control participants. Chemotherapy and hormone therapy were both associated with increased hot flashes. Past use of hormone replacement therapy and a lower body mass index were significantly associated with more disturbing vasomotor symptoms. This study highlights the clinical significance of hot flashes among breast cancer patients and identifies risk factors associated increased vasomotor symptoms among this population.

Keywords: adjuvant treatment; breast cancer; chemotherapy; hormone therapy; hot flashes; longitudinal study; radiation therapy; risk factor; vasomotor symptom

The Influence of Breast Cancer Treatment on the Occurrence of Hot Flashes

The prevalence and severity of hot flashes (HFs) is higher in women with breast cancer than in healthy women of a similar age (Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter, Johnson, Wagner, & Andrykowski, 2002; Ganz, Rowland, Desmond, Meyerowitz, & Wyatt, 1998; Harris, Remington, Trentham-Dietz, Allen, & Newcomb, 2002). As many as 65% of women report HFs during or following breast cancer treatment (Carpenter et al., 1998; Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter et al., 2002; Couzi, Helzlsouer, & Fetting, 1995; Duffy, Greenberg, Younger, & Ferraro, 1999; Janz et al., 2007). In addition, 64% to 82% of these patients rate their HFs as moderate to severe (Carpenter et al., 1998; Couzi et al., 1995). Persistent HFs have been linked to decreased quality of life, as well as increased psychological distress and sleep disturbances in breast cancer survivors (Carpenter, 2005; Mom, Buijs, Willemse, Mourits, & de Vries, 2006; Savard et al., 2004). Moreover, it has been found that adjuvant hormone therapy (e.g., tamoxifen) is discontinued prematurely in a significant proportion of breast cancer patients because of intolerable side effects, especially HFs (Cella & Fallowfield, 2008).

Systemic breast cancer treatments are believed to contribute significantly to the development of HFs because of the abrupt estrogen deficiency they induce. More specifically, chemotherapy leads to ovarian failure, while hormone therapy primarily blocks the effect of oestrogen or lowers oestrogen levels in the body. Both treatment modalities can consequently provoke a premature menopause or aggravate pre-existing menopausal symptoms. The available literature reports prevalence rates of HFs varying from 36% to 78% among women who received chemotherapy, and from 61% to 78% among women with past or current use of hormone therapy (Biglia et al., 2003; Canney & Hatton, 1994;

Carpenter et al., 1998; Ganz, Rowland, Meyerowitz, & Desmond, 1998; Stein, Jacobsen, Hann, Greenberg, & Lyman, 2000). However, studies comparing the prevalence or severity of this symptom across treatment modalities have revealed inconsistent findings. Carpenter and her colleagues (1998) found both chemotherapy and hormone therapy to be associated with an increase in vasomotor symptoms. Other studies revealed a significantly higher prevalence of HFs in women who had received adjuvant hormone therapy, but no effect associated with chemotherapy (Canney & Hatton, 1994; Ganz, Rowland, Meyerowitz et al., 1998). Conversely, Young-McCaughan (1996) reported that chemotherapy was associated with an increased risk to report HFs, but not hormone therapy. Finally, other studies did not find any effect of chemotherapy or hormone therapy on the occurrence of HFs (Gupta et al., 2006; Stein et al., 2000).

Given the mixed findings that have been obtained, it is still unclear to what extent each of these treatment modalities is responsible for the development of HFs. Moreover, the cross-sectional nature of the studies does not allow the establishment of a causal link between the administration of treatment and the occurrence of symptoms, nor to disentangle the specific effect of each treatment modality. Besides, all previous studies used a retrospective assessment of HFs (i.e., questionnaire), which is subject to a significant recall bias phenomenon. Finally, there has been a wide range of delays between the time of breast cancer diagnosis and the assessment of HFs (up to five years) across studies. This is problematic because the effect of adjuvant treatments on HFs may be attenuated with the passage of time. Thus, prospective studies are clearly needed in order to compare the occurrence and severity of HFs as a function of adjuvant cancer treatments.

In addition, little information is available about other risk factors for HFs among breast cancer patients. Previous studies have shown that a younger age at diagnosis

(Carpenter et al., 1998; Morales et al., 2004; Stein et al., 2000), a prior use of hormone replacement therapy (HRT; Loprinzi, Zahasky, Sloan, Novotny, & Quella, 2000), a lower education level (Carpenter et al., 1998; Gold et al., 2006) and a higher body mass index (BMI; Carpenter et al., 1998) were associated with a higher frequency and severity of HFs in breast cancer patients. However, longitudinal studies are needed in order to better assess the contribution of these factors in the exacerbation of HFs in breast cancer patients.

This longitudinal study's first aim was to compare the frequency and severity of HFs in breast cancer patients treated with chemotherapy (C) to those treated with radiation therapy without chemotherapy (R). It was expected that women receiving chemotherapy would report a higher exacerbation of the frequency and severity of HFs than women not receiving chemotherapy. The second objective of this study was to evaluate the potential influence of hormone therapy on the frequency and severity of HFs. It was hypothesized that hormone therapy would be associated with an aggravation of HF frequency and severity. The third objective was to identify other risk factors associated with more frequent and more severe HFs in breast cancer patients. It was hypothesized that women with a younger age at diagnosis, less educated, with a higher BMI, not yet menopausal at the time of breast cancer diagnosis, and who had received HRT prior to the cancer diagnosis would be more likely to report more frequent and more severe HFs before the administration of adjuvant cancer treatments.

Methods

Participants

All participants took part in a larger longitudinal study evaluating cognitive functioning during and following adjuvant treatments for breast cancer, conducted between

June 2002 and January 2005 (Quesnel, Savard, & Ivers, 2009). Three groups of participants were formed. The first group was composed of women with breast cancer scheduled to receive radiation therapy and chemotherapy (C group)¹, the second group was composed of women scheduled to receive radiation therapy with no chemotherapy (R group), while the third group was formed of healthy women matched by age (i.e., +/- 5 years), education level (high school degree or less, college degree, or university degree), and menopausal status (pre-/peri-menopause vs. post-menopause) at study entry with either the participants of C group ($n = 23$) or R group ($n = 22$).

The inclusion criteria for the breast cancer patients groups were: (a) to have had surgery for a first diagnosis of non-metastatic breast cancer (i.e., stage I, II or III); (b) to be scheduled to receive standard adjuvant treatments of chemotherapy, or radiation therapy without chemotherapy, combined or not with hormone therapy; and (c) to be aged between 30 and 70 years. All participants, including control participants, were excluded if they had a chronic medical disorder other than cancer (e.g., neurological disorder), or a serious psychiatric disorder (e.g., psychosis). Healthy controls were required not to have a history of cancer.

Measures

Demographic and medical data. Demographic data were obtained from a short questionnaire and included marital and employment status, level of education, and socioeconomic status, whereas health-related data (e.g., time since cancer diagnosis, cancer treatments received, presence of psychological or medical conditions, medication use) were obtained from the patient's medical record.

¹ All participants but three in the C group also received radiation therapy following chemotherapy.

Hot Flash Diary. The Hot Flash Diary (HFD) used in this study was slightly adapted from the one developed by Sloan et al. (2001). In the HFD, the patient is asked to provide information on the number of HFs experienced each day taking into account their severity (i.e., mild, moderate, severe, or very severe). Some indications are provided in order to assist women in rating their HF severity, according to the definitions proposed by Finck and her collaborators (1998). For instance, a mild HF is described as a sensation of warmth, discomfort and red face, which lasts less than five minutes. Each severity level is converted into a numeric score ranging from 1 to 4. For the purpose of this study, two variables were derived from this information: (a) *HFD frequency*, which corresponds to the total number of HFs experienced in a week, and (b) *HFD average severity*, which corresponds to the sum of HF severity scores divided by HFD frequency. The psychometric properties of the HFD were assessed using baseline data of the three groups of this study ($n = 126$). Both HFD variables (i.e., frequency and average severity) were significantly associated with the score obtained on the *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*– vasomotor scale ($r = .59$ and $.42$, $p < .01$, respectively), suggesting a good convergent validity. With regards to temporal stability, no significant difference was found across the seven days of completion on the severity variable but a significant difference was found on the frequency variable, $F(6,271) = 2.32$, $p = .03$. Specifically, participants reported significantly more HFs on the first day of completion ($t(106) = 2.96$, $p = .004$), but their assessments were fairly stable for the remainder of the week.

Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL; Hilditch et al., 1996)

This 29-item questionnaire evaluates the vasomotor, physical, psychosocial, and sexual symptoms of menopause. A 7-point Likert scale ranging from 1 (*not at all bothered*) to 8 (*extremely bothered*) is used to rate each item. In the present study, only the vasomotor

subscale was used (MENQOL-V). A total score for this subscale is obtained by summing the three items that assess hot flashes, night sweats, and perspiration. The MENQOL-V subscale shows high internal consistency (ranging from .82 to .88), and a strong correlation has been found between this subscale and a clinical assessment of menopausal status ($r = .49$; Hilditch et al., 1996; Lewis, Hilditch, & Wong, 2005).

Procedure

Breast cancer patients were recruited by a research assistant at the *Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, pavillon Saint-Sacrement* (Québec, Canada), the day of their post-operative follow-up appointment. The control group was recruited through ads placed in local newspapers and the electronic media. The study procedures were explained and consenting participants were invited to provide written consent for participation in the main study on cognitive functioning, which included consent for the researchers to subsequently use data for other studies. The study was approved by the research ethics committees of the *Centre hospitalier affilié universitaire de Québec* and of the Université Laval.

Figure 1 illustrates the study time assessments for C and R groups. In the C group, the study measures were administered prior to ($M = 0.9$ days before; $SD = 17.2$) and following ($M = 19.7$ days after; $SD = 12.8$) their chemotherapy regimen, which lasted 87 days on average. They were also assessed at a follow-up evaluation occurring 3 months after completion of their treatment regimen. Participants of the R group were assessed prior to ($M = 9.9$ days before; $SD = 13.9$) and following ($M = 12.9$ days after; $SD = 14.5$) their radiation therapy regimen, which lasted 36 days on average, as well as at a 3-month follow-up evaluation. Finally, control patients were assessed at only one occasion.

Statistical Analyses

The data were examined for missing data and outliers using standard procedures (Tabachnik & Fidell, 2001). All analyses were conducted using the SAS 9.1.3 software (SAS Institute, 2004) and the alpha level was set at 5%, two-tailed.

Z-scores (and their corresponding percentiles) were computed at each time assessment on HFD frequency, HFD severity, and MENQOL-V scores, using means and standard deviations of the control group data as a point of comparison. A Z-score distribution has a mean of 0 and a standard deviation of 1. This particular analysis was chosen because: (a) matching breast cancer patients with control participants allows the reduction of the variability and the control for some confounding factors (i.e., age, education level, and menopausal status); (b) it allows interpretation relative to a normal population, in this case, healthy women of the same age; and (c) Z-scores (and percentiles) are more clinically meaningful for healthcare practitioners.

Three logistic regressions were performed to identify demographic and medical risk factors of HFD frequency, HFD severity and MENQOL-V scores. To perform analyses on HFD frequency and MENQOL-V scores and given the absence of established cut-off scores on these measures, the participants were categorized as either having low or high levels of symptoms, using the median-split method. It is interesting to note that this decision is supported by data from a study conducted among breast cancer patients (Loprinzi et al., 2000). In that study, 60% of the sample reported having 0 to 4 hot flashes per day, while the remaining 40% reported having 4 to 18 hot flashes per day. These proportions are very similar to what we have found in our study, where 50% of the participants reported having 0 to 4 hot flashes per day ($M = 1.1$), and 50% reported having 4 to 30 hot flashes per day ($M = 7.5$).

For analyses conducted on HFD average severity, participants were considered to have high levels of symptoms when the HFD average severity was superior to 1 (i.e., “moderate”, “severe” or “very severe”), and low levels of symptoms when the HFD average severity was less than or equal to 1 (i.e., “mild”). Variables entered in each regression model were taken from the baseline assessment and included age, education level, BMI, menopausal status, past HRT use, and cancer treatment protocol (i.e., presence vs. absence of chemotherapy). Variables were entered in the equation in one step (standard logistic regression) in order to estimate the relative (partial) contribution of each predictor. The sensitivity and specificity of the logistic regression model were assessed. Odds ratio (OR) and their 95% confidence interval (CI) were reported for each predictor (Hosmer & Lemeshow, 2000).

Results

Demographic and Medical Characteristics²

Breast cancer participants. The sample was composed of 81 French-Canadian, Caucasian women with breast cancer. Forty-one women received C, and forty women received R as primary adjuvant treatments. The age of breast cancer participants ranged from 36 to 67 years. The C group was significantly younger ($M = 50.3$ years; $SD = 7.2$) than the R group ($M = 57.7$ years; $SD = 4.9$), $t(79) = 5.4$, $p < .001$. Nearly all participants had completed a high school degree or higher (98.8%) and they were for the most part married (65.4%). Thirty-nine percent of C participants and 12.5% of R participants were in their pre- or peri-menopause at the time of breast cancer diagnosis, a difference that was statistically significant, $\chi^2(1, N = 81) = 7.42$, $p = .007$. Thirty-five percent of the women in the C group and sixty-five percent of the women in the R group took hormone replacement

² Voir le tableau-résumé en annexe C de la thèse

therapy (HRT) prior to their breast cancer diagnosis and discontinued its use after being diagnosed, a difference that was statistically significant, $\chi^2(1, N = 65) = 5.54, p = .02$. Those differences were expected because the treatment protocol is determined partly based on age and menopausal status. Ninety-one percent of all patients had a localized breast cancer (i.e., stage I or II), and nine percent had a stage III cancer at diagnosis. With regard to the type of surgery, 90.1% had a lumpectomy and 9.9% had a radical mastectomy. A proportion of 76.5% took hormone therapy at some point during the study; most of the time hormone therapy was initiated during radiation therapy in the C group (thus after chemotherapy), while nearly half of the participants in the R group had begun it prior to the initiation of radiation therapy (see Table 1).

Control group. The control group was composed of 45 healthy women. Among them, 22 women were matched with participants from the C group, and 23 women were matched with participants from the R group. No significant difference was found regarding demographic data and menopausal status between the two breast cancer groups and their respective control group. Six women (13%) of the control group had stopped HRT use in the past six months and only one woman (2%) was still using HRT.

HF Prevalence

At pre-treatment, 65% of the participants in the C group and 88% of the participants in the R group reported having daily HFs on the HFD. At post-treatment, the corresponding rates were 80% for the C group and 86% for the R group, whereas at the 3-month follow-up, 79% of the participants in the C group and 80% of the participants in the R group reported daily HFs. By comparison, 50% of the control participants paired with the C

group, and 27% of the control participants paired with the R group, reported having daily HFs on the HFD.

HF Frequency and Severity

Breast cancer vs. healthy women. Figure 2 shows percentiles obtained for HFD frequency, HFD average severity and MENQOL-V variables obtained at each time assessment, for each breast cancer group, with corresponding Z-scores in parenthesis. Overall, percentiles across treatment groups and time ranged from 94.3 to 99.2 for HFD frequency (Z-scores = 1.6 to 2.4), 71.9 to 94.8 for HFD severity (Z-scores = 0.6 to 1.6), and 70.2 to 98.5 for MENQOL-V scores (Z-scores = 0.5 to 2.2).

Chemotherapy vs. radiation therapy. As shown in Figure 2, the C group obtained higher Z-scores and percentiles on all HF variables at post-treatment and at 3-month follow-up compared to the R group. Between-group differences obtained on percentiles varied from 4.9 to 20.0 at post-treatment (between-group Z-score differences = 0.8 to 1.4), and from 4.4 to 16.9 at 3-month follow-up (between-group Z-score differences = 0.7 to 0.8). The largest differences were found at post-treatment on HFD severity (between-group percentile difference = 20.0), and MENQOL-V scores (between-group percentile difference = 19.7). At baseline, only the MENQOL-V scores were greater in the C group compared to the R group (between-group percentile difference = 22.5), while the differences on the two HFD variables were negligible.

Hormone therapy. In order to assess the possible influence of adjuvant hormonal therapy for breast cancer on HF occurrence, women receiving hormone therapy were compared with women not receiving this treatment. Figure 3 shows percentiles (with Z-scores in parenthesis) obtained for recipients and non-recipients in each treatment group at

each time assessment. To be considered a user, a participant had to have taken tamoxifen or anastrozole for at least one week. In the R group, there was no notable difference between hormone therapy users and non-users at pre-treatment in terms of HFD severity or MENQOL-V scores. However, non-users reported slightly more frequent HFs on the daily diary compared to users (percentile difference = -9.3). Conversely, at post-treatment and at 3-month follow-up, hormone therapy use was consistently associated with increased HFs in the R group. The largest difference found was on HFD frequency at the 3-month follow-up, with a percentile difference of 40.8 between users and non-users. In the C group, hormone therapy was associated with increased HFD average severity at post-treatment (percentile difference of 9.0) and increased HFD frequency and MENQOL-V scores at the 3-month follow-up (percentile differences of 3.7 and 10.6, respectively).

Other Risk Factors

HFD frequency. Using the median split method, women with low levels of symptoms (50%) had 0 to 4 HFs per day, with a mean of 1.1, while women with high levels of symptoms had 4 to 30 HFs per day, with a mean of 7.5. Data from 60 participants (74% of the total sample) were available to perform the logistic regression on risk factors of the HFD frequency variable at pre-treatment. A moderate adjustment level was obtained between predicted and observed data (Rescaled $R^2 = .23$, Goodness of fit $\chi^2(8) = 5.27$, $p = .73$). As shown in Table 2, none of the assessed variables was significantly associated with a higher HFD frequency. The regression model correctly classified 61.7% of the participants (sensitivity = 73.3%; specificity = 50.0%).

HFD average severity. The prediction of HFD average severity scores at pre-treatment was based on 61 participants (75% of the total sample). The results indicated a

moderate adjustment level between predicted and observed data (Rescaled $R^2 = .28$, Goodness of fit $\chi^2(8) = 4.27, p = .83$). A past use of HRT was associated with higher HFD severity levels (OR = 8.78, $p = .07$), although this relationship was only marginally significant (see Table 2). No other variable was significantly associated with HFD average severity. The regression model correctly classified 63.9% of the participants (sensitivity = 63.3%; specificity = 64.5%).

MENQOL-V scores. Using the median split method, women with low levels of symptoms (50%) had a MENQOL-V score varying from 0 to 5, with a mean of 2.2. Women with high levels of symptoms had a score varying from 6 to 18, with a mean of 10.1. Data from 75 participants (93% of the total sample) were available to predict MENQOL-V scores at pre-treatment. A high adjustment level was obtained between predicted and observed data (Rescaled $R^2 = .44$, Goodness of fit $\chi^2(7) = 8.10, p = .32$). The regression model correctly classified 77.3% of the participants (sensitivity = 80.0%; specificity = 74.3%). As shown in Table 2, variables associated with an increased risk of reporting higher MENQOL-V scores were a lower BMI (OR = 0.73), and past HRT use (OR = 8.00). No other significant association was found.

Discussion

This longitudinal study aimed at comparing the frequency and severity of HFs in breast cancer patients treated with chemotherapy to those treated with radiation therapy without chemotherapy. The second objective of this study was to evaluate the potential influence of the use of hormone therapy on the occurrence of HFs. The third objective was to identify other risk factors associated with increased HFs in breast cancer patients. Consistent with the existing literature, breast cancer patients reported more frequent and

more severe HFs than a sample of healthy women of a similar age, level of education and menopausal status, as indicated by percentiles ranging from 70.2 to 99.2 across time (Z-scores ranging from 0.5 to 2.4). Moreover, as expected, the differences obtained between breast cancer patients and their respective control groups were larger for women who received chemotherapy, compared to women who received radiation therapy only, particularly at post-treatment and at the 3-month follow-up (percentiles ranging from 91.9 to 99.2 for the C group, and from 71.9 to 94.6 for the R group). Using adjuvant hormone therapy for breast cancer was associated with an additional increase of HFs at post-treatment (percentile differences between users and non-users ranging from 0 to 26.9) and at the 3-month follow-up (percentile differences between users and non-users ranging from 0.4 to 40.8), particularly in women of the R group. Finally, two of the potential risk factors investigated were found to be associated with increased HFs, namely prior use of HRT (two HF variables) and lower BMI (one HF variable).

Overall, the results of this study suggest that chemotherapy is associated with a greater exacerbation of menopausal symptoms than radiation therapy. The between-group differences obtained on percentiles on all HF variables suggest a clinically significant difference between women treated by chemotherapy and those who did not receive this treatment, especially relative to HF severity. These results support prior research showing that chemotherapy is associated with increased menopausal symptoms (Biglia et al., 2003; Canney & Hatton, 1994; Carpenter et al., 1998), with the exception of the study conducted by Stein et al. (2000). A possible explanation for null findings obtained in this latter study is that their sample was composed exclusively of post-menopausal women (as opposed to 61% in the present study), for whom the effect of hormonal disruption due to chemotherapy

may be less marked than for pre- or peri-menopausal women (Molina, Barton, & Loprinzi, 2005).

The present results are also consistent with previous studies showing that adjuvant hormone therapy for breast cancer is associated with increased menopausal symptoms (Canney & Hatton, 1994; Couzi et al., 1995; Ganz, Rowland, Meyerowitz et al., 1998). Indeed, the use of adjuvant hormonal therapy was associated with an additional exacerbation effect on HFs at post-treatment and 3-month follow-up. Specifically, within each breast cancer group, participants receiving adjuvant hormone therapy generally reported a greater exacerbation of vasomotor symptoms than patients not receiving it, especially women in the R group. An additive effect of hormone therapy on HFs was also reported by Biglia et al. (2003) in a study conducted in pre- and post-menopausal cancer patients receiving chemotherapy. The present data also indicate that the women receiving a combination of chemotherapy and adjuvant hormonal therapy were those reporting the highest increase in vasomotor symptoms. In fact, the average patient who received chemotherapy plus hormone therapy reported a higher level of symptoms than 95% to 100% of healthy women of a similar age, level of education and menopausal status. It would therefore appear that this subgroup of breast cancer patients is particularly at risk of experiencing more frequent and more severe HFs.

Another finding of this study deserving comments was the larger between-group differences found on HF severity, than on HF frequency. As MENQOL also provides a measure of symptom severity, it suggests that HF severity may be more sensitive to changes that may occur with breast cancer treatment than HF frequency. However, this issue needs further investigation in the future.

This study also showed that breast cancer patients had higher levels of HFs than

healthy women, even before receiving any treatment for cancer. This suggests that other factors than adjuvant treatment may be involved in the exacerbation of HFs in this population. Analyses performed to investigate the potential influence of other risk factors revealed, as expected, that past use of HRT was significantly associated with increased vasomotor symptoms at baseline. Specifically, the risk of reporting high levels of vasomotor symptoms on the MENQOL-V was eight times higher for women who had previously used HRT. It is possible that the relationship obtained with HRT use may be due to a higher propensity for the more symptomatic women to seek therapeutic strategies, such as HRT, before breast cancer diagnosis. The abrupt cessation of HRT which is usually recommended to women who have just received a breast cancer diagnosis in order to decrease their risk of cancer recurrence (Holmberg & Anderson, 2004; Rossouw et al., 2002) may also contribute to the exacerbation of HFs in these women. On the other hand, a lower BMI, rather than a higher BMI, was found to be a significant risk factor for increased HF severity. Indeed, for each diminution of a BMI point, the relative risk of reporting vasomotor symptoms was 37% higher. One possible explanation for this unexpected result is that thinner women generally have lower peripheral oestrogen levels, thus making the body more sensitive to any hormone decline (Erluk, Meldrum, & Judd, 1982). This inconsistency with Carpenter's et al. (1998) study may be explained by the fact that, in our study, BMI was assessed at baseline rather than following chemotherapy, a treatment that may be associated with weight gain. It is worth noting that inconsistent results have also been found in the general population with regard to the role of BMI on menopausal HFs (Mom et al., 2006). Clearly, additional studies are needed in order to better understand the mechanism through which body weight would be related to HFs.

A major strength of the study is the use of a prospective, longitudinal design, and

the assessment of participants immediately before and after their main adjuvant cancer treatment. Also, the inclusion of a control group of healthy women matched on several characteristics which may be associated with HFs was very informative in providing normative comparisons. Indeed, our results were reported in terms of the differences obtained between the treatment group and its own comparison group. Therefore, the differences observed on some demographics and medical characteristics between the two treatment groups (e.g., age, menopausal status, hormone therapy use) should not account for differences obtained on HF scores.

One limitation of the study is that patients were heterogeneous with regard to medications they used. Although only one patient was using a medication clearly known to exert an effect on HF occurrence (i.e., venlafaxine; Nelson et al., 2006), 17% to 39% of breast cancer participants were using a psychotropic medication at some point in the study, mainly benzodiazepines (compared to 16% in the control group). Although no study has yet investigated the effect of this type of psychotropic medication on the occurrence of HFs, this may affect psychological well-being, which in turns may affect HF self-reporting. Studies are needed in order to determine the effect of psychological distress and psychotropic medications on HFs in breast cancer patients. Another limitation of this study was the use of a subjective measure of HFs. Although a self-report provides relevant information concerning the patient's perception of the frequency and intensity of the symptoms, it may reflect other factors indirectly associated with HFs, such as psychological distress. Moreover, data collected with a diary may be affected by a recall bias phenomenon, although to a lesser extent than retrospective measurement (Miller & Li, 2004). Nonetheless, a weak correlation has been observed between subjective and objective measures of HFs (Carpenter, Monahan, & Azzouz, 2004). Future research should therefore,

consider using an objective measurement of HFs, like sternal skin conductance.

In sum, this study provides evidence that chemotherapy and hormone therapy are associated with an increased risk of experiencing HFs. Persistent HFs have been linked to a poorer level of quality of life, as well as increased psychological distress and insomnia in breast cancer survivors (Carpenter, 2005; Mom et al., 2006; Savard et al., 2004). Effective therapeutic strategies other than HRT exist to alleviate HFs, such as selective serotonin reuptake inhibitors (e.g., paroxetine) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (e.g., venlafaxine; Bordeleau, Pritchard, Goodwin, & Loprinzi, 2007; Nelson et al., 2006). Moreover, behavioral strategies (e.g., relaxation training) appear to be promising to help women cope with this symptom (Tremblay, Sheeran, & Aranda, 2008). Breast cancer patients should be more routinely screened for HFs and offered appropriate treatments in order to prevent the development of potential consequences such as insomnia.

Acknowledgements

We sincerely thank Aude Caplette-Gingras, B.A., Lucie Casault, Ph.D., Catherine Gonthier, M.Sc., Sébastien Simard, Ph.D., and Valérie Tremblay, D.Psy, for their contribution to the project, and Fred Sengmueller for his contribution in the revision of the manuscript.

References

- Biglia, N., Cozzarella, M., Cacciari, F., Ponzone, R., Roagna, R., Maggiorotto, F., et al. (2003). Menopause after breast cancer: A survey on breast cancer survivors. *Maturitas, 45*, 29-38.
- Bordeleau, L., Pritchard, K., Goodwin, P., & Loprinzi, C. (2007). Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: An evidence-based review. *Clinical Therapeutics, 29*, 230-241.
- Canney, P. A., & Hatton, M. Q. (1994). The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clinical Oncology, 6*, 297-299.
- Carpenter, J. S. (2005). State of the science: Hot flashes and cancer. Part 1: Definition, scope, impact, physiology, and measurement. *Oncology Nursing Forum, 32*, 959-968.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Cordova, M., Cunningham, L., Studts, J., McGrath, P., et al. (1998). Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: Prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer, 82*, 1682-1691.
- Carpenter, J. S., Elam, J., Ridner, S., Carney, P., Cherry, G., & Cucullu, H. (2004). Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncology Nursing Forum, 31*, 591-598.
- Carpenter, J. S., Johnson, D., Wagner, L., & Andrykowski, M. (2002). Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology Nursing Forum, 29*, E16-25.

- Carpenter, J. S., Monahan, P. O., & Azzouz, F. (2004). Accuracy of subjective hot flush reports compared with continuous sternal skin conductance monitoring. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *104*, 1322-1326.
- Cella, D., & Fallowfield, L. J. (2008). Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *107*, 167-180.
- Couzi, R. J., Helzlsouer, K. J., & Fetting, J. H. (1995). Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of Clinical Oncology*, *13*, 2737-2744.
- Duffy, L. S., Greenberg, D. B., Younger, J., & Ferraro, M. G. (1999). Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients. *Psychosomatics*, *40*, 304-308.
- Erlik, Y., Meldrum, D. R., & Judd, H. L. (1982). Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstetrics and Gynecology*, *59*, 403-407.
- Finck, G., Barton, D. L., Loprinzi, C. L., Quella, S. K., & Sloan, J. A. (1998). Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *16*, 327-333.
- Ganz, P. A., Rowland, J. H., Desmond, K., Meyerowitz, B. E., & Wyatt, G. E. (1998). Life after breast cancer: Understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *Journal of Clinical Oncology*, *16*, 501-514.
- Ganz, P. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Desmond, K. A. (1998). Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results in Cancer Research*, *152*, 396-411.

- Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., et al. (2006). Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Public Health, 96*, 1226-1235.
- Gupta, P., Sturdee, D. W., Palin, S. L., Majumder, K., Fear, R., Marshall, T., et al. (2006). Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: The prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric, 9*, 49-58.
- Harris, P. F., Remington, P. L., Trentham-Dietz, A., Allen, C. I., & Newcomb, P. A. (2002). Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 23*, 501-509.
- Hilditch, J. R., Lewis, J., Peter, A., Van Maris, B., Ross, A., Franssen, E., et al. (1996). A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometrics properties. *Maturitas, 24*, 161-175.
- Holmberg, L., & Anderson, H. (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet, 363*, 453-455.
- Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression* (2 ed. ed.). New-York: John Wiley and Sons.
- Janz, N. K., Mujahid, M., Chung, L. K., Lantz, P. M., Hawley, S. T., Morrow, M., et al. (2007). Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *Journal of Women's Health, 16*, 1348-1361.
- Lewis, J. E., Hilditch, J. R., & Wong, C. J. (2005). Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and

development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire.

Maturitas, 50, 209-221.

Loprinzi, C. L., Zahasky, K. M., Sloan, J. A., Novotny, P. J., & Quella, S. K. (2000).

Tamoxifen-induced hot flashes. *Clinical Breast Cancer*, 1, 52-56.

Miller, H. G., & Li, R. M. (2004). Measuring hot flashes: Summary of a National Institutes of Health workshop. *Mayo Clinic Proceedings*, 79, 777-781.

Molina, J. R., Barton, D. L., & Loprinzi, C. L. (2005). Chemotherapy-induced ovarian failure: Manifestations and management. *Drug Safety*, 28, 401-416.

Mom, C. H., Buijs, C., Willemse, P. H., Mourits, M. J., & de Vries, E. G. (2006). Hot flashes in breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 57, 63-77.

Morales, L., Neven, P., Timmerman, D., Christiaens, M. R., Vergote, I., Van Limbergen, E., et al. (2004). Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs*, 15, 753-760.

Nelson, H. D., Vesco, K. K., Haney, E., Fu, R., Nedrow, A., Miller, J., et al. (2006). Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. *Journal of the American Medical Association*, 295, 2057-2071.

Quesnel, C., Savard, J., & Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116, 113-123.

Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative

randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288, 321-333.

SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.

Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupere, V., et al. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27, 513-522.

Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Novotny, P. J., Barton, D. L., Lvasseur, B. I., & Winschitl, H. (2001). Methodologic lessons learned from hot flash studies. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 4280-4290.

Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Greenberg, H., & Lyman, G. (2000). Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19, 436-445.

Tabachnik, B. G., & Fidell, L. S. (2001). *Using multivariate statistics* (4th ed.). New York: Harper Collins Publishers.

Tremblay, A., Sheeran, L., & Aranda, S. K. (2008). Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: A systematic review. *Menopause*, 15, 193-202.

Young-McCaughan, S. (1996). Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, 19, 308-319.

Table 1

Percentage of participants using hormone therapy (tamoxifen or anastrozole) at each time assessment

Time Assessment	C Group <i>n</i> = 41		R Group <i>n</i> = 40		Total <i>N</i> = 81	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Pre-chemotherapy	0	0	--		0	0
Pre-radiotherapy	6	14.6	19	47.5	25	30.9
Post-radiotherapy	29	70.7	27	67.5	56	69.1
3-month follow-up	29	70.7	31	77.5	60	74.1

Note. C = chemotherapy; R = radiation therapy

Table 2

Risk factors of HF variables (standard logistic regression)

Variable	<i>B</i>	Wald χ^2	OR	95% CI
HFD frequency (<i>n</i> = 60)				
Age	0.02	0.12	1.02	0.90 – 1.16
Education level	-0.31	0.67	0.74	0.35 – 1.54
BMI	-0.08	1.02	0.93	0.79 – 1.08
Post-menopausal status	0.40	0.11	1.50	0.14 – 16.53
Past HRT use	1.30	1.75	3.68	0.53 – 25.33
Group (C)	0.09	0.02	1.10	0.31 – 3.86
HFD average severity (<i>n</i> = 61)				
Age	-0.00	0.00	1.00	0.88 – 1.13
Education level	-0.29	0.55	0.75	0.35 – 1.61
BMI	-0.11	1.90	0.90	0.76 – 1.05
Post-menopausal status	-0.93	0.43	0.40	0.03 – 6.28
Past HRT use	2.17	3.22 ^a	8.78	0.82 – 94.13
Group (C)	-0.87	1.89	0.42	0.12 – 1.44
MENQOL-V scores (<i>n</i> = 75)				
Age	0.02	0.08	1.02	0.90 – 1.16
Education level	0.25	0.39	1.28	0.59 – 2.76
BMI	-0.32	9.11**	0.73	0.59 – 0.89
Post-menopausal status	0.23	0.05	1.26	0.15 – 10.35
Past HRT use	2.08	4.03*	8.00	1.05 – 60.89
Group (C)	0.85	1.49	2.35	0.60 – 9.28

Note. HFD = Hot Flash Diary; BMI = body mass index; HRT = hormone replacement therapy; C = chemotherapy; MENQOL-V = Menopause Symptom Questionnaire – vasomotor subscale; ^a $p < .10$, * $p < .05$, ** $p < .01$

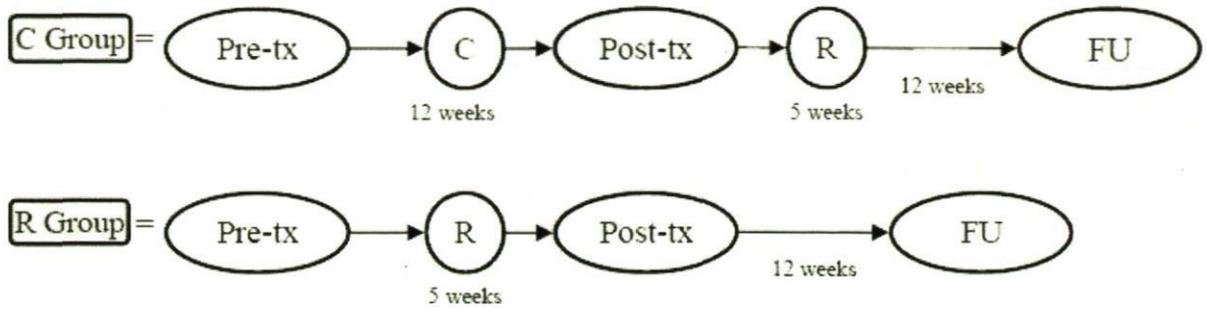


Figure 1

Study Design.

Note. C = chemotherapy; R = radiation therapy; Pre-tx = pre-treatment assessment; Post-tx = post-treatment assessment; FU = follow-up assessment; ovals = time points; circles = cancer treatment regimens.

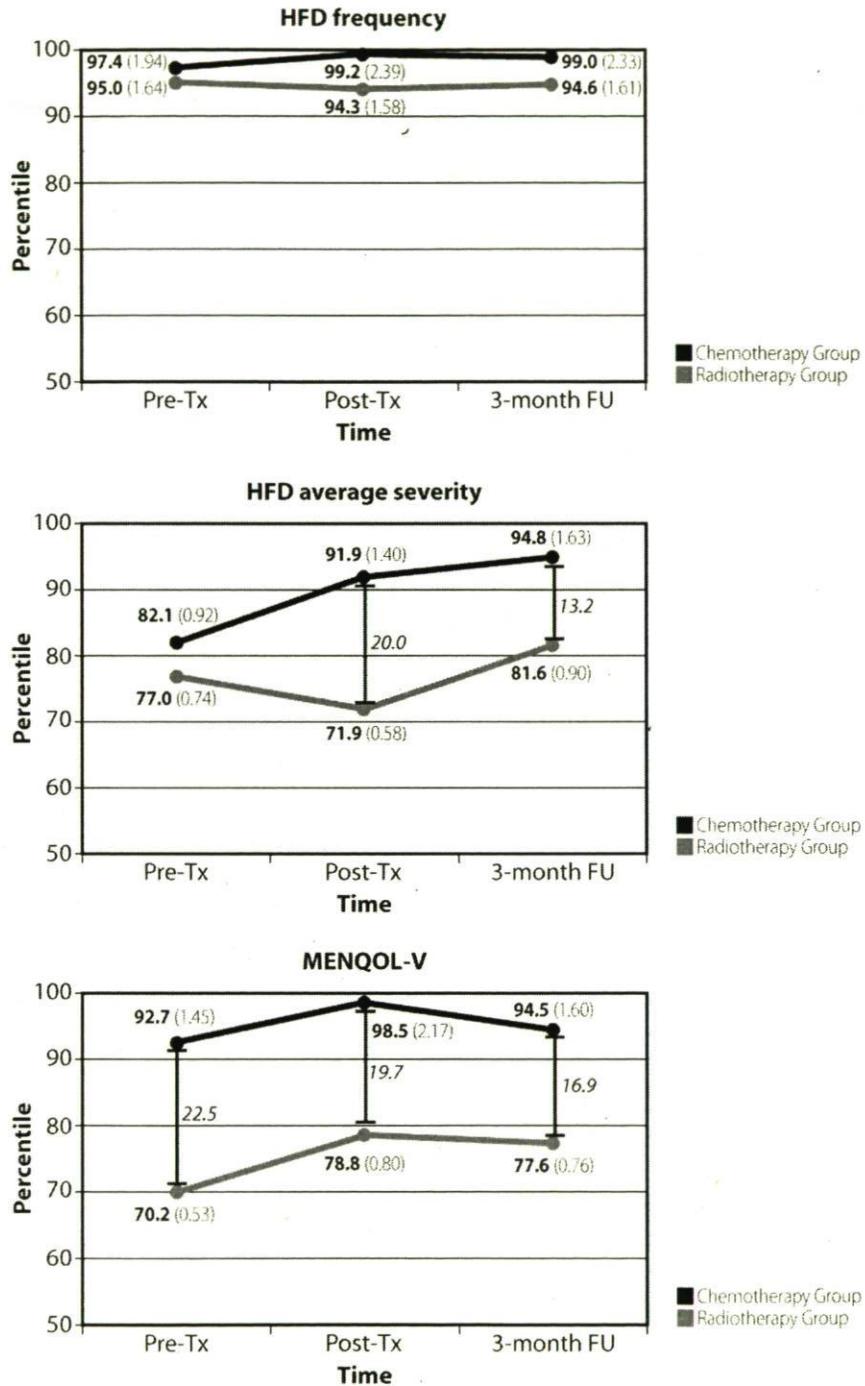


Figure 2

HFD frequency, HFD average severity, and MENQOL-V percentiles (Z-scores) obtained at each time assessment for each group.

Note. HFD = Hot Flash Diary; FU = follow-up; MENQOL-V = Menopause Symptom Questionnaire – vasomotor subscale.

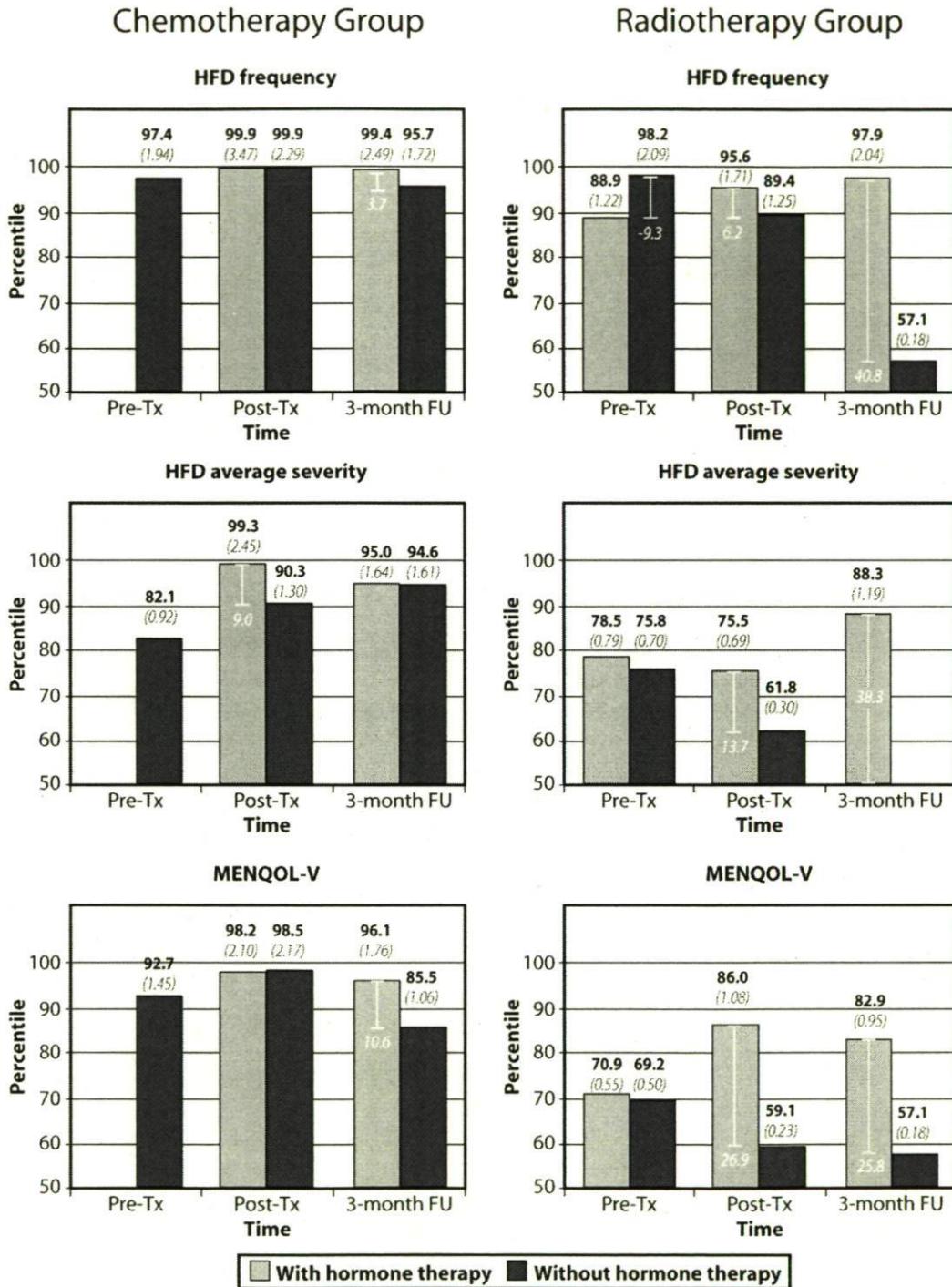


Figure 3

HFD frequency, HFD average severity and MENQOL-V percentiles obtained for hormone therapy users and non-users at each time assessment.

Note. No woman in the C group was taking hormone therapy at pre-treatment. HTX= hormone therapy; HFD = Hot Flash Diary; FU = follow-up; MENQOL-V = Menopause Symptom Questionnaire – vasomotor subscale.

ARTICLE 2

Relation entre les changements dans les bouffées de chaleur auto-rapportées et les symptômes d'insomnie chez les femmes traitées pour un cancer du sein

Les symptômes d'insomnie sont particulièrement fréquents chez les femmes ayant un cancer du sein et le développement de bouffées de chaleur (BCs) nocturnes pendant les traitements adjuvants constitue une explication possible de ces difficultés. Cette étude vise à évaluer de manière longitudinale la relation entre les BCs et les symptômes d'insomnie chez les femmes recevant des traitements adjuvants pour un cancer du sein. Un total de 81 participantes ont complété un auto-enregistrement de la fréquence et de la sévérité des BCs pendant 7 jours, la sous-échelle de symptômes vasomoteurs du *Questionnaire de symptômes ménopausiques* (QSM-V), ainsi que l'*Index de sévérité de l'insomnie*, et ce, avant et après leur premier traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie) et lors d'un suivi trois mois. La première corrélation canonique a révélé une relation marginalement significative ($R = .38$) entre les changements survenus dans les BCs et les symptômes d'insomnie entre le pré- et le post-traitement. La seconde corrélation canonique a montré une relation significative ($R = .55$) entre les changements survenus dans les BCs et les symptômes d'insomnie entre le post-traitement et le suivi trois mois. Comparativement à la fréquence ($r = .04$) et à la sévérité ($r = .30$) des BCs, le degré de perturbation associée aux BCs évalué à l'aide du QSM-V représente la variable contribuant le plus à la relation entre les BCs et le sommeil ($r = .86$). Ces résultats montrent que les changements survenant sur le plan des symptômes vasomoteurs dans les trois mois suivant la fin des traitements adjuvants sont significativement associés à des changements concomitants sur le plan des difficultés de sommeil. Des études employant des mesures objectives des BCs et du sommeil sont cependant requises afin de mieux comprendre la relation entre ces deux phénomènes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Changes in Self-Reported Hot Flashes and their Association with Concurrent Changes in
Insomnia Symptoms among Breast Cancer Patients

Marie-Hélène Savard ¹⁻³, Josée Savard ^{1,2}, Claudia Trudel-Fitzgerald ^{1,2}, Hans Ivers ^{1,2},
and Catherine Quesnel ^{1,2}

¹École de psychologie, Université Laval

²Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval

³Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec

Québec, Québec, Canada

This study was supported by salary support awards from the *Fonds pour la recherche en santé du Québec* and from the *Canadian Institutes of Health Research*, held by the first, second and third author, and by a research grant from the Quebec Breast Cancer Foundation, held by the second author.

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D., Laval University Cancer Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6, Tel: (418) 525-4444 #20622; Fax: (418) 691-2971; E-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Abstract

This study aims at assessing longitudinally the relationship between HFs and insomnia symptoms in women receiving adjuvant treatments for breast cancer. Eighty-one participants completed a 7-day daily diary assessing HFs, the *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*, and the *Insomnia Severity Index*, prior to and following chemotherapy or radiotherapy, as well as at a 3-month follow-up evaluation. A first canonical correlation analysis ($n = 58$) revealed a marginally significant relationship between pre- vs. post-treatment change scores in HFs and sleep ($R = .38$) and a second one ($n = 54$) showed a significant relationship between post-treatment and follow-up changes in HF activity and sleep ($R = .55$). These results show that changes in vasomotor symptoms occurring within the few months following the termination of initial adjuvant treatments for breast cancer are significantly associated with concurrent changes in insomnia symptoms.

Keywords: breast cancer, hot flashes, insomnia, longitudinal study.

Changes in Self-Reported Hot Flashes and their Association with Concurrent Changes in
Insomnia Symptoms among Breast Cancer Patients

Insomnia symptoms are reported by 30% to 50% of cancer patients (J. Savard & Morin, 2001). Prevalence rates of insomnia symptoms appear to be higher in breast cancer patients compared to other types of cancer (Davidson et al., 2002; J. Savard, Villa, Ivers, Simard, & Morin, 2009). A large population-based and longitudinal study (n = 991) conducted by our research team revealed that 70% of breast cancer patients reported insomnia symptoms during the peri-operative period, a rate that only slightly decreased to 60% two months later (J. Savard et al., 2009). Together, these data emphasize the significance of sleep difficulties in the context of breast cancer and the importance of further research on their potential explanatory factors.

Nocturnal hot flashes (HFs), which often remain untreated in cancer patients because of the contraindication for using hormone-replacement therapy (HRT; Harris et al., 2002; Holmberg & Anderson, 2004; Rossouw et al., 2002), may play a role in the development of sleep difficulties in this population. HFs occurring in the context of breast cancer may be triggered or exacerbated by the oestrogen deficiency induced by chemotherapy and hormone therapy, and by the abrupt cessation of HRT at cancer diagnosis (Carpenter, 2005). Recent work from our research group showed that, during adjuvant treatments and up to three months later, breast cancer patients reported more frequent and more severe HFs than 70 to 99% of healthy women of a similar age, level of education and menopausal status (M. H. Savard, Savard, Quesnel, & Ivers, 2009). A greater prevalence of vasomotor symptoms among breast cancer patients compared to healthy women has also been reported in the literature (Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter et

al., 2002; Ganz, Rowland, Desmond et al., 1998; Harris et al., 2002). More specifically, as many as 65% of women report HFs during or following breast cancer treatments (Carpenter et al., 1998; Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter et al., 2002; Couzi et al., 1995; Duffy et al., 1999; Janz et al., 2007; Schultz et al., 2005). In addition, 64 to 82% of these patients rate their HFs as moderate to severe (Carpenter & Andrykowski, 1999; Couzi et al., 1995). Given that the HFs that are perceived as being the most severe and bothersome are those occurring at nighttime (Carpenter et al., 2002; Finck et al., 1998; Thurston et al., 2008), it appears plausible that nocturnal HFs play a significant role in the development of sleep difficulties found in breast cancer patients.

Longitudinal studies using subjective measures and conducted among healthy women have shown that HFs occurring during the menopause transition are associated with the development of insomnia symptoms (Dennerstein et al., 2000; Dennerstein et al., 2007; Hollander et al., 2001; Kravitz et al., 2008; Pien et al., 2008). Cross-sectional studies of large community-based samples have also suggested that HFs are related to sleep dissatisfaction (Jansson et al., 2003; Ledesert et al., 1995; Pien et al., 2008; Young et al., 2003), and that insomnia symptoms increase with the frequency and severity of HFs (Kravitz et al., 2008; Ohayon, 2006; Oldenhave et al., 1993). With the exception of Freedman and Roehrs's research (2004), studies using objective measurements of both sleep (i.e., polysomnography) and HFs (i.e., sternal skin conductance) among healthy women have found an association between HFs and various sleep alterations (Erluk et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Gonen et al., 1986; Woodward & Freedman, 1994). Taken together, these data support the hypothesis of a relationship between HFs and sleep disruptions in healthy midlife women.

However, it is important to investigate this issue specifically in breast cancer patients as sleep quality may be influenced by several other factors in this population (e.g., psychological distress associated with cancer diagnosis). Available data suggest that breast cancer patients reporting HFs have significantly poorer subjective sleep quality as compared to patients without HFs (Mourits et al., 2002; Stein et al., 2000). Greater self-perceived severity of HFs was also found to be associated with higher sleep dissatisfaction in this population (Bardwell et al., 2008; Carpenter et al., 2002; Couzi et al., 1995). Finally, our research group has shown a significant relationship between objectively-recorded HFs (i.e., skin conductance level) and polysomnographic indices of sleep disturbances among 24 breast cancer survivors (J. Savard et al., 2004). However, given the cross-sectional nature of these studies and the fact that this relationship has rarely been investigated during cancer treatment, it is still unclear whether there is a temporal association between changes occurring in HFs and those taking place in sleep during and following adjuvant treatments.

This longitudinal study aims at assessing the relationship between changes occurring in HFs and those taking place in insomnia symptoms during and following treatment for a non-metastatic breast cancer. It was hypothesized that patients with greater changes in HF frequency, severity and disturbance would also report greater changes in the severity of insomnia symptoms, at post-treatment as well as at a 3-month follow-up.

Methods

Participants

All participants took part in a larger longitudinal study evaluating cognitive functioning during and following adjuvant treatments for breast cancer, conducted between June 2002 and January 2005 (Quesnel et al., 2009). The inclusion criteria were: (a) to have

received surgery for a first diagnosis of non-metastatic breast cancer (i.e., stage I, II or III); (b) to be scheduled to receive standard adjuvant treatments of chemotherapy, radiation therapy, or both, combined or not with hormone therapy; and (c) to be between 30 and 70 years of age. Participants were excluded if they had a chronic medical disorder other than cancer (e.g., neurological disorder) or a severe psychiatric disorder (e.g., psychosis).

A total of 81 eligible patients agreed to participate in the larger study (for more details on the recruitment statistics see Quesnel et al., 2009).

Procedure

Participants were recruited by a research assistant at the *Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, pavillon Saint-Sacrement* (CHA; Québec, Canada), the day of their post-operative follow-up appointment. The study procedures were explained and consenting participants were invited to provide written consent for participation in the main study on cognitive functioning, which included consent for the researchers to subsequently use data to investigate other research questions. The study was approved by the research ethics committees of the CHA and of the Université Laval.

Figure 1 illustrates the study time assessments for each treatment modality. For participants receiving chemotherapy, the study measures were administered prior to ($M = 0.9$ days before; $SD = 17.2$) and following ($M = 19.7$ days after; $SD = 12.8$) their chemotherapy regimen, which lasted 87 days on average ($SD = 33.0$). They were also assessed at a follow-up evaluation occurring three months after completion of their treatment regimen (i.e., after radiotherapy for most of them). Participants receiving radiation therapy without chemotherapy were assessed prior to ($M = 9.9$ days before; $SD = 13.9$) and following ($M = 12.9$ days after; $SD = 14.5$) their radiation therapy regimen, which

lasted 33 days on average ($SD = 4.6$), as well as three months later. Because we had no reason to expect a treatment effect in the relationship between HFs and sleep, data from both treatment conditions (chemotherapy and radiotherapy) were pooled to maximise the statistical power of the analyses.

Measures

Demographic and medical data. Demographic data were obtained from a short questionnaire and included age, marital status, level of education, and socioeconomic status, whereas health-related data (e.g., cancer treatments received, presence of comorbid psychological or medical conditions, medication use) were taken from the patients' medical chart.

Hot Flash Diary. At each time assessment, the participants completed the Hot Flash Diary (HFD) daily during one week. This diary was adapted slightly from the one developed by Sloan et al. (2001). In this adaptation, the patient is asked to provide information on the number of HFs experienced each day according to their severity (i.e., mild, moderate, severe, or very severe). Some indications are provided in order to assist women in rating their HF severity, based on the definitions proposed by Finck and her collaborators (1998). For instance, a mild HF is described as a sensation of warmth, discomfort and red face, which lasts less than five minutes. Each severity level is converted into a numeric score ranging from "1" to "4". For the purpose of this study, two variables were derived from this information: (a) *HFD frequency*, which corresponds to the total number of HFs experienced in the past week, and (b) *HFD average severity*, which corresponds to the sum of HF severity scores of the past week divided by HFD frequency. We previously assessed the psychometric properties of the HFD using this same sample of

breast cancer patients and a sample of matched healthy women, procedures which supported the convergent validity and the temporal stability of the HFD (M. H. Savard et al., 2009).

Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL; Hilditch et al., 1996). This 29-item questionnaire evaluates the vasomotor, physical, psychosocial, and sexual symptoms of menopause. A 7-point Likert scale ranging from “1” (*not at all bothered*) to “8” (*extremely bothered*) is used to rate each item. In the present study, only the vasomotor subscale was used (MENQOL-V). A total score for this subscale is obtained by summing the three items that assess to what extent the patient is bothered by HFs, night sweats, and perspiration. A high internal consistency has been found for this scale (ranging from .82 to .88), as well as a strong correlation between this subscale and a clinical assessment of menopausal status ($r = .49$; Hilditch et al., 1996; Lewis et al., 2005).

Insomnia Severity Index (ISI; Morin, 1993). The ISI includes seven items which evaluate the perceived severity of difficulties falling asleep, difficulties maintaining sleep and early morning awakenings, as well as the degree of dissatisfaction with current sleep, the degree to which sleep difficulties interfere with daytime functioning, the degree to which the deterioration of functioning related to the sleep problem is noticeable by others, and the level of distress or worry caused by the sleep difficulties. The 5-point Likert scale ranges from “0” (*not at all*) to “4” (*very much*). For the purpose of this study, two items were added to the ISI: (a) the number of nights per week with a sleep onset latency (SOL) longer than 30 minutes; and (b) the number of nights per week with a wake after sleep onset (WASO) longer than 30 minutes. The ISI was empirically validated among cancer patients (M. H. Savard, Savard, Simard, & Ivers, 2005), with psychometric properties similar to those found in the general population (Bastien, Vallières, & Morin, 2001; Smith

& Trinder, 2001).

Statistical Analyses

The data were examined for missing data and outliers using standard procedures (Tabachnick & Fidell, 2006). All analyses were conducted using the SAS 9.1.3 software (SAS Institute, 2004) and the alpha level was set at 5%, two-tailed.

Change scores, representing the difference in raw scores between two consecutive time assessments (i.e., pre- vs. post-treatment, post-treatment vs. follow-up) were computed for each HF and sleep variable. One-sample Student t-tests were conducted in order to assess whether these change scores were statistically significant. In addition, reliable change indexes (RCI; Jacobson & Truax, 1991) were computed, based on the normal distribution of expected change scores, to assess the percentage of participants showing individual change in their HF or insomnia symptoms. Specifically, participants with change scores exceeding at least one standard deviation from the mean were considered to exhibit an important change (either aggravation or improvement) in symptoms. RCI were computed using test-retest coefficients from the available literature and standard deviations obtained among a control group of healthy women matched by age, education level and menopausal status and assessed at pre-treatment only (see M. H. Savard et al., 2009).

Two canonical correlations were conducted to assess the relationship between changes occurring in HF variables (HFD frequency, HFD severity, and MENQOL-V score) and those taking place in sleep variables (ISI total score, SOL and WASO variables) within two consecutive time assessments: (a) from pre- to post-treatment; and (b) from post-treatment to the 3-month follow-up. This statistical analysis was selected because it assesses the relationship between two sets of variables, that is the HF canonical variate,

which represents the combination of all individual HF variables, and the sleep canonical variate, representing the combination of all individual sleep variables. Correlations (i.e., canonical loadings) were computed in order to identify which of the individual variable(s) accounted for the largest part of the variance of its respective canonical variate. A redundancy analysis was completed to estimate the percentage of total variance of the sleep changes that was explained by the HF canonical variate.

Among the total sample, 23 participants with missing data on pre- or post-treatment measures were excluded from the analyses, thus leaving 58 participants available for the first canonical correlation analysis. The second one (post-treatment vs. 3-month follow-up) was based on the 54 participants with complete data sets at both post-treatment and the 3-month follow-up evaluations.

Partial canonical correlations, using the same variables but controlling for cancer treatments (i.e., chemotherapy and hormone therapy), psychotropic medication usage, fatigue (assessed using the French-Canadian version of the Multidimensional Fatigue Inventory; Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003; Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995) and anxiety and depressive symptoms (assessed using the French-Canadian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale; J. Savard, Laberge, Gauthier, Ivers, & Bergeron, 1998; Zigmond & Snaith, 1983), were also conducted to investigate whether results from previous analyses were robust to the effect of these confounding factors. Results revealed similar magnitudes of canonical correlations and comparable canonical loadings. Hence, only the initial canonical correlations are reported below.

Results

Demographic and Medical Characteristics

Among the 81 participants, 38 women received chemotherapy plus radiation therapy for breast cancer and 3 women received chemotherapy only. The remaining 40 participants received only radiation therapy as an adjuvant treatment. Among the total sample, a proportion of 77% took hormone therapy for breast cancer at some point during the study. The age of breast cancer participants ranged from 36 to 67 years ($M = 53.9$ years; $SD = 7.2$). Nearly all participants had completed a high school diploma or higher (99%) and they were for the most part married or cohabitating (65%). Twenty-six percent of participants were in pre-menopause or in menopausal transition at the time of their breast cancer diagnosis. Fifty percent of the women were using HRT prior to their breast cancer diagnosis and discontinued its use after being diagnosed. Twenty-three to 31 % of the participants were using a psychotropic medication at some point during the study, mainly benzodiazepines. Sixty-two percent of the patients were treated for a stage I cancer, 29% for a stage II cancer, and 9% for a stage III cancer at diagnosis. With regards to the type of surgery, 90% had a lumpectomy and 10% had a radical mastectomy.

Changes from Pre- to Post-Treatment

Mean changes, effect sizes and RCI obtained on each variable from pre- to post-treatment are presented in Table 1. The MENQOL-V mean change score showed a significant exacerbation of self-perceived vasomotor symptoms between these two time assessments, $t(72) = 2.78$, $p < .01$, but none of the other mean change scores was statistically significant, $p = .17$ to $.71$. According to the RCI, between 25.4 and 38.1% of the sample showed an increase in HF symptoms (i.e., $\geq +1 SD$), whereas 15.2 to 38.0% had

a decrease in HF symptoms (i.e., $\leq -1 SD$) and 24.1 to 50.9% reported no important change (i.e., between $-1 SD$ and $+1 SD$). With regard to insomnia symptoms, the majority of participants (between 51.4 and 77.4%) showed no change (i.e., between $-1 SD$ and $+1 SD$). An increase in insomnia symptoms (i.e., $\geq +1 SD$) was reported by 9.4 to 25.7% of the sample, whereas a decrease (i.e., $\leq -1 SD$) was found in 7.6 to 22.9% of the sample.

The first canonical correlation analysis revealed a positive ($R = .38$) and moderate (according to Cohen's 1988 standards) association between HFs and insomnia symptoms, which indicated that 14% of the variance (R^2) of change scores was shared between HF and sleep canonical variates. However, this correlation failed to reach statistical significance, $F(9,183) = 1.70, p = .09$. Complementary power analyses revealed that approximately 11 additional participants would have been required for this relationship to reach statistical significance at a .05 alpha level. The canonical correlation and loadings, summarizing the relative contribution of individual variables to their respective canonical variates, are presented in Figure 2. Two variables contributed significantly to the HF canonical variate: the MENQOL-V change score ($r = .88$) and the HFD frequency change score ($r = .28$). All sleep variables contributed significantly to the sleep canonical variate ($r = .40$ to $.94$). The redundancy analysis indicated that only 8% of the total variance of sleep changes was explained by the HF canonical variate. More specifically, the HF canonical variate accounted for 2% of the changes in SOL, 13% of the changes in WASO, and 9% of the changes in ISI scores observed between pre- and post-treatment.

Changes from Post-Treatment to the 3-Month Follow-Up

Mean changes, effect sizes and RCI obtained on each variable from post-treatment to the 3-month follow-up are presented in Table 1. A significant reduction of ISI scores was found between these two time assessments, $t(58) = -1.98, p < .05$, while none of the other

mean change scores was statistically significant, $p = .19$ to $.85$. According to the RCI, between 19.7 and 40.7% of the sample showed an increase in HF symptoms (i.e., $\geq +1 SD$), 16.3 to 31.5% had a reduction in symptoms (i.e., $\leq -1 SD$), whereas 27.8 to 58.2% showed no important change (i.e., between $-1 SD$ and $+1 SD$). Again, the majority of participants (between 56.9 and 76.8%) showed no change in insomnia symptoms (i.e., between $-1 SD$ and $+1 SD$), while 10.7 to 17.3% of the sample reported an exacerbation of these symptoms (i.e., $\geq +1 SD$) and 12.5 to 25.9% reported some improvement (i.e., $\leq -1 SD$).

The second canonical correlation analysis revealed a large positive ($R = .55$) and statistically significant association, $F(9,183) = 3.52$, $p < .001$, and indicated that approximately 30% (R^2) of the variance of change scores was shared between HF and sleep canonical variates. Figure 3 shows that variables that contributed significantly to the HF canonical variate were the MENQOL-V change score ($r = .86$) and the HFD severity change score ($r = .30$). Moreover, all sleep variables contributed significantly to the sleep canonical variate ($r = .64$ to $.82$). The redundancy analysis indicated that 17% of the total variance in the changes observed in sleep variables was explained by the HF canonical variate. More specifically, the HF canonical variate accounted for 12% of the changes in SOL, 19% of the changes in WASO, and 20% of the changes in ISI scores observed between the post-treatment and the 3-month follow-up.

Discussion

This longitudinal study is, to the best of our knowledge, the first to investigate the relationship between changes occurring in HFs and concurrent changes in insomnia symptoms as reported by breast cancer patients over the course of their treatments. Except for MENQOL-V scores, which indicated a significant aggravation in HF bother, average

change scores from pre- to post-treatment were not statistically significant. However, between 49 and 76% of the sample showed some change (either aggravation or improvement) in their HF symptoms, while 23 to 49% of the sample showed an aggravation or an improvement in their insomnia symptoms between these two time assessments. Results of the first canonical correlational analysis showed that the overall association between changes in HF symptoms and concurrent changes in insomnia symptoms during adjuvant treatments was of a moderate magnitude (Cohen, 1988), an association that was only marginally significant ($p = .09$). Between the post-treatment and the 3-month follow-up, mean change scores were also not statistically significant except for the ISI score which indicated a significant improvement in overall sleep quality. Individual improvement or aggravation in HF symptoms was found in 42 to 72% of the participants, whereas 13 to 26% of the sample showed some change in insomnia symptoms. Changes in HF symptoms occurring during this period were significantly associated with concurrent changes in insomnia symptoms. The association between HFs and sleep was positive, which indicates two possible scenarios: 1) that increased HFs were associated with aggravation in insomnia symptoms; and 2) that reduced HFs were related to improved insomnia symptoms.

These findings are consistent with prior cross-sectional studies which showed that a greater subjective HF severity was associated with more sleep dissatisfaction among breast cancer patients who had completed their adjuvant treatments (Bardwell et al., 2008; Carpenter et al., 2002; Couzi et al., 1995; Stein et al., 2000). They are also coherent with results of Mourits et al. (2002) showing that breast cancer patients who complain about HFs following chemotherapy report significantly poorer sleep quality, as compared to patients without HFs. By investigating associations between changes in HFs and insomnia

symptoms, the present study goes a step further in the establishment of a causal link between them. More specifically, results of this study lend some support to the hypothesis suggesting a role of HFs in the development of sleep impairment in breast cancer patients. However, because of the correlational nature of the analyses performed, we cannot rule out the possibility that more sleep disturbances lead to a greater perception of nocturnal HFs, rather than more hot flashes leading to increased insomnia symptoms. Moreover, we cannot exclude another alternative hypothesis of HFs and insomnia symptoms being only epiphenomena that are caused by a common neural mechanism, such as sympathetic activation (Freedman & Roehrs, 2006). Further prospective studies using repeated measurements with shorter intervals (e.g., daily measurement) are needed to document the sequence in which vasomotor and insomnia symptoms co-occur.

The fact that the association between HFs and insomnia symptoms between pre- and post-treatment assessment was only marginally significant may be explained by several reasons. One of them is the lack of statistical power. Given the moderate magnitude of the canonical correlation obtained ($R = .38$), only a few more patients ($n = 11$) would have been needed to reach statistical significance as suggested by power analyses. The potential influence of additional confounding factors (other than the type of treatment regimen, fatigue, anxiety/depression symptoms or usage of psychotropic meds) that could not be controlled for in this study constitutes another likely explanation. For example, treatment-related side effects such as nausea, digestive or urinary problems occurring during the treatment phase are often factors that may negatively affect sleep quality (Bower, 2008; J. Savard & Morin, 2001).

This study also showed a greater contribution of MENQOL-V scores in the relationship between HFs and insomnia symptoms than variables derived from the HFD.

While frequency and severity rates provided by the HFD represent more factual variables, the MENQOL-V yields a subjective measure of the degree of disturbance associated with HFs. Hence, the stronger association observed with MENQOL-V items could suggest that participants focusing more on HFs and their impact, independently of their frequency or severity, also perceived their sleep disturbances more negatively, because of the subjective nature of these two measures. Thurston (2008) have consistently shown that women who were the most bothered by HFs were those who reported having more sleep difficulties, regardless of the frequency of HFs. Moreover, self-reported sleep quality of breast cancer survivors was found to be only weakly associated with objective measures of HF frequency (Carpenter, Elam et al., 2004). Together, these data suggest that the relationship between subjective measures of HF disturbance and sleep quality could be attributable to a common underlying process of hyper-vigilance to physical symptoms and cognitive arousability. On the other hand, a previous study conducted by our research team, which used objective measures of both symptoms, found significant associations between HFs and sleep disturbances (J. Savard et al., 2004), thus giving some support to the idea that biological processes also come into play. Further studies using objective measurement of HFs (e.g., sternal skin conductance) and sleep (e.g., polysomnography) are warranted to better understand the relationship between HFs and sleep among breast cancer patients.

Regarding the relative contribution of each sleep variable in their association with HFs, results indicated that changes occurring in nocturnal awakenings (WASO) and perceived insomnia severity (ISI total score) were more importantly associated with HFs than changes occurring in sleep onset latency (SOL). These results are in accordance with anecdotal reports from patients who complain more about being awakened than having difficulties falling asleep because of HFs. This is also consistent with our previous study

which showed that the lowest frequency of nocturnal HFs assessed using sternal skin conductance occurred near the beginning and the end of the night (J. Savard et al., 2004).

A major strength of this study is its prospective, longitudinal design, along with the assessment of concurrent *changes* in symptoms (instead of symptoms *level*) during and following cancer treatments. One limitation is that women using psychotropic medications were not excluded from the study. While none of the patients was using a medication known to exert an effect on HF occurrence (i.e., venlafaxine; Nelson et al., 2006), 17 to 39% of breast cancer participants were using another psychotropic medication at some point in the study, mainly benzodiazepines. This may have obscured the relationship investigated between HFs and insomnia, although our complementary analyses controlling for this factor did not alter the general pattern of the results. Another potential limitation of this investigation relates to the use of a global measure of HFs not distinguishing between diurnal and nocturnal HFs. Studies using specific measures of nocturnal HFs should be conducted in order to replicate the present findings.

Overall, this study provides evidence that changes occurring in vasomotor symptoms are associated with concurrent changes in insomnia symptoms as reported by women treated for breast cancer, particularly during the first few months following the completion of their initial adjuvant treatment. These findings suggest that HFs should be routinely assessed in cancer patients in order to offer efficient treatment strategies and prevent the development of sleep difficulties in this population. Effective alternatives to HRT exist for alleviating HFs. These include nonhormonal pharmacological agents such as the selective serotonin re-uptake inhibitor paroxetine, the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine, or the anti-convulsant gabapentin (Bordeleau et al., 2007; Nelson et al., 2006), as well as behavioral interventions such as relaxation training and

hypnosis (Elkins et al., 2008; Tremblay et al., 2008). Studies assessing the efficacy of cognitive-behavioral therapy are also needed. This treatment has been shown to be as efficacious as HRT in the reduction of HF frequency among healthy women (Hunter & Liao, 1996), but controlled studies conducted among breast cancer patients are warranted. These treatment strategies could easily be incorporated into a standard cognitive-behavioral treatment for insomnia, of which efficacy has been demonstrated in the context of cancer (J. Savard, Simard, Ivers, & Morin, 2005a, 2005b), in order to increase its efficacy in improving sleep in women with breast cancer.

Acknowledgements

We sincerely thank Aude Caplette-Gingras, B.A., Lucie Casault, Ph.D., Catherine Gonthier, M.Sc., Sébastien Simard, Ph.D., and Valérie Tremblay, D.Psy, for their contribution to the project, and Fred Sengmueller for his help in the revision of the manuscript.

References

- Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., et al. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, *17*, 9-18.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, *2*, 297-307.
- Bordeleau, L., Pritchard, K., Goodwin, P., & Loprinzi, C. (2007). Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: An evidence-based review. *Clinical Therapeutics*, *29*, 230-241.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *26*, 768-777.
- Carpenter, J. S. (2005). State of the science: Hot flashes and cancer. Part 1: Definition, scope, impact, physiology, and measurement. *Oncology Nursing Forum*, *32*, 959-968.
- Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1999). Menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, *26*, 1311-1317.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Cordova, M., Cunningham, L., Studts, J., McGrath, P., et al. (1998). Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: Prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*, *82*, 1682-1691.
- Carpenter, J. S., Elam, J., Ridner, S., Carney, P., Cherry, G., & Cucullu, H. (2004). Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncology Nursing Forum*, *31*, 591-598.

- Carpenter, J. S., Johnson, D., Wagner, L., & Andrykowski, M. (2002). Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology Nursing Forum*, 29, E16-25.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed.). Hilesdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Couzi, R. J., Helzlsouer, K. J., & Fetting, J. H. (1995). Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 13, 2737-2744.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, 54, 1309-1321.
- Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 96, 351-358.
- Dennerstein, L., Lehert, P., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2007). Modeling women's health during the menopausal transition: A longitudinal analysis. *Menopause*, 14, 53-62.
- Duffy, L. S., Greenberg, D. B., Younger, J., & Ferraro, M. G. (1999). Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients. *Psychosomatics*, 40, 304-308.
- Elkins, G., Marcus, J., Stearns, V., Perfect, M., Rajab, M. H., Ruud, C., et al. (2008). Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 5022-5026.

- Erlik, Y., Tataryn, I. V., Meldrum, D. R., Lomax, P., Bajorek, J. G., & Judd, H. L. (1981). Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *Journal of the American Medical Association, 245*, 1741-1744.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing, 26*, 143-154.
- Finck, G., Barton, D. L., Loprinzi, C. L., Quella, S. K., & Sloan, J. A. (1998). Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 16*, 327-333.
- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2004). Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 82*, 138-144.
- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2006). Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause, 13*, 576-583.
- Ganz, P. A., Rowland, J. H., Desmond, K., Meyerowitz, B. E., & Wyatt, G. E. (1998). Life after breast cancer: Understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *Journal of Clinical Oncology, 16*, 501-514.
- Gonen, R., Sharf, M., & Lavie, P. (1986). The association between mid-sleep waking episodes and hot flashes in post-menopausal women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, 5*, 113-117.
- Harris, P. F., Remington, P. L., Trentham-Dietz, A., Allen, C. I., & Newcomb, P. A. (2002). Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 23*, 501-509.

- Hilditch, J. R., Lewis, J., Peter, A., Van Maris, B., Ross, A., Franssen, E., et al. (1996). A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometrics properties. *Maturitas*, *24*, 161-175.
- Hollander, L. E., Freeman, E. W., Sammel, M. D., Berlin, J. A., Grisso, J. A., & Battistini, M. (2001). Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*, *98*, 391-397.
- Holmberg, L., & Anderson, H. (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet*, *363*, 453-455.
- Hunter, M. S., & Liao, K. L. M. (1996). An evaluation of a four-session cognitive behavioural intervention for menopausal hot flushes. *British Journal of Health Psychology*, *1*, 113-125.
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*, 12-19.
- Jansson, C., Johansson, S., Lindh-Astrand, L., Hoffmann, M., & Hammar, M. (2003). The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas*, *45*, 129-135.
- Janz, N. K., Mujahid, M., Chung, L. K., Lantz, P. M., Hawley, S. T., Morrow, M., et al. (2007). Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *Journal of Women's Health*, *16*, 1348-1361.
- Kravitz, H. M., Zhao, X., Bromberger, J. T., Gold, E. B., Hall, M. H., Matthews, K. A., et al. (2008). Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*, *31*, 979-990.

- Ledesert, B., Ringa, V., & Breart, G. (1995). Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas*, 20, 113-120.
- Lewis, J. E., Hilditch, J. R., & Wong, C. J. (2005). Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*, 50, 209-221.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Mourits, M. J., Bockermann, I., de Vries, E. G., van der Zee, A. G., ten Hoor, K. A., van der Graaf, W. T., et al. (2002). Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 86, 1546-1550.
- Nelson, H. D., Vesco, K. K., Haney, E., Fu, R., Nedrow, A., Miller, J., et al. (2006). Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. *Journal of the American Medical Association*, 295, 2057-2071.
- Ohayon, M. M. (2006). Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1262-1268.
- Oldenhave, A., Jaszmann, L. J., Haspels, A. A., & Everaerd, W. T. (1993). Impact of climacteric on well-being: A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168, 772-780.
- Pien, G. W., Sammel, M. D., Freeman, E. W., Lin, H., & DeBlasis, T. L. (2008). Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep*, 31, 991-999.

- Quesnel, C., Savard, J., & Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment, 116*, 113-123.
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association, 288*, 321-333.
- SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.
- Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupere, V., et al. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 27*, 513-522.
- Savard, J., Laberge, B., Gauthier, J. G., Ivers, H., & Bergeron, M. G. (1998). Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *Journal of Personality Assessment, 71*, 349-367.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology, 19*, 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005a). Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer: I - Sleep and psychological effects. *Journal of Clinical Oncology, 23*, 6083-6095.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005b). Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer: II - Immunological effects. *Journal of Clinical Oncology, 23*, 6097-6105.

- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology, 27*, 5233-5239.
- Savard, M. H., Savard, J., Quesnel, C., & Ivers, H. (2009). The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *Journal of Pain and Symptom Management, 37*, 687-697.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-Oncology, 14*, 429-441.
- Schultz, P. N., Klein, M. J., Beck, M. L., Stava, C., & Sellin, R. V. (2005). Breast cancer: Relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. *Journal of Clinical Nursing, 14*, 204-211.
- Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Novotny, P. J., Barton, D. L., Lavasseur, B. I., & Winschitl, H. (2001). Methodologic lessons learned from hot flash studies. *Journal of Clinical Oncology, 19*, 4280-4290.
- Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*, 315-325.
- Smith, S., & Trinder, J. (2001). Detecting insomnia: Comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *Journal of Sleep Research, 10*, 229-235.
- Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Greenberg, H., & Lyman, G. (2000). Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management, 19*, 436-445.

- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). New-York: Allyn & Bacon.
- Thurston, R. C., Bromberger, J. T., Joffe, H., Avis, N. E., Hess, R., Crandall, C. J., et al. (2008). Beyond frequency: Who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause, 15*, 841-847.
- Tremblay, A., Sheeran, L., & Aranda, S. K. (2008). Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: A systematic review. *Menopause, 15*, 193-202.
- Woodward, S., & Freedman, R. R. (1994). The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep, 17*, 497-501.
- Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., & Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep, 26*, 667-672.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361-370.

sleep variables from pre- to post-treatment, and from post-treatment to the 3-month follow up

Δ^a Mean (SD)	<i>t</i> test ($\Delta = 0$)	Range (Δ)	Reliable Change Index					
			Less symptoms (%)		No change (%)	More symptoms (%)		
			(-2 SD)	(-1 SD)		(+1 SD)	(+2 SD)	
Pre- vs. Post-Treatment								
1.63 (34.33)	0.36, ns	-113.00 - 107.00	25.9	12.1	24.1	10.3	27.8	
0.13 (0.87)	1.18, ns	-1.52 - 3.86	11.9	11.9	50.9	3.4	22.0	
1.53 (4.69)	2.78**	-12.00 - 13.00	6.9	8.3	47.2	20.8	16.7	
0.24 (2.13)	0.92, ns	-3.50 - 7.00	0	7.6	77.3	12.1	3.0	
-0.43 (2.50)	-1.37, ns	-7.00 - 5.00	7.8	9.4	77.4	4.7	4.7	
0.46 (6.07)	0.63, ns	-16.00 - 16.00	8.6	14.3	51.4	14.3	11.4	

sleep variables from pre- to post-treatment, and from post-treatment to the 3-month follow up

Δ^a Mean (SD)	<i>t</i> test ($\Delta = 0$)	Range (Δ)	Reliable Change Index					
			Less symptoms (%)		No change (%)	More symptoms (%)		
			(-2 SD)	(-1 SD)		(+1 SD)	(+2 SD)	
Post-Treatment vs. 3-Month Follow-Up								
-0.66 (26.12)	-0.18, ns	-108.00 - 56.00	20.4	11.1	27.8	18.5	22.2	
0.08 (0.83)	0.75, ns	-2.00 - 2.00	12.7	3.6	58.2	10.9	14.6	
-0.71 (4.26)	-1.31, ns	-13.00 - 10.00	13.1	14.8	52.5	8.2	11.5	
-0.06 (1.86)	-0.25, ns	-4.00 - 4.00	0	12.5	76.8	10.7	0	
-0.21 (2.23)	-0.72, ns	-4.00 - 6.00	0	14.3	73.2	8.9	3.6	
-1.29 (4.98)	-1.98*	-12.00 - 9.00	13.8	12.1	56.9	13.8	3.5	

^a indicates an increased symptom (aggravation); HFD = Hot Flash Diary; MENQOL-V = vasomotor scale of the Menopause-
 re; SOL = sleep onset latency; WASO = wake after sleep onset; ISI = Insomnia Severity Index; * $p < .05$, ** $p < .01$

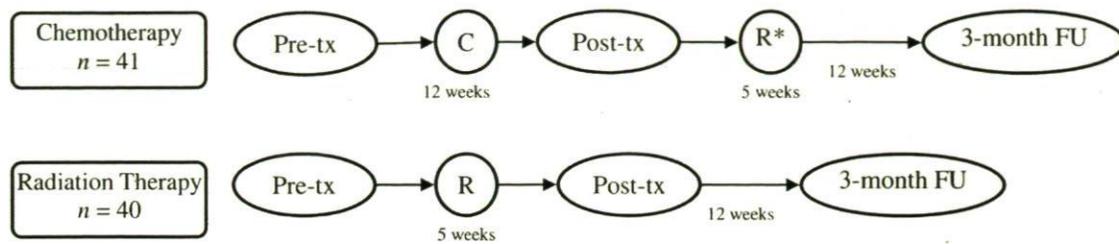


Figure 1. Study Design

Note. C = chemotherapy; R = radiation therapy; Pre-tx = pre-treatment evaluation; Post-tx = post-treatment evaluation; FU = follow-up evaluation; ovals = assessments; circles = cancer treatments.

* Three participants did not receive radiation therapy following chemotherapy.

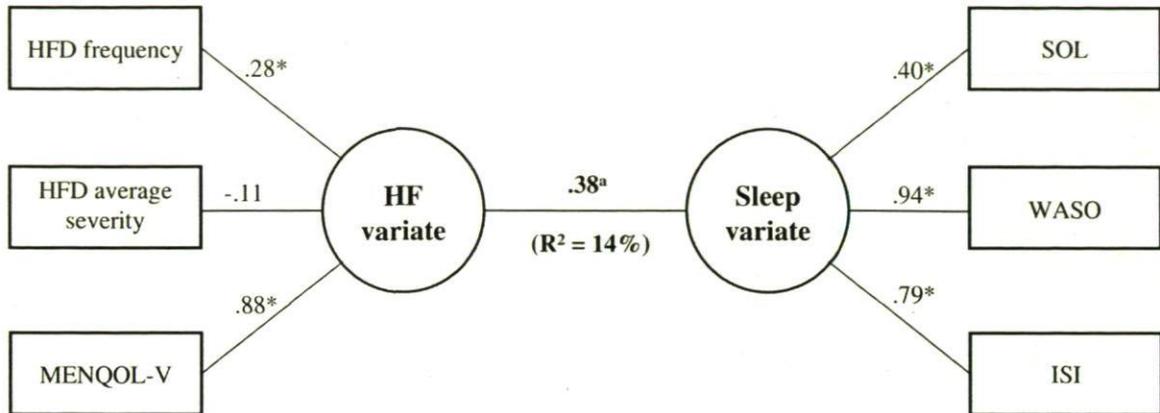


Figure 2. Canonical correlation and loadings obtained between changes in HFs and sleep occurring between the pre- and the post-treatment evaluations ($n = 58$).

Note. HFD = Hot Flash Diary ; MENQOL-V = vasomotor scale of the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; SOL = sleep onset latency; WASO = wake after sleep onset; ISI = Insomnia Severity Index (total score); $*p < .05$, $^a p < .10$

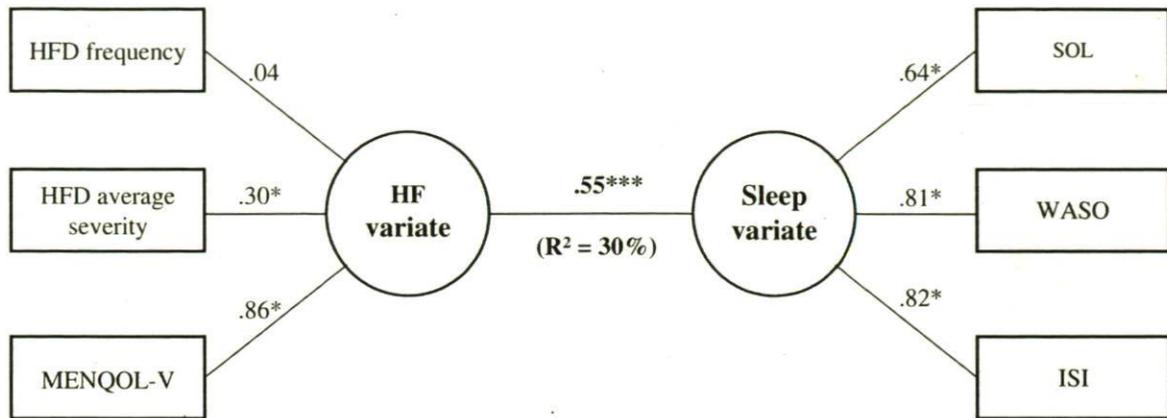


Figure 3. Canonical correlation and loadings obtained between changes in HF's and sleep occurring between the post-treatment and the 3-month follow-up evaluation ($n = 54$).

Note. HFD = Hot Flash Diary ; MENQOL-V = vasomotor scale of the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; SOL = sleep onset latency; WASO = wake after sleep onset; ISI = Insomnia Severity Index (total score); * $p < .05$, *** $p < .001$

ÉTUDE 2

ARTICLE 3

Relation entre diverses caractéristiques des bouffées de chaleur et des mesures polysomnographiques et spectrales du sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein

L'insomnie est particulièrement prévalente chez les patientes ayant un cancer du sein et pourrait résulter en partie du développement de bouffées de chaleur (BCs) nocturnes. Cette étude transversale vise à évaluer la relation entre les mesures objectives des BCs et des perturbations du sommeil chez des femmes ayant complété des traitements adjuvants pour un cancer du sein dans les trois derniers mois. Cinquante-six participantes ont porté pendant une nuit à domicile un appareil mesurant les BCs par électroconductance sternale et le sommeil par polysomnographie. Une augmentation d'au moins 1.2 μmho en 30 secondes constituait le critère pour définir une BC. Des corrélations partielles de Spearman ont été calculées entre les caractéristiques des BCs et les mesures polysomnographiques et spectrales du sommeil. Les paramètres du sommeil enregistrés lors des cinq minutes précédant les BCs ainsi que pendant et après le début des BCs ont été comparés à l'aide d'analyses en modèles mixtes. Les résultats montrent qu'une plus grande fréquence de BCs n'est pas significativement associée aux perturbations du sommeil ($r = -.18$ to $.21$), mais qu'elle est associée à davantage de puissance spectrale dans les bandes de fréquence lente ($r = .28$) et delta ($r = .32$). Des BCs plus longues et présentant une plus lente montée en intensité sont significativement associées à une durée de sommeil REM plus courte en début de nuit, un temps total d'éveil plus long, une moins bonne efficacité du sommeil et davantage d'éveils nocturnes de plus d'une et de trois minutes ($r = -.50$ à $.48$). Finalement, des perturbations du sommeil significativement plus importantes sont retrouvées pendant le début et le plateau des BCs comparativement aux périodes précédant les BCs. Ces données suggèrent que les BCs plus longues et plus lentes contribueraient davantage aux perturbations du sommeil comparativement à des BCs plus fréquentes. Le fait que les perturbations du sommeil semblent survenir dès le début des BCs appuie l'hypothèse selon laquelle ces deux symptômes sont consécutifs à un mécanisme commun d'activation impliquant le système nerveux central.

The Association between Hot Flash Characteristics and Polysomnographic and Spectral
Measures of Sleep among Breast Cancer Patients

Marie-Hélène Savard ¹⁻³, Josée Savard ^{1,2}, Aude Caplette-Gingras ^{1,2},
Hans Ivers ^{1,2}, and Célyne Bastien ¹

¹École de psychologie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

²Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, Québec, Canada

³Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec, Québec, Québec, Canada

This study was supported by salary support awards from the *Canadian Institutes of Health Research*, held by the first and second authors, and from the *Fonds pour la recherche en santé du Québec* held by the first, second and third author.

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D., Laval University Cancer Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6, Tel: (418) 525-4444 #20622; Fax: (418) 691-2971; E-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Abstract

Insomnia is highly prevalent in breast cancer patients and may result in part from the development of nocturnal hot flashes (HFs) during and after adjuvant treatments. *Goal.* This cross-sectional study aimed at assessing the relationship between objectively-recorded HFs and sleep disturbances in a homogeneous sample of women who had completed their primary treatments for a first diagnosis of breast cancer within the previous 3 months. Fifty-six participants wore an ambulatory sternal skin conductance and polysomnography device for a home-based nighttime recording of HFs and sleep. An increase in sternal skin conductance of at least 1.2 μmho within a 30-second period was considered to represent an HF. Partial Spearman correlations were computed between HF characteristics, and polysomnographic and spectral measures of sleep. Sleep indices collected in the 5-minute before HFs, as well as during and after the onset of HFs were compared using linear mixed models. HF frequency was not significantly associated with polysomnographic variables ($r = -.18$ to $.21$), but was significantly associated with increased slow ($r = .28$) and delta spectral activity ($r = .32$). Slower HF onset and longer HF duration were significantly associated with a greater total wake time, a poorer sleep efficiency, a higher number of awakenings of more than 1 and 3 minutes, and a shorter duration of REM sleep during the first third of the night ($r = -.50$ to $.48$). The micro-analysis performed during the period surrounding HFs revealed significantly greater sleep disturbances during the HF onset or plateau as compared to the pre-HF level. These data suggest that a greater frequency of HFs is not associated with greater nocturnal sleep disturbances among breast cancer patients. Instead, slower and longer HFs appear to contribute more importantly to sleep alterations. Moreover, sleep disturbances tend to occur simultaneously to HF onset, which is in

accordance with the hypothesis that these two nocturnal symptoms may be manifestations of a higher-order mechanism involving the central nervous system.

Keywords: breast cancer; hot flashes; quantitative EEG; sternal skin conductance; sleep; polysomnography, spectral analysis.

The Association between Hot Flash Characteristics and Polysomnographic and Spectral
Measures of Sleep among Breast Cancer Patients

As many as 65% of breast cancer survivors report having hot flashes (HFs; Carpenter et al., 1998; Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter, Johnson, Wagner, & Andrykowski, 2002; Couzi, Helzlsouer, & Fetting, 1995; Duffy, Greenberg, Younger, & Ferraro, 1999; Janz et al., 2007; Schultz, Klein, Beck, Stava, & Sellin, 2005). This vasomotor symptom is believed to be triggered or exacerbated by the sudden decline in oestrogen levels induced by chemotherapy and hormone therapy, as well as by the abrupt cessation of hormone-replacement therapy (HRT) at cancer diagnosis for the purpose of lowering the risk of cancer recurrence (Harris, Remington, Trentham-Dietz, Allen, & Newcomb, 2002; Holmberg & Anderson, 2004; Rossouw et al., 2002). Recent work from our research group showed that, during adjuvant treatments and at a 3-month follow-up, breast cancer patients reported a greater frequency and severity of HFs than 70 to 99% of a control group matched on age, level of education and menopausal status (M. H. Savard, Savard, Quesnel, & Ivers, 2009).

HFs can negatively impact the quality of life of these patients (Carpenter, 2005; Mom, Buijs, Willemse, Mourits, & de Vries, 2006). In particular, there is growing evidence of a relationship between the frequency and severity of self-reported HFs and subjective sleep impairments among women with breast cancer (Bardwell et al., 2008; Carpenter et al., 2002; Couzi et al., 1995; Mourits et al., 2002; Stein, Jacobsen, Hann, Greenberg, & Lyman, 2000). More recently, a longitudinal study conducted by our research team showed that changes occurring in self-reported vasomotor symptoms between the post-treatment (initial adjuvant treatments) and a 3-month follow-up were significantly associated with

parallel changes in insomnia complaints (M.H. Savard, Savard, Trudel-Fitzgerald, Ivers, & Quesnel, submitted). Together, these data suggest that nocturnal HFs may contribute importantly to explaining the higher prevalence rates of insomnia symptoms found in breast cancer patients (J. Savard, Simard, Blanchet, Ivers, & Morin, 2001; J. Savard, Villa, Ivers, Simard, & Morin, 2009) as compared to the general population (Morin, LeBlanc, Daley, Gregoire, & Merette, 2006) as well as other cancer sites (Davidson, MacLean, Brundage, & Schulze, 2002; J. Savard et al., 2009).

However, these findings are limited by the use of subjective measures (e.g., questionnaires and diaries), which give very little information about which HF characteristics and type of sleep impairments are associated together. Moreover, a weak correlation has typically been found between subjective and objective measures of both nocturnal HFs (Carpenter, Andrykowski, Freedman, & Munn, 1999; J. Savard et al., 2004; Woodward, Arfken, Ditri, & Freedman, 1999) and sleep (Baker, Maloney, & Driver, 1999; Libman, Creti, Levy, Brender, & Fichten, 1997; Means, Edinger, Glenn, & Fins, 2003; Reite, Buysse, Reynolds, & Mendelson, 1995; Rosa & Bonnet, 2000; Shaver, Giblin, & Paulsen, 1991). For instance, Carpenter and her colleagues (2004) showed that only 22 to 42% of objectively-recorded HFs were also subjectively reported by the patients. Sternal skin conductance (SSC) and polysomnography (PSG) are gold standard measures of objective HFs and sleep, respectively (Moe, 2004). Most studies conducted among healthy women using these objective measures showed that HFs are associated with a greater number of waking episodes (Erlik et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Woodward & Freedman, 1994) and stage changes (Woodward & Freedman, 1994), longer awakenings (Gonen, Sharf, & Lavie, 1986), a greater proportion of stage 4 sleep, a shorter duration of the first REM period, and a lower sleep efficiency (Woodward & Freedman, 1994).

Conversely, a more recent study by Freedman and Roehrs (2004) found no significant association between HFs and sleep disturbances among 31 healthy postmenopausal women. Moreover, a micro-analysis revealed that the majority of awakenings occurred before HFs, rather than after, thus questioning the role of HFs in the occurrence of sleep disturbances.

Only two studies have investigated the relationship between objectively-recorded HFs and sleep disturbances in breast cancer patients. Carpenter et al. (2004) found that HFs were significantly more frequent in 15 breast cancer survivors compared to 15 healthy controls, but there were no significant between-group differences in self-reported sleep quality. Although these results suggest that there is no relationship between HFs and sleep disturbances, they are strongly limited by the use of a subjective measure of sleep. Indeed, it has been found that the subjective measurement of one of these phenomena is associated with the subjective, but not the objective, measurement of the other (Polo-Kantola et al., 1999; Thurston, Blumenthal, Babyak, & Sherwood, 2006; Young, Rabago, Zgierska, Austin, & Laurel, 2003), which emphasises the importance of studying this question with the same type of measures.

Our research group published an exploratory study using both SSC and PSG among 24 breast cancer survivors (J. Savard et al., 2004). The 10-minute periods around HFs were found to have significantly more wake time and more stage changes to lighter sleep than other 10-minute periods during the night. Moreover, nights with HFs had a significantly higher percentage of wake time, a lower percentage of stage 2 sleep, and a longer REM latency as compared to nights without HFs. Also, as in Freedman and Roehrs's study (2004), there were a greater number of awakenings in the five-minute periods before HFs compared to the five-minute periods following HFs, although this difference was not significant. However, this study too was not without limitations: (a) all patients were

enrolled in a clinical trial and all met the diagnostic criteria for a chronic insomnia syndrome at study entry; (b) patients were evaluated at different phases of the protocol (pre- or post-treatment); (c) there was a great deal of inter-subjects variability on variables such as time elapsed since the cancer diagnosis and types of cancer treatments received; and (d) the PSG assessment was conducted in a laboratory which is less ecologically valid than a home-based assessment. All of these factors may have influenced in some way the strength of the association found between objectively-assessed HFs and sleep disturbances. This draws attention to the importance of further examining the relationship between HFs and sleep in breast cancer patients.

The association between HFs and more subtle sleep alterations (i.e., quantitative sleep EEG) is another issue worth investigating. It has been postulated that these alterations might better reflect patients' subjective complaints of sleep difficulties associated with HFs rather than sleep parameters assessed by standard PSG (Moe, 2004). The extent to which HFs are associated with greater spectral power in the beta frequency band appears to be particularly relevant as this parameter is typical of greater EEG arousability and possibly of lower sleep quality (Bastien, Ouellet, Fortier-Brochu, & Morin, 2005). The only study that has used quantitative sleep EEG analysis among healthy women did not find any significant relationship with HFs (Freedman & Roehrs, 2006), but this issue has not yet been studied in the breast cancer context. Finally, the extent to which specific HF characteristics (e.g., intensity, duration) are associated with sleep disturbances has yet to be assessed.

This study aimed to objectively assess the relationship between characteristics of nocturnal HFs and some specific sleep disturbances in women treated for non-metastatic breast cancer. It was hypothesized that more frequent and severe HFs measured by SSC would be significantly associated with a variety of objectively-assessed alterations in the

sleep macrostructure, including: (a) higher frequency and mean duration of nocturnal awakenings; (b) longer REM-sleep latency; (c) lower sleep efficiency; and (d) greater spectral power in the beta frequency band. This investigation also aimed to explore the most typical timing of sleep disturbances relative to HFs. To do this, the EEG microstructure in the pre-HF period was compared to that following the onset of an HF.

Methods

Participants

The recruitment took place between October 2005 and December 2007 using two methods. All patients meeting the initial inclusion criteria for the present study (e.g., age, distance, treatment protocol), and participating in an epidemiological study (which included a consent to be approached for another research project; J. Savard et al., 2009) were solicited over the phone by a research coordinator (MHS or ACG) to explain the study. Approximately two thirds of the participants were recruited in this way. The remaining participants were recruited in person at the radio-oncology department of *L'Hôtel-Dieu de Québec* (CHUQ, Québec, Canada), during the course of their radiotherapy regimen. In that case, the study goals and procedures were briefly explained by a research assistant to the patients who met the initial inclusion criteria (e.g., age, distance, treatment protocol). Then one of the research coordinators telephoned those interested in receiving further information about the study. The study was approved by the research ethics committees of the CHUQ and of Université Laval.

Inclusion criteria were to: (a) be between 30 and 70 years of age; (b) be living within 50 km of the research center; (c) understand and read French fluently; (d) have completed in the past four months a treatment protocol for a first diagnosis of stage I-III

breast cancer combining surgery, chemotherapy and radiation therapy; and (e) be currently receiving hormone therapy, for a minimum of five weeks. This treatment protocol was chosen in order to have a homogeneous sample with regards to cancer treatments received and because it is the most likely to be associated with HFs (M. H. Savard et al., 2009).

Exclusion criteria were to: (a) be on a rotating-shift schedule; (b) have received a diagnosis of sleep disorder other than insomnia as reported by the patient (e.g., sleep apnea, periodic limb movements); (c) have received neoadjuvant (i.e., before breast surgery) chemotherapy for breast cancer; (d) have received adjuvant treatments for another cancer in the past; (e) have any medical, neurological or psychological disorder that is known to significantly alter sleep (e.g., multiple sclerosis, major depression) as noted in the medical chart, evaluated at recruitment or reported by the patient; and (f) be occasionally or regularly using any medication (other than psychotropic medication) known to significantly affect sleep (e.g., corticosteroids, opioids). The use of psychotropic medications (e.g., hypnotics, antidepressants) was allowed because it is very common in this population and in order to increase the sample size and increase the generalization of the findings. Its potential confounding effect was investigated in the statistical analyses.

The initial recruitment pool was composed of 324 patients. Among those, 105 did not meet the initial eligibility criteria of the study based on the medical chart or data from the demographic and medical questionnaire of the epidemiological study and were therefore excluded. A total of 219 patients were thus solicited, among whom 55 were excluded. Overall, the reasons for being excluded were distance ($n = 88$), age ($n = 52$), the presence of a medical disorder or the use of a medication known to affect sleep ($n = 17$), or insufficient French literacy ($n = 3$). Of the 164 eligible women approached, 91 refused to take part in the study. The main reasons included lack of time or interest ($n = 37$), study

judged too burdensome or fatiguing ($n = 39$), the wish to stop thinking about cancer ($n = 13$), or no reason ($n = 2$). A total of 73 patients completed all study measures (participation rate = 45%). However, 17 of these participants had to be excluded because of invalid SSC or PSG data. Thus, the final sample was composed of 56 participants.

Procedure

After having been fully informed about the study, consenting patients received by mail the consent form which they had to read, sign and mail back to the research office. A 30-min phone interview then took place during which the *Insomnia Interview Schedule* was administered (IIS; Morin, 1993) in order to exclude patients with a sleep disorder other than insomnia, and the *Prime-MD* (Spitzer et al., 1994) to screen out patients with psychiatric disorders, including mood disorders, anxiety disorders, substance-related disorders, eating disorders, and somatoform disorders. On the morning of the recording day, approximately two weeks later, the research coordinator went to the patient's home to install the electrodes for ambulatory SSC recording. Patients were instructed to use an event marker located on the device each time they felt an HF was beginning. They were also asked to complete a battery of self-report scales within the next 12 hours, which included a demographic and medical questionnaire. Around 8:00 p.m., a technician in electrophysiology came to install the electrodes for the ambulatory PSG recording (approximately 60 min.). The participants were instructed to keep their usual sleep routine and schedule in order to maximize the external validity of the data, and to continue using the event marker each time they noticed the onset of an HF. The participants removed the PSG electrodes upon awakening the next morning, but kept the SSC electrodes. They also had to write down the minimal and maximal temperatures recorded during the night in their bedroom using a thermometer

provided by our research team. The participants came to the research center in the morning to complete additional measures related to another research project (Caplette-Gingras, Savard, Savard, & Ivers, in preparation). They removed the SSC electrodes at that time, after a 24-hour period of recording had been completed (for the purpose of the present study, only the nighttime SSC data were used). At the end of their participation, women received a monetary compensation of 50\$ CAN.

Measures

Demographic and medical data. The demographic and medical questionnaire, developed for the purpose of this study, provided information on age, marital status, level of education, socioeconomic status, as well as cancer treatments received, the presence of comorbid psychological or medical conditions and medication usage. Patients' medical charts were also consulted to confirm cancer-related data.

Sternal skin conductance (SSC). Skin conductance was recorded using two silver/silver chloride electrodes (Vermed Inc., Bellow Falls, VT) measuring 1.5 cm in diameter and filled with 0.05M potassium chloride Velvachol/glycol gel (Dormire & Carpenter, 2002; Lykken & Venables, 1971). Electrodes were placed on the anterior thorax, 4 cm. apart on the sternum. Conductance levels were recorded at a 200-Hz sampling frequency rate by the Notta® device (Stellate Systems, Montréal, QC, Canada), via an amplifier developed by our research team and connected to the Notta with a double entry channel (body position channel). This system was developed to avoid the limitations of the Biolog® UFI (Morro Bay, CA), the device most commonly used to objectively assess HFs, which does not provide any data on the characteristics of HFs other than frequency. This is in line with recent recommendations that SSC devices be improved in order to provide a

more extensive measurement of HFs (National Institutes of Health, 2004). Moreover, the amplifier developed by our research team allows the SSC data to be displayed graphically on the same interface as PSG signals and yields a better synchronization of both types of recording.

At the end of the recording session, SSC data were downloaded into a PC using the Stellate Systems softwareTM, Harmonie-Luna (version 5.4, Montréal, QC, Canada). SSC raw data were averaged at a 1-Hz sampling frequency rate and analyzed with an in-house HF detection software (Ivers, Savard, & Savard, 2007). HFs were automatically coded using an increase in SSC of at least 1.2 micro siemen (μmho) within a 30-second period as the criterion. Using this study data, we found that this criterion, which is slightly more inclusive than the generally accepted criterion of an increase of at least 2 μmho within a 30-second period (Carpenter et al., 1999; Freedman, 1989), better reflected subjective reports of HFs (see Appendix A for a short description of a preliminary validation). As soon as an HF was detected, a 5-minute lockout period was applied during which no additional HF was scored. Then, each HF automatically detected was visually confirmed by the research coordinator (MHS) in order to exclude signal noise erroneously identified as an HF, and to ensure that HFs detected shortly after each lockout period were distinct events (and not the continuation of the preceding HF).

In addition to HF frequency (i.e., total number of HFs occurring from lights out to lights on), several other HF parameters were obtained from the analysis (see Figure 1), including: (a) peak conductance, or the maximum absolute conductance value obtained during each HF, in μmho ; (b) differential conductance (delta), or the largest increase from pre-HF conductance level to HF peak, in μmho ; (c) time to reach the HF peak, from its onset, in seconds; (d) total duration, or the time elapsed from pre-HF conductance level and

the return to baseline level after the HF, in seconds (for a maximum of 5 minutes, consistent with the fixed lockout period); and (e) density, or the area under the curve from the HF onset to its end, in percentage (0% to 100%; 0% = very short and low HF; 100% = very long and intense HF).

For the purpose of sleep micro-analysis, each HF was divided into three distinct periods: (1) baseline (i.e., 5-min period preceding the HF); (2) HF onset (from the HF onset to its peak); and (3) HF plateau (from the HF peak to its end; see Figure 1).

Polysomnography (PSG). Sleep was objectively measured using home-based polysomnography (Notta device®, Stellate Systems, Montréal, QC, Canada). Ambulatory PSG has been associated with less sleep disruption related to adaptation to sleep monitoring (i.e., reduced “first-night-effect”) than laboratory PSG (Edinger et al., 1997). The PSG montage included standard electroencephalographic (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, O1, O2), electromyographic (EMG), and electro-oculographic monitoring. Respiration (airflow, tidal volume, and oxygen saturation) and anterior tibialis EMG were also measured to evaluate the presence of sleep apnea and periodic limb movements. All signals were digitalized at a sampling rate of 200 Hz (low filter = 0.16Hz at -3dB, and high filter = 100 Hz at -3 dB). Sleep stages were scored visually on screen from the C3-O1 derivation according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968), using 20-second epochs, by an experienced technician who was blind to the study goals.

The following variables were derived from PSG data for sleep macro-analysis: (a) sleep latency (time from lights out to the first epoch of stage 2 sleep); (b) REM sleep latency (time from lights out to the first epoch of REM); (c) total wake time; (d) wake after sleep onset; (e) sleep efficiency (total sleep time divided by total time in bed X 100); (f)

minutes of REM sleep during the first, second, and last third of the night; (g) total number of awakenings (10 seconds or longer); (h) number of awakenings longer than 1, 3, and 5 minutes; (i) percentage of stage 2 sleep; (j) percentage of stage 3-4 sleep (combined); and (k) percentage of REM sleep. Additionally, a micro-analysis was performed on PSG data to assess whether the composition of sleep (i.e., percentage of wake and sleep stages, and the occurrence of awakenings and arousals) varied as a function of the HF period (i.e., before, during or after HF onset).

Power Spectral Analysis (PSA). PSA was carried out during N-REM sleep (stages 2, 3 and 4). PSA was performed using Stellate Systems softwareTM, Harmonie-Sensa (version 5.2, Montréal, QC, Canada). The computation of fast Fourier transforms was carried out on the F3-O1 lead. Frontal derivation was chosen because it was expected that brain activation processes would be higher at this site (Werth, Achermann, & Borbely, 1996). Power spectra were computed for consecutive 20-second epochs with no overlap, with a Hanning window tapering, yielding a spectral resolution of 0.39 Hz. The record length was set at 17.92 seconds with a restart interval of 20 seconds. Spectral activity of each epoch was averaged for the entire sleep episode. The spectra was expressed in absolute power and was divided into seven frequency bands: (a) 0.00 - 0.78 Hz (slow); (b) 0.78 - 3.13 Hz (delta); (c) 3.13 - 7.03 Hz (theta); (d) 7.03 - 11.33 Hz (alpha); (e) 11.33 - 13.67 Hz (sigma); (f) 13.67 - 21.48 Hz (beta-I); and (g) 21.48 - 30.08 Hz (beta-II).

EMG artifacts were detected automatically and rejected from spectral analyses (Brunner et al., 1996). EEG recordings were visually inspected to remove undetected artefacts (i.e., muscular or cardiac activity) manually. Nine participants had EEG recordings unsuitable for spectral analysis because of the presence of too many artefacts, thus leaving 47 participants for PSA.

Statistical Analyses

Data were entered and verified by two independent research assistants. They were then examined for missing data, outliers and distributions using standard procedures (Tabachnick & Fidell, 2006). No missing data imputation was performed. All analyses were conducted using the SAS 9.1.3 software (SAS Institute, 2004) and the alpha level was set at 5%, two-tailed.

The relationship between nocturnal HF characteristics, PSG-assessed sleep disturbances and spectral power was examined using partial Spearman correlation analyses, after controlling for the potential confounding effect of several variables: age, periodic limb movement index (associated with arousals), psychotropic medication use, and minimal and maximal temperature in the bedroom during the night. Based on the suggestions of Frigon and Laurencelle (1993), only variables significantly associated with at least 50% of each set of variables (HF and sleep) using Spearman rank correlation were controlled for in the analysis. Only age met that criterion and was therefore used as a covariate in the analyses. Differences in PSG and spectral sleep parameters between women with or without HFs were also examined using ANCOVAs with one between factor (presence/absence of HFs: 2 levels) and one covariate (age).

In order to explore the timing of sleep disturbances relative to HFs, the percentage of time spent awake, in stage 2, 3 and 4, as well as the occurrence of arousals and stage shifts to a lighter sleep were compared between the three HF periods (baseline, HF onset and HF plateau). To test for possible differences between each of these periods, linear mixed models with one fixed within factor (time: 3 levels) and one random factor (participant) were used. Significant main effects were further investigated using *post-hoc* Bonferroni pairwise comparisons.

Results

Demographic and Medical Characteristics

The sample was composed of 56 French-Canadian, Caucasian women having received a first diagnosis of breast cancer. The age of participants ranged from 30 to 68 years ($M = 51.8$ years; $SD = 7.6$). A majority of them had completed a college or university degree ($n = 35$; 63%) and were married ($n = 33$; 59%). At the time of their breast cancer diagnosis, 34 participants (61%) were pre-menopausal, 4 (7%) were peri-menopausal, 17 (30%) were naturally post-menopausal, and 1 participant (2%) was surgically post-menopausal. Fifteen participants (27%) used HRT prior to their breast cancer diagnosis and discontinued its use afterwards. Among the total sample, 6 (11%) were taking a medication for managing HF's (i.e., venlafaxine, paroxetine or gabapentin), 17 (30%) were using another psychotropic medication (e.g., benzodiazepine), and 7 (13%) were consuming both types of medication. Thirteen participants (23%) were being treated for a stage I breast cancer, 27 (48%) for a stage II, and 16 (29%) for a stage III. Forty-three participants (77%) had undergone lumpectomy and 13 participants (23%) radical mastectomy. With regards to chemotherapy, 24 participants (43%) received four cycles, 24 (43%) received six cycles, and 8 (14%) received eight cycles. The most common regimens were AC (adriamicide + cyclophosphamide; $n = 24$; 43%), FEC (5-fluorouracil, epirubicine + cyclophosphamide) combined with taxotere ($n = 14$; 25%) and AC combined with taxotere ($n = 13$; 23%). Duration of chemotherapy ranged from 63 to 175 days ($M = 94.4$ days; $SD = 26.3$), while the radiation therapy lasted from 21 to 51 days ($M = 34.3$ days; $SD = 6.3$). At study entry, women had been taking hormone therapy for breast cancer for 89 days on average ($SD =$

33.2): tamoxifen ($n = 37$; 66%); anastrozole ($n = 16$; 29%); exemestane ($n = 2$; 4%); and letrozole ($n = 1$; 2%).

Descriptive Statistics for Hot Flashes

HF parameters. Using the criterion of an increase in SSC of at least $1.2 \mu\text{mho}$ for a period of 30 seconds, a total of 134 nocturnal HFs were recorded ($M = 2.39$ HFs per woman, range = 0-15). Thirty of the 56 participants (54%) had objectively-recorded HFs during the night. Table 1 summarizes descriptive statistics for each of the other HF characteristics. On average, HFs were characterized by an increase of $3.0 \mu\text{mho}$ in conductance, and took 94 seconds to reach their conductance peak level. The average HF duration approached five minutes (4.6 min), the maximum time fixed by the HF software.

Objective vs. subjective detection. Thirty-six out of the 134 objectively-recorded HFs were correctly identified by the participants using the event marker (true positive rate of 27%). Similarly to other research teams (J.S. Carpenter, personal communication), manual detections were counted as correct when they occurred within 5 minutes prior to or after the onset of the objectively-recorded HF. Of the 78 subjectively-reported HFs, 42 failed to be detected by the HF device (false-positive rate of 54%).

Distribution of hot flashes from sleep onset. HFs were plotted in one-hour bins from the sleep onset. Figure 2 shows that the highest frequency of HFs occurred within the first hour following sleep onset ($M = 0.66$ HFs on average). The HF frequency dropped markedly one hour after, reaching then its lowest point ($M = 0.14$ on average).

Descriptive Statistics for Sleep Measures

The periodic limb movement index (PLMI) associated with arousals ranged from 0.1 to 16.1¹, while the sleep apnea index associated with arousals ranged from 0.0 to 2.2. Table 1 presents the descriptive statistics for PSG and spectral EEG measures. The average sleep efficiency (84.2%) was slightly below the clinical threshold suggesting the presence of sleep difficulties (i.e., < 85%; Morin, 1993). On average, wake after sleep onset lasted 53.9 min, whereas sleep onset latency lasted 20.2 minutes. Sleep onset latency, REM sleep latency, wake after sleep onset, sleep efficiency, and the distribution of sleep stages were similar to that found in healthy women of the same age (Sahlin, Franklin, Stenlund, & Lindberg, 2009b).

Relationship between Hot Flashes and Polysomnography

The results of partial Spearman correlation analyses conducted between SSC and PSG measures are shown in Table 2. HF frequency was not significantly associated with any of the PSG variables. However, for the 30 women who had objectively-recorded nocturnal HFs, some HF characteristics showed significant relationships with sleep disturbances. Specifically, a longer time to reach the HF peak was significantly correlated with a greater total wake time ($r = .42$), a poorer sleep efficiency ($r = -.44$), and a higher number of awakenings of more than 1 minute ($r = .38$) and 3 minutes ($r = .48$). A longer time to reach the HF peak was also marginally associated with more nocturnal awakenings of more than 5 minutes ($r = .34, p = .07$). Moreover, a longer HF duration was significantly associated with a shorter duration of REM sleep during the first third of the night ($r = -.50$), and marginally correlated with a lower percentage of REM sleep ($r = -.33, p = .09$). A

¹ As PLMI did not come out as a significant confounding variable, and in order to improve the study's external validity, participants with an elevated PLMI (e.g., greater than 5) were kept in the analyses.

greater HF intensity (delta conductance) was marginally correlated with a higher percentage of stage 2 sleep ($r = .32, p = .09$). Finally, a greater HF density was marginally associated with a lower frequency of nocturnal awakenings ($r = -.33, p = .08$). All of these correlations corresponded to moderate to strong associations according to Cohen's criteria (1988). Complementary power analyses revealed that between 34 and 38 additional participants would have been required for marginally significant correlations ($p > .5$ but $< .10$) to reach statistical significance at the .05 alpha level.

Relationship between Hot Flashes and Spectral Power

Partial Spearman correlations obtained between SSC and PSA variables in N-REM sleep are shown in Table 3. A greater HF frequency was significantly associated with higher spectral power in the slow ($r = .28$) and delta ($r = .32$) frequency bands. None of the other HF characteristics was significantly associated with any spectral power parameter.

Differences between Women with and without Hot Flashes

No significant difference was observed between women with ($n = 30$) and without ($n = 26$) HFs with regard to PSG variables. A marginally significant between-groups difference was found on slow, $F(1, 52) = 2.97, p = 0.09$, and delta power spectral activity, $F(1, 52) = 3.11, p = 0.08$, indicating that women with HFs tended to show greater spectral power in these frequency bands comparatively to women without HFs.

Timing of Sleep Disturbances Relative to Hot Flashes

Table 4 and Figure 3 show the proportion of each sleep parameter according to the period during which HFs occurred (baseline, onset, or plateau). The linear mixed model analysis revealed many significant differences. Specifically, a smaller percentage of wake time, and a greater proportion of stage 2 and REM sleep were observed at baseline as

compared to the HF onset or plateau periods. During the HF plateau, the percentage of stage 1 was significantly greater, and the percentage of stage 3 was significantly lower, as compared to the baseline and the HF onset. The probability that a stage change to a lighter sleep occurred was significantly higher during the HF onset (11%) as compared to the HF plateau (6%), $t(343) = 2.78, p = .02$, while differences with the baseline period were non-significant.

Discussion

The goal of this study was to objectively assess the relationship between several characteristics of nocturnal HFs and sleep disturbances in women being treated for non-metastatic breast cancer. Women with slower (i.e., longer time to reach the HF peak) and longer nocturnal HFs showed greater total wake time, poorer sleep efficiency, a higher frequency of nocturnal awakenings, and a shorter duration of REM sleep in the first third of the night. No significant relationship was found between the frequency of HFs and overnight PSG alterations, but this variable was significantly associated with more spectral power in the slow and delta frequency bands. The micro-analysis performed on the timing of sleep impairments relative to HFs indicated a greater proportion of sleep disturbances during the HF onset (from the onset of the HF to its peak) and plateau (from the HF peak to its end), compared to the five-minute period before the HF (baseline).

Consistent with previous findings (Fiorentino et al., 2005), PSG findings indicated the presence of significant sleep disruption during the single recording night among this sample of breast cancer patients, as demonstrated by numerous awakenings (13.3 awakenings longer than 1 min. on average) and long periods of nocturnal awakenings (54 min. of wake after sleep onset on average). However, even though ambulatory PSG was

used, which appears to lead to a reduced “first-night-effect” compared to laboratory assessment (Edinger et al., 1997), we cannot rule out the possibility that these PSG alterations did not adequately represent the patients’ usual sleep quality. Complementary analyses conducted among this sample revealed no significant association between PSG and daily sleep diary data collected in the 2-week period preceding the PSG recording (unpublished data), which support this alternative hypothesis. Future studies should use several nights of PSG recording in order to increase the ecological validity of the results.

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between objective measures of HFs and sleep disturbances using a variety of HF and sleep characteristics. Contrary to our initial expectations that a sudden increase in conductance level would be more sleep-disrupting, a longer time to reach the HF peak conductance was the variable the most consistently associated with sleep impairments. One possible explanation is that slow developing HFs could be associated with more enduring symptoms, such as heating or sweating, which in turn could increase the propensity for sleep impairments. Also, longer HFs were associated with some sleep impairments, including a significantly shorter duration of REM sleep during the first third of the night, and a marginally significant lower percentage of REM sleep. The significance of these relationships is unclear, although these findings are consistent with previous results showing an association between HFs and a shorter duration of the first REM period among healthy postmenopausal women (Woodward & Freedman, 1994), as well as between HFs and a longer REM latency both in breast cancer survivors (J. Savard et al., 2004) and healthy women (Shaver, Giblin, Lentz, & Lee, 1988). They are also coherent with previous reports showing an increase in REM sleep with estrogen replacement therapy (Antonijevic, Stalla, & Steiger, 2000; Sahlin, Franklin, Stenlund, & Lindberg, 2009a; Scharf,

McDannold, Stover, Zaretsky, & Berkowitz, 1997), a treatment that reduces vasomotor symptoms.

Overall, these data raise the importance of assessing characteristics of HFs other than just frequency when investigating the relationship between objectively-assessed HFs and sleep. Indeed, HF frequency was not significantly associated with sleep disturbances among this sample of breast cancer patients. This finding confirms those obtained by Freedman and Roehrs (2004) which failed to detect, in a sample of healthy postmenopausal women, any significant differences on PSG measures between those with and without HFs. On the other hand, this finding contradicts other studies conducted among breast cancer survivors (J. Savard et al., 2004) and healthy women (Erlík et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Gonen et al., 1986; Woodward & Freedman, 1994). However, only participants reporting frequent (e.g., six or more per day) or severe HFs (Erlík et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Woodward & Freedman, 1994), complaining of nocturnal HFs and sleep disturbances (Gonen et al., 1986), or having a chronic insomnia syndrome at study entry (J. Savard et al., 2004) were included in those investigations. In either case, the inclusion of highly symptomatic women may have increased the probability of finding a significant relationship between the frequency of HFs and sleep impairments.

The micro-analysis of nocturnal SSC and PSG data revealed that HF periods (onset or plateau) were characterized by more awakenings and lighter sleep (less stage 2 and 3) compared to the baseline phase. That greater sleep disturbances were observed during the HF *onset*, as opposed to after, suggests that sleep disturbances are not a consequence of the discomfort associated with HFs. They instead reinforced the idea that these two symptoms co-occur and may even share a common causal process. This hypothesis of a common mechanism has received some empirical support from studies showing that arousals

generally precede the vasomotor response (Erlík et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2004, 2006; Gonen et al., 1986; J. Savard et al., 2004). It would appear that both symptoms would be attributable to alterations of central thermoregulatory processes associated with the oestrogen deficiency.

More precisely, HFs would be induced by increases in core body temperature (T_c) within a reduced thermoneutral zone in the hypothalamus (Freedman, 2005). As it has been shown that T_c is also closely related to sleep (Heller, 2005; Van Someren, Raymann, Scherder, Daanen, & Swaab, 2002), some authors have suggested that the deregulation of thermoregulatory processes may act as a release mechanism for both sleep disturbances and the vasomotor response to dissipate heat (Moe, 1999, 2004; Shaver & Zenk, 2000). This deregulation of the thermoregulatory processes, characterized by a narrowing of the thermoneutral zone, appears to be associated with elevated norepinephrine levels in the central nervous system (Freedman, 1998). This suggests that hyperarousal of the sympathetic nervous system, responsible for norepinephrine secretion, could increase the propensity to experience both HFs and sleep disturbances. Indeed, the anterior cingulate cortex, a region of the brain involved in the regulation of sympathetic activity, has been shown to be activated during an HF (Freedman, Benton, Genik, & Graydon, 2006), and physiological hyperarousal appears to be associated with insomnia symptoms (Bastien et al., 2005). Consistent with this hypothesis, the stellate-ganglion block, a surgical procedure used to block regions of the sympathetic nervous system involved in thermoregulation, has been shown to reduce both HFs and awakenings among breast cancer survivors (Lipov, 2008).

Contrary to our hypothesis, we found no support of an association between HFs and spectral power in the beta frequency band, which is typical of increased cortical arousal and

possibly lower sleep quality (Bastien et al., 2005). This unexpected result seemingly contradicts the hypothesis just explained above suggesting an involvement of sympathetic activity in the occurrence of HFs. However, it is not yet clear whether physiological/somatic arousal is associated with increased spectral power in the beta frequency band the same way cortical arousal is.

In this study, we found a higher frequency of nocturnal HFs to be significantly associated with greater spectral power in the slow and delta frequency bands. Although contrary to our initial hypothesis, this result is consistent with other research findings using traditional PSG among healthy women which revealed that HFs are associated with an increase in slow-wave sleep (composed largely of slow and delta activity) (Woodward & Freedman, 1994). On the other hand, no significant relationship was found between HF frequency and the percentage of slow-wave-sleep in the present study, as well as in the study conducted by Savard et al. (2004) among breast cancer survivors. These inconsistencies are difficult to interpret given the paucity of literature on the relationship between HFs and spectral power. In the only study that has investigated this issue, which was conducted among healthy post-menopausal women (Freedman & Roehrs, 2006), no association was found between these variables. However, these authors found significantly more delta activity during warm nights, a time when HFs were more likely to occur.

The reasons for these relationships found between HFs and slow wave sleep and delta activity could perhaps be found in a variety of studies that have been conducted on the effect of T_c on sleep structures. In these studies, increased T_c was generally associated with increases in N-REM sleep stages 3 and 4 and delta activity. Moreover, warming of the hypothalamic neurons (where the thermoregulatory processes are believed to be localized) appears to increase EEG delta frequency during N-REM sleep (McGinty, Szymusiak, &

Thomson, 1994). Thus, it seems clear that there is a significant association between increased T_c and increased slow-wave-sleep, but how HFs are influenced by this interaction remains unclear.

Increased slow and delta power may also correspond to a recovery process following sleep disturbances associated with HFs. Indeed, greater spectral power in the slow and delta frequency bands is indicative of increased homeostatic sleep drive and sleep preservation (Chen & Black, 2005). Besides, spectral power was recorded on the frontal lobe, where the enhancement of slow-wave activity is the most pronounced following sleep deprivation (Cajochen, Foy, & Dijk, 1999). It would be interesting to investigate in the future whether other sleep features involved in sleep maintenance processes, such as sleep spindles, are associated with nocturnal HFs.

How can our results obtained from macro-analysis, micro-analysis, and quantitative analysis of sleep EEG be integrated together? One hypothesis is that a higher-order mechanism, such as sympathetic activation, may play a role in the initiation of awakenings and HFs in the first place. The occurrence of these HF-associated sleep disturbances would then activate sleep preservation mechanisms, such as increased slow-wave activity. However, HFs that develop more slowly, or last longer, could be responsible for greater sleep disturbances thereafter because of their physiological symptoms such as heating or sweating.

The present findings should be interpreted cautiously given the relatively small sample size available for the analysis of HF characteristics due to the fact that only 30 of the 56 participants had objective HFs during the single night of PSG recording. As power analyses suggest, most marginally significant relationships would have reached statistical significance with the complete sample given the magnitude of the correlations obtained (>

.30). Second, given the relatively large number of correlations that were computed, it is also possible that significant associations obtained occurred only by chance. Following the recommendations of the American Psychological Association (Wilkinson & Task Force on Statistical Inference, 1999), the focus was put primarily on the magnitude of the correlation obtained ($> .30$) instead of applying a statistical correction which would have resulted in a dramatic reduction in statistical power.

Another limitation of this study relates to the lockout period that we fixed at 5 minutes. Given that the average time to return to baseline level (HF duration) approached this maximum value in this study, it suggests a possible ceiling effect for this variable. The implication is that some HFs may have lasted longer than 5 minutes, but the software was not configured to monitor SSC data after this period. In the absence of consensual standards, studies are warranted in order to determine the best criterion to measure HF duration. Besides, as mentioned previously, although home-based PSG supposedly reduces the first-night effect, a single night of PSG recording may still be insufficient to provide data that are generalizable to the usual patients' sleep patterns (Coates et al., 1981; Edinger et al., 1997; Sharpley, Solomon, & Cowen, 1988). Moreover, the use of a new, more liberal, criterion for the detection of HFs limits the comparisons that could be made with other studies. We found this lower SSC threshold to be more representative of the participants' subjective experience of HFs. More research evaluating the sensitivity and specificity of various HF criteria, such as the work of Hanish and colleagues conducted among prostate cancer patients (Hanisch, Palmer, Donahue, & Coyne, 2007), is needed in order to select the optimal criterion for HF measurement in various contexts.

In sum, this study suggests that objectively-assessed HFs are associated with some objective indices of sleep disturbances among breast cancer patients, including a greater

frequency of awakenings, increased total wake time, and poorer sleep efficiency. Slower and longer HFs are those associated with greater sleep alterations. HFs appear to occur simultaneously with sleep disruption and both might be a manifestation of a higher order phenomenon involving the central nervous system. However, additional studies are clearly needed to better understand the common physiological mechanism linking HFs and sleep disturbances.

Acknowledgements

We sincerely thank Gaétan Bernier, François Bérubé, Julie Carrier, Ph.D., Caroline Desautels, B.A., Julie Dumont, Manon Lamy, Michel Leblond, Marie-Ève Lemay, B.A., Sylvie Perron, B.A., Marie-Ève Rochon, Julie Roy, B.A., Sophie Savard, Sébastien Simard, Ph.D., Claudia Trudel-Fitzgerald, B.A., Julie Villa, M.Ps., and Maude Villeneuve, B.A., for their contribution to the project, and Fred Sengmueller for his contribution in the revision of the manuscript.

References

- Antonijevic, I. A., Stalla, G. K., & Steiger, A. (2000). Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *182*, 277-282.
- Baker, F. C., Maloney, S., & Driver, H. S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *Journal of Psychosomatic Research*, *47*, 335-341.
- Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., et al. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, *17*, 9-18.
- Bastien, C. H., Ouellet, M.-C., Fortier-Brochu, É., & Morin, C. M. (2005). Primary insomnia. In C. Guilleminault (Ed.), *Clinical neurophysiology of sleep disorders* (pp. 305-315). Edinburgh, New York: Elsevier.
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F. I., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artefacts in the sleep EEG: Automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of Sleep Research* *5*, 155-164.
- Cajochen, C., Foy, R., & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, *2*, 65-69.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (in preparation). Insomnia and cognitive functioning in women treated for breast cancer.
- Carpenter, J. S. (2005). State of the science: Hot flashes and cancer. Part 1: Definition, scope, impact, physiology, and measurement. *Oncology Nursing Forum*, *32*, 959-968.

- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Cordova, M., Cunningham, L., Studts, J., McGrath, P., et al. (1998). Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: Prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*, 82, 1682-1691.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Freedman, R. R., & Munn, R. (1999). Feasibility and psychometrics of an ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause*, 6, 209-215.
- Carpenter, J. S., Elam, J., Ridner, S., Carney, P., Cherry, G., & Cucullu, H. (2004). Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncology Nursing Forum*, 31, 591-598.
- Carpenter, J. S., Johnson, D., Wagner, L., & Andrykowski, M. (2002). Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology Nursing Forum*, 29, E16-25.
- Carpenter, J. S., Monahan, P. O., & Azzouz, F. (2004). Accuracy of subjective hot flush reports compared with continuous sternal skin conductance monitoring. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 104, 1322-1326.
- Chen, W., & Black, J. (2005). Quantitative analysis of the sleep electroencephalogram. In C. Guilleminault (Ed.), *Clinical neurophysiology of sleep disorders* (pp. 103-124). Edinburgh, New York: Elsevier.
- Coates, T. J., George, J. M., Killen, J. D., Marchini, E., Hamilton, S., & Thorensen, C. E. (1981). First night effects in good sleepers and sleep-maintenance insomniacs when recorded at home. *Sleep*, 4, 293-298.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed.). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates.

- Couzi, R. J., Helzlsouer, K. J., & Fetting, J. H. (1995). Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of Clinical Oncology, 13*, 2737-2744.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine, 54*, 1309-1321.
- Dormire, S. L., & Carpenter, J. S. (2002). An alternative to Unibase/glycol as an effective nonhydrating electrolyte medium for the measurement of electrodermal activity. *Psychophysiology, 39*, 423-426.
- Duffy, L. S., Greenberg, D. B., Younger, J., & Ferraro, M. G. (1999). Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients. *Psychosomatics, 40*, 304-308.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, J. R., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (1997). Sleep in the laboratory and sleep at home: Comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep, 20*.
- Erlík, Y., Tataryn, I. V., Meldrum, D. R., Lomax, P., Bajorek, J. G., & Judd, H. L. (1981). Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *Journal of the American Medical Association, 245*, 1741-1744.
- Fiorentino, L., Mason, W., Parker, B., Johnson, S., Amador, X., & Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep Disruption in breast cancer patients post-chemotherapy. *Sleep, 28*, A294.
- Freedman, R. R. (1989). Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology, 26*, 573-579.
- Freedman, R. R. (1998). Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 70*, 332-337.

- Freedman, R. R. (2005). Hot flashes: Behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *American Journal of Medicine, 118 Suppl 12B*, 124-130.
- Freedman, R. R., Benton, M. D., Genik, R. J., 2nd, & Graydon, F. X. (2006). Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 85*, 674-678.
- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2004). Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 82*, 138-144.
- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2006). Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause, 13*, 576-583.
- Frigon, J.-Y., & Laurencelle, L. (1993). Analysis of covariance: A proposed algorithm. *Educational and Psychological Measurement, 53*, 1-18.
- Gonen, R., Sharf, M., & Lavie, P. (1986). The association between mid-sleep waking episodes and hot flashes in post-menopausal women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, 5*, 113-117.
- Hanisch, L. J., Palmer, S. C., Donahue, A., & Coyne, J. C. (2007). Validation of sternal skin conductance for detection of hot flashes in prostate cancer survivors. *Psychophysiology, 44*, 189-193.
- Harris, P. F., Remington, P. L., Trentham-Dietz, A., Allen, C. I., & Newcomb, P. A. (2002). Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 23*, 501-509.
- Heller, H. C. (2005). Temperature, thermoregulation, and sleep In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4th ed ed., pp. 292-304). Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders.

- Holmberg, L., & Anderson, H. (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet*, *363*, 453-455.
- Ivers, H., Savard, M. H., & Savard, J. (2007). Hot flash detector: A hot flash detection software (Version 1.4). Quebec, Canada: Groupe de recherche en psycho-oncologie, Université Laval.
- Janz, N. K., Mujahid, M., Chung, L. K., Lantz, P. M., Hawley, S. T., Morrow, M., et al. (2007). Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *Journal of Women's Health*, *16*, 1348-1361.
- Libman, E., Creti, L., Levy, R. D., Brender, W., & Fichten, C. S. (1997). A comparison of reported and recorder sleep in older poor sleepers. *Journal of Clinical Geropsychology*, *3*, 199-211.
- Lykken, D. T., & Venables, P. H. (1971). Direct measurement of skin conductance: A proposal for standardization. *Psychophysiology*, *8*, 656-672.
- McGinty, D., Szymusiak, R., & Thomson, D. (1994). Preoptic/anterior hypothalamic warming increases EEG delta frequency activity within non-rapid eye movement sleep. *Brain Research*, *667*, 273-277.
- Means, M. K., Edinger, J. D., Glenn, D. M., & Fins, A. I. (2003). Accuracy of sleep perceptions among insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep Medicine*, *4*, 285-296.
- Moe, K. E. (1999). Reproductive hormones, aging, and sleep. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, *17*, 339-348.
- Moe, K. E. (2004). Hot flashes and sleep in women. *Sleep Medicine Reviews*, *8*, 487-497.

- Mom, C. H., Buijs, C., Willemse, P. H., Mourits, M. J., & de Vries, E. G. (2006). Hot flashes in breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 57, 63-77.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J. P., & Merette, C. (2006). Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Medicine*, 7, 123-130.
- Mourits, M. J., Bockermann, I., de Vries, E. G., van der Zee, A. G., ten Hoor, K. A., van der Graaf, W. T., et al. (2002). Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 86, 1546-1550.
- National Institutes of Health. (2004, January 20). Assessing and improving measures of hot flashes.
- Polo-Kantola, P., Erkkola, R., Irjala, K., Helenius, H., Pullinen, S., & Polo, O. (1999). Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstetrics and Gynecology*, 94, 219-224.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington, DC: National Institutes of Health, Government Printing Office.
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C., & Mendelson, W. (1995). The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep*, 18, 58-70.
- Rosa, R. R., & Bonnet, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, 62, 474-482.

- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *288*, 321-333.
- Sahlin, C., Franklin, K. A., Stenlund, H., & Lindberg, E. (2009a). Sleep in women: Normal values for sleep stages and position and the effect of age, obesity, sleep apnea, smoking, alcohol and hypertension. *Sleep Medicine*, *10*, 1025-1030.
- Sahlin, C., Franklin, K. A., Stenlund, H., & Lindberg, E. (2009b). Sleep in women: Normal values for sleep stages and position and the effect of age, obesity, sleep apnea, smoking, alcohol and hypertension. *Sleep Medicine*, *10*, 1025-1030.
- SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.
- Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupere, V., et al. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *27*, 513-522.
- Savard, J., Simard, S., Blanchet, J., Ivers, H., & Morin, C. M. (2001). Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep*, *24*, 583-589.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, *27*, 5233-5239.
- Savard, M. H., Savard, J., Quesnel, C., & Ivers, H. (2009). The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *Journal of Pain and Symptom Management*, *37*, 687-697.

Savard, M. H., Savard, J., Trudel-Fitzgerald, C., Ivers, H., & Quesnel, C. (submitted).

Changes in hot flashes are associated with concurrent changes in insomnia symptoms among breast cancer patients. *Behavioral Sleep Medicine*.

Scharf, M. B., McDannold, M. D., Stover, R., Zaretsky, N., & Berkowitz, D. V. (1997).

Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: A pilot study. *Clinical Therapeutics*, 19, 304-311.

Schultz, P. N., Klein, M. J., Beck, M. L., Stava, C., & Sellin, R. V. (2005). Breast cancer:

Relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. *Journal of Clinical Nursing*, 14, 204-211.

Sharpley, A. L., Solomon, R. A., & Cowen, P. J. (1988). Evaluation of first night effect

using ambulatory monitoring and automatic sleep stage analysis. *Sleep*, 11, 273-276.

Shaver, J. L., Giblin, E., Lentz, M., & Lee, K. (1988). Sleep patterns and stability in

perimenopausal women. *Sleep*, 11, 556-561.

Shaver, J. L., Giblin, E., & Paulsen, V. (1991). Sleep quality subtypes in midlife women.

American Sleep Disorders Association, 14, 18-23.

Shaver, J. L., & Zenk, S. N. (2000). Sleep disturbance in menopause. *Journal of Women's*

Health and Gender-Based Medicine, 9, 109-118.

Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F. V., 3rd, Hahn, S. R., et

al. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1749-1756.

- Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Greenberg, H., & Lyman, G. (2000). Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management, 19*, 436-445.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). New-York: Allyn & Bacon.
- Thurston, R. C., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., & Sherwood, A. (2006). Association between hot flashes, sleep complaints, and psychological functioning among healthy menopausal women. *International Journal of Behavioral Medicine, 13*, 163-172.
- Van Someren, E. J., Raymann, R. J., Scherder, E. J., Daanen, H. A., & Swaab, D. F. (2002). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: Mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews, 1*, 721-778.
- Werth, E., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: Antero-posterior shifts of spectral power. *Neuroreport, 8*, 123-127.
- Wilkinson, L., & Task Force on Statistical Inference. (1999). Statistical methods in psychology journals: Guidelines and explanations. *American Psychologist, 54*, 594-604.
- Woodward, S., Arfken, C. L., Ditri, D. W., & Freedman, R. R. (1999). Ambient temperature effects on sleep and mood in menopausal women. *Sleep, 22*, S224.
- Woodward, S., & Freedman, R. R. (1994). The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep, 17*, 497-501.

Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., & Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep, 26*, 667-672.

Table 1. Descriptive statistics for hot flashes, polysomnography and spectral power

Variable	Mean	(SD)	Range
Hot Flashes (<i>n</i> = 30)			
Peak conductance (μ mho)	4.6	(4.1)	2.4 – 17.4
Delta conductance (μ mho)	3.0	(1.4)	1.3 – 6.3
Time to peak (seconds)	93.8	(59.6)	13.0 – 282.0
Duration (seconds)	277.5	(54.9)	49.0 – 299.0 ^a
Density (%)	58.2	(11.5)	39.9 – 82.8
Polysomnography (<i>N</i> =56)			
Sleep latency (min.)	21.7	(14.4)	4.3 – 68.0
REM sleep latency (min.)	111.6	(54.2)	34.3 – 246.3
Total wake time (min.)	77.4	(36.4)	21.3 – 211.7
Wake after sleep onset	53.9	(32.8)	6.7 – 151.0
Sleep efficiency (%)	84.2	(7.3)	56.6 – 94.9
Minutes of REM during the first third of the night	12.7	(11.6)	0 – 45.3
Minutes of REM during the second third of the night	31.5	(12.9)	0 – 58.0
Minutes of REM during the last third of the night	42.1	(18.1)	0 – 79.7
Total number of awakenings (>10 sec.)	40.8	(15.9)	12 – 100
Number of awakenings > 1 min.	13.3	(5.2)	4 – 31
Number of awakenings > 3 min.	5.1	(2.7)	1 – 16
Number of awakenings > 5 min.	3.3	(2.1)	0 – 13

Table 1 (continued). *Descriptive statistics for hot flashes, polysomnography and spectral power*

Variable	Mean	(SD)	Range
Polysomnography (N = 56)			
Stage 2 sleep (%)	57.9	(7.7)	34.6 – 74.7
Stage 3-4 sleep (%)	5.9	(5.2)	0 – 24.4
REM sleep (%)	20.7	(5.4)	6.6 – 34.4
Spectral Power (n = 47)			
0.00 - 0.78 Hz (slow)	50.8	(56.3)	13.8 – 381.2
0.78 - 3.13 Hz (delta)	72.4	(58.2)	26.8 – 413.5
3.13 - 7.03 Hz (theta)	25.0	(12.0)	10.4 – 86.6
7.03 - 11.33 Hz (alpha)	11.9	(6.1)	5.1 – 36.3
11.33 - 13.67 Hz (sigma)	3.2	(1.4)	1.2 – 6.7
13.67 - 21.48 Hz (beta-I)	7.9	(4.5)	2.3 – 27.4
21.48 - 30.08 Hz (beta-II)	5.6	(6.2)	1.1 – 34.8

Note. REM = rapid eye movement; ^aThe maximum possible duration is 299 seconds.

Pearson correlations between characteristics of hot flashes and PSG measures

	HF frequency (N = 56)	Characteristics of Hot Flashes (n = 30)				
		Peak conductance	Delta conductance	Time to peak	Duration	Density
	.00	.22	.09	.05	.16	-.13
	-.18	.04	.09	-.07	-.02	-.15
	.18	.24	.07	.42*	.07	.17
	.18	.15	.18	.29	-.02	.15
	-.16	-.23	-.05	-.44**	-.09	-.21
ht	.21	.04	-.08	-.22	-.50**	-.12
ht	-.01	.03	-.14	-.26	-.19	-.30
ht	.08	.24	.21	.15	.10	-.12
	.04	.27	.08	-.06	.28	-.33 ^a
in.	.15	.07	.06	.38*	.08	.23
in.	.03	.16	-.02	.48**	-.02	.29
in.	.05	.21	.09	.34 ^a	-.03	.13
	.04	-.01	.32 ^a	.15	.18	.14
	.00	-.19	-.31	.10	-.11	.22
	.11	.13	-.07	-.16	-.33 ^a	-.29

HF = hot flash; ^a $p < .10$; * $p < .05$; ** $p < .01$

Pearson correlations between characteristics of hot flashes and spectral power

HF frequency (<i>N</i> = 47)	Characteristics of Hot Flashes (<i>n</i> = 23)				
	Peak conductance	Delta conductance	Time to peak	Duration	Density
.28*	.28	.25	.04	-.08	.01
.32*	.17	.26	.05	-.13	.08
-.01	.00	-.01	.01	-.10	.23
-.04	-.07	-.04	.28	.09	.23
.03	-.12	-.04	.11	.23	.12
.03	-.07	-.02	-.07	.30	-.08
-.01	-.21	-.08	.01	.27	-.15

Table 4. Adjusted means, standard errors and results of linear mixed model analyses for each PSG parameter according to each hot flash period.

PSG indices	Baseline	HF onset	HF plateau	<i>p</i>
Wake %	15.5 (3.5) ^a	61.8 (3.6)	60.9 (3.6)	.000
Stage 1 %	10.2 (2.2)	6.8 (2.2)	18.7 (2.2) ^a	.000
Stage 2 %	60.8 (3.6) ^a	25.2 (3.6)	17.4 (3.6)	.000
Stage 3 %	7.3 (1.5)	4.6 (1.5)	1.7 (1.5) ^a	.000
Stage 4 %	0.8 (0.3)	0.6 (0.3)	0.2 (0.3)	.268
REM %	5.8 (1.5) ^a	1.3 (1.5)	1.4 (1.5)	.014
Arousal (pr)	.02 (.00)	.02 (.00)	.02 (.00)	.931
Stage shift (pr)	.09 (.01)	.11 (.01) ^b	.06 (.01) ^b	.021

Note. HF = hot flash; pr = probability; ^a significantly different from the other two periods; ^b significantly different from each other.

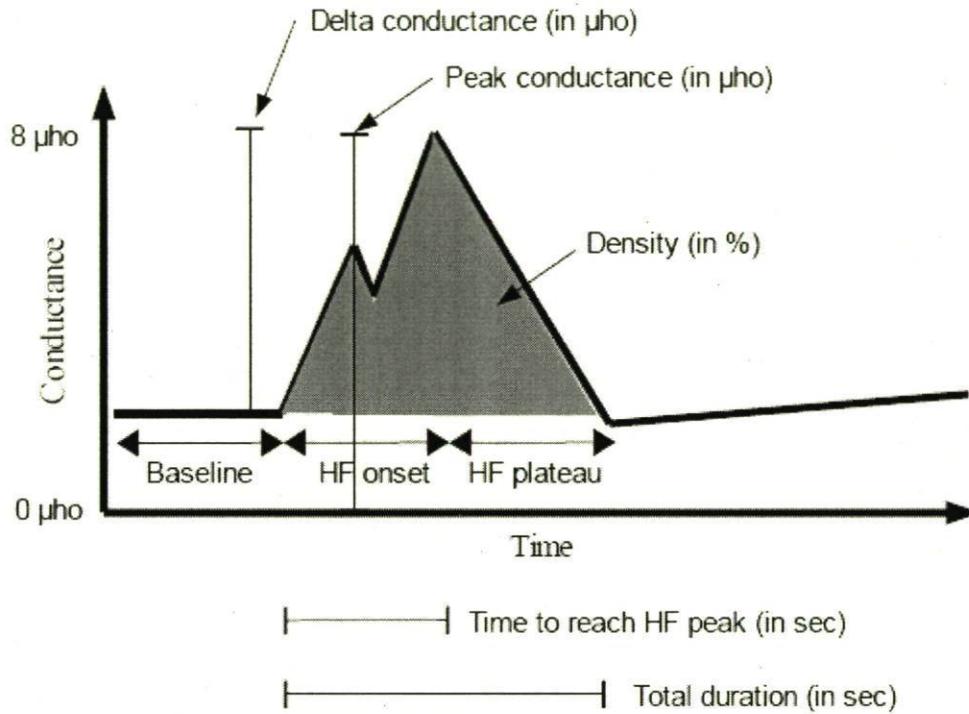


Figure 1. Illustration of HF parameters other than frequency.

Note. HF = hot flash

Source. Ivers, H., Savard, M. H., & Savard, J. (2007). Hot flash detector: A hot flash detection software (Version 1.4). Quebec, Canada: Groupe de recherche en psycho-oncologie, Université Laval.

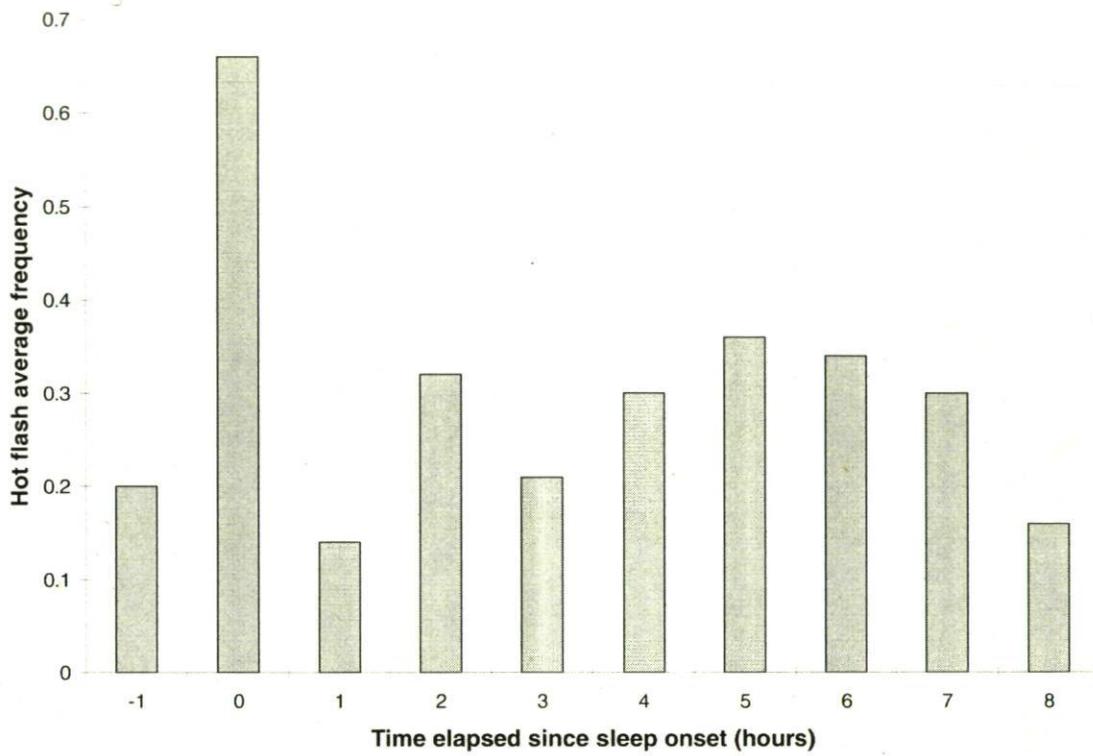
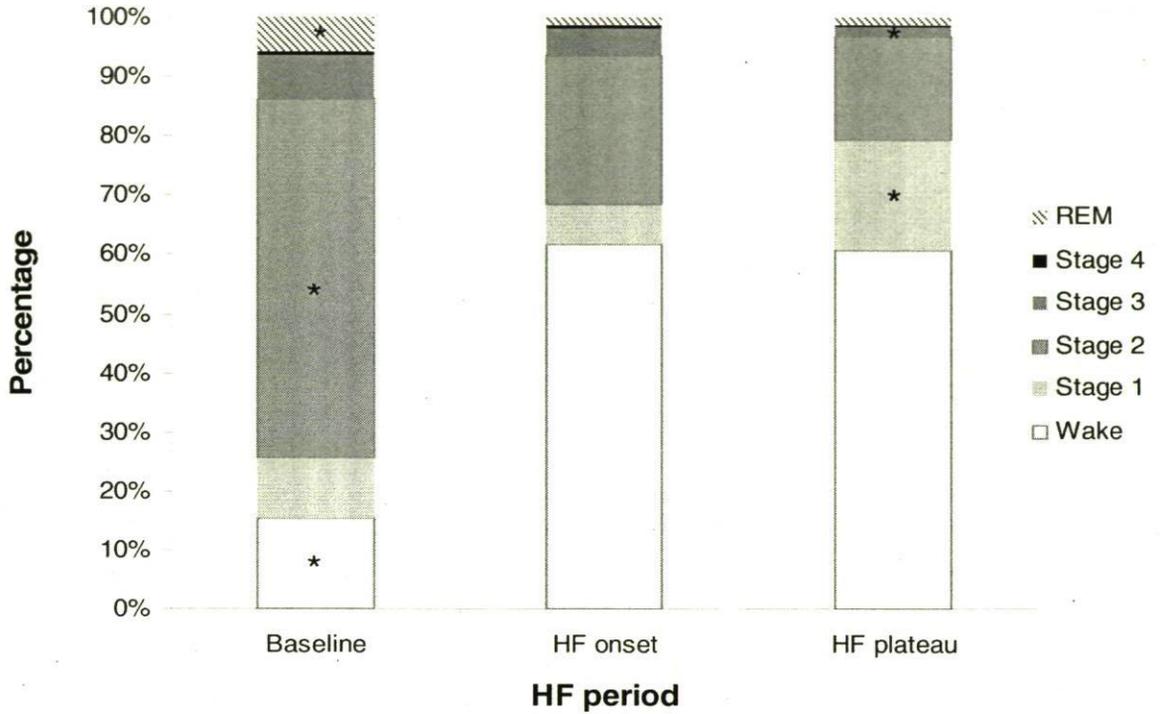


Figure 2. Distribution of hot flashes from sleep onset.



Note. HF = hot flash; REM = rapid eye movement; Baseline = 5 minutes before the HF; HF onset = from the HF onset to its peak; HF plateau = from the HF peak to its end; * = significantly different from the two other periods, $p < .01$

Annexe (Article 3)

Validation du critère d'électroconductance sternale pour la détection des bouffées de
chaleur chez les femmes ayant un cancer du sein

Appendice (Article 3)

Validation of the Sternal Skin Conductance Criteria for Hot Flashes in Breast Cancer

Patients

Validation of the Sternal Skin Conductance Criteria for Hot Flashes in Breast Cancer
Patients

The HF standard criterion for an increase in SSC of 2 μmho within a 30-second period is based on a study conducted with a small sample ($n = 11$) of healthy postmenopausal women having frequent HFs, and assessed in the laboratory (Freedman, 1989). It is therefore likely that results obtained from this study may well not reflect the HF experience of the whole population of breast cancer patients in their natural environment. Data from other research groups support this hypothesis. For instance, it has been found that a lower SSC increase of 1.78 μmho constitutes a better criterion for identifying HFs among prostate cancer patients (Hanisch, Palmer, Donahue, & Coyne, 2007). Similar results have been obtained in healthy women in whom increases ranging from 0.30 to 0.36 μmho were suggested (De Bakker & Everaerd, 1996; Swartzman, Edelberg, & Kemmann, 1990).

Based on this previous literature, we conducted an analysis among a larger sample of women with breast cancer ($n = 54$) participating in a broader study (M. H. Savard, Savard, Caplette-Gingras, Ivers, & Bastien, in preparation) in order to identify the optimal criterion for detecting an HF. Several steps were undertaken to achieve this goal. First, a computerized examination of SSC data sampled at 1 Hz led to the identification of periods ranging from 2 min. *before* to 2 min. *after* the manual detection of HFs with an event marker, for a total duration of 4 minutes for each HF. These time intervals were labelled "HF periods". Then, SSC during each HF period was compared with SSC during the 4-minute period prior to the HF period (labelled "baseline period") and differences in SSC between these baseline and maximal values (i.e., delta conductance) were computed for

each manual detection. Finally, mean and percentiles were calculated from the distribution of delta conductance values (see Figure 3).

Figure 4 illustrates the increase in SSC (“delta conductance”) in relation to the baseline period as observed during the 4 minute periods surrounding the 78 manual detections (“HF period”). Thus, at the moment when the patients reported an HF (corresponding to the 121st second on the chart as indicated by the vertical dotted line), an increase in SSC of nearly 0.2 μmho over the baseline period can be observed in at least 50% of the cases (median). By comparison, at the moment of manual detection an increase in SSC of 0.8 μmho or more can be observed in 25% of the cases (75th percentile), while a reduction (or delta conductance = 0 μmho) is not observable in 75% of the cases (25th percentile). Thus, 25 % of manual detections are associated with a reduction in conductance of nearly 0.2 μmho from the baseline period. Moreover, with the exception of the curve corresponding to the 90th percentile, which continues to show a drastic increase, we can see that the rising curves for SSC stabilize around the 151st second, or approximately 30 seconds after the manual detections were made. One can therefore suppose that the increase in SSC observed at that moment generally corresponds to a maximal increase in the HF, and consequently, to the value which must be taken into consideration when choosing the criterion for defining an HF. Furthermore, if we look closely at the differences in conductance measured 30 seconds after the manual detections, we can observe that the average increase (mean) in SSC is slightly higher than 1.2 μmho .

In comparison, results revealed that only 25% of the 78 manual detections (75th percentile, or p75) reached Freedman’s (1989) criterion of an increase in SSC of at least 2 μmho . Hence, a high proportion of events identified by the participants were not detected

by the standard criterion, thus yielding a low true-positive rate. From a clinical point of view, it appeared to us more relevant that the selected criterion should be able to detect the highest possible number of HFs and limit the number of false-negatives (i.e., a true HF that is not detected). In other words, we decided to favor the sensitivity of the criterion (i.e., its capacity to detect an HF when it is present) over its specificity (i.e., its capacity to detect the absence of HFs).

Hence, we opted for a more liberal criterion, that is to say, an increase in SSC of at least 1.2 μmho within a 30-second period. This criterion corresponds to the average increase in SSC after a manual detection among this sample of women treated for breast cancer, and makes it possible to identify almost 50% of the manual detections as true positive HFs. This increase corresponds to 60% of the increase of 2 μmho corresponding to the actual standard criterion.

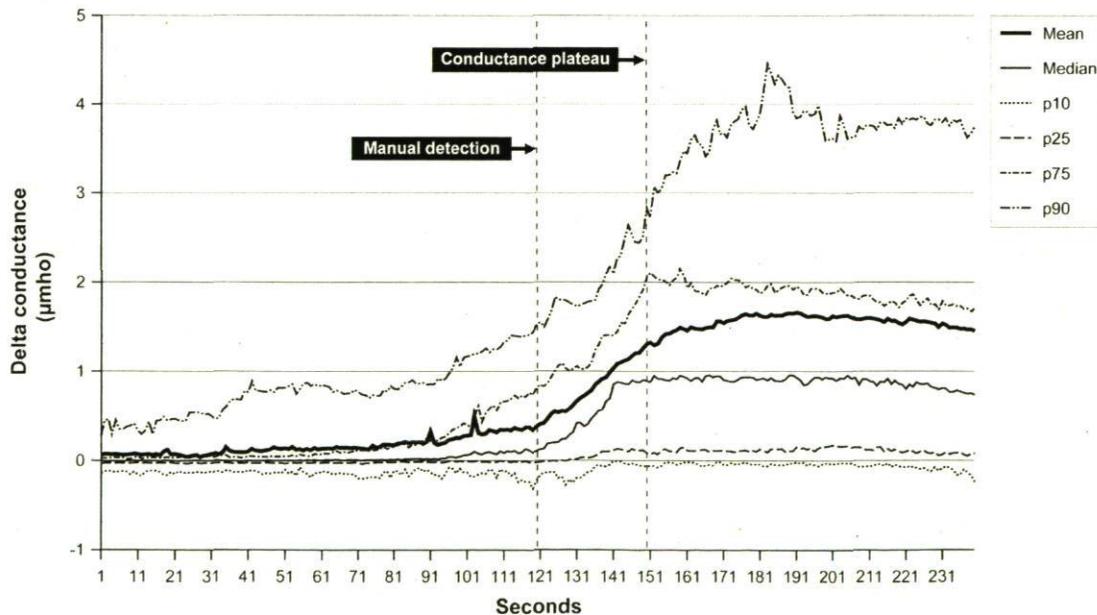


Figure 4. Increase in sternal skin conductance in the nighttime period surrounding a manual HF detection by the participant using the event marker

To further assess the sensitivity and specificity of this new criterion, an ROC analysis was performed. Sensitivity and specificity for various SSC criteria (i.e., maximal increase in conductance during a 30-second period) corresponding to a manual detection of HF were computed. Table 5 presents these values from a sample of possible SSC criteria. Figure 5 shows the ROC curve obtained according to the non-parametric trapezoidal method and illustrates sensitivity as a function of the false-positive rate (i.e., an SSC increase that does not correspond to a manual detection, or 1-specificity) for each SSC criterion (Hanley & McNeil, 1982).

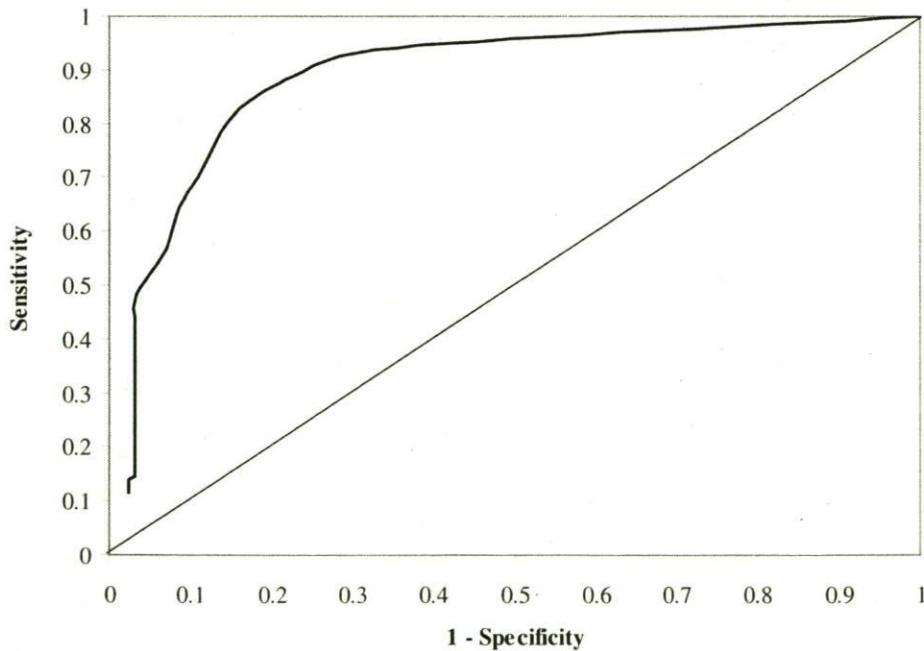


Figure 5. ROC curve for the entire range of SSC criteria: Sensitivity as a function of the proportion of false-positive cases for various criteria.

Table 5

Sensitivity and specificity for detecting an HF as a function of various SSC criteria (delta conductance within a 30-second period).

Delta (μmho)	Sensitivity	Specificity
0.2	.939	.672
0.4	.877	.789
0.6	.808	.852
0.8	.700	.891
1.0	.646	.914
1.2	.569	.930
1.4	.515	.953
1.6	.469	.969
1.8	.408	.969
2.0	.323	.969
2.2	.285	.969
2.4	.254	.969
2.6	.239	.969
2.8	.223	.969
3.0	.215	.969
3.2	.169	.969
3.4	.154	.969
3.6	.146	.969
3.8	.139	.977
4.0	.115	.977

Overall, these data suggest that the optimal threshold for detecting a self-perceived HF would be below the standard criterion of a 2 μmho increase in SSC. Indeed, in our sample of 78 manual detections from 56 patients, this criterion appears to detect only 32% of the manual detections. By comparison, the revised HF criterion of an increase of 1.2

μmho makes it possible to detect 57% of manual detections, while limiting the number of events falsely identified as an HF (false positive rate = 7%). A total of 134 HFs were identified using this new criterion, compared to 84 using the standard criterion.

References (Appendice)

- De Bakker, I. P., & Everaerd, W. (1996). Measurement of menopausal hot flashes: Validation and cross-validation. *Maturitas*, 25, 87-98.
- Freedman, R. R. (1989). Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology*, 26, 573-579.
- Hanisch, L. J., Palmer, S. C., Donahue, A., & Coyne, J. C. (2007). Validation of sternal skin conductance for detection of hot flashes in prostate cancer survivors. *Psychophysiology*, 44, 189-193.
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143, 29-36.
- Savard, M. H., Savard, J., Caplette-Gingras, A., Ivers, H., & Bastien, C. (in preparation). Characteristics of hot flashes and their association with polysomnographic and spectral measures of sleep among breast cancer patients
- Swartzman, L. C., Edelberg, R., & Kemmann, E. (1990). The menopausal hot flush: Symptom reports and concomitant physiological changes. *Journal of Behavioral Medicine*, 13, 15-30.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette thèse poursuivait l'objectif général d'étudier les bouffées de chaleur (BCs) et les difficultés de sommeil dans le contexte de traitements adjuvants pour un cancer du sein. Une première étude empirique a été menée afin de documenter, d'une part, l'occurrence et la sévérité des BCs en fonction des différents traitements adjuvants reçus et de l'influence de certains facteurs de risques sociodémographiques potentiels (article 1), et d'autre part, de vérifier l'association entre les BCs et les difficultés de sommeil telles que rapportées par les patientes (article 2). Cette étude a été réalisée à partir des données provenant d'une étude longitudinale s'intéressant au fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein. L'échantillon était composé de 81 femmes ayant complété des mesures auto-rapportées de BCs et du sommeil pendant et après leurs traitements adjuvants de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, ainsi que lors d'un suivi trois mois. Une seconde étude empirique (article 3) visait à évaluer la relation entre une mesure objective de divers paramètres de BCs nocturnes et une mesure objective de difficultés de sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein. L'étude avait également pour objectif d'explorer la nature des perturbations du sommeil pendant les périodes entourant les BCs. Pour ce faire, un échantillon de 56 femmes homogènes au plan des traitements adjuvants reçus, et présentant à des degrés variés des BCs et des difficultés de sommeil, ont été évaluées à l'aide de mesures d'électroconductance sternale (ECP) et de polysomnographie (PSG) lors d'une nuit d'enregistrement effectué à domicile.

Étude 1

Objectif 1. Évaluer l'effet des traitements adjuvants pour le cancer du sein non métastatique sur la fréquence et la sévérité des BCs auto-rapportées.

Afin de répondre à cet objectif, les BCs rapportées par les 81 patientes de l'échantillon ont été comparées à celles rapportées par un groupe de comparaison de 45 femmes en bonne santé et appariées aux patientes selon l'âge, le niveau de scolarité et le statut ménopausique. Les BCs étaient mesurées à l'aide de la sous-échelle de symptômes vasomoteurs du *Questionnaire de symptômes ménopausiques* (QSM-V; Hilditch et al., 1996) et d'un auto-enregistrement quotidien de BCs (7 jours). Globalement, les participantes traitées pour un cancer du sein rapportaient des BCs plus fréquentes et plus

sévères qu'environ 70 à 99% des participantes en bonne santé et ce, depuis le début des traitements adjuvants jusqu'à trois mois après la fin de ceux-ci. Plus spécifiquement, comparativement au groupe témoin, les BCs étaient plus fréquentes et plus sévères chez 92 à 99% des femmes ayant reçu de la chimiothérapie, et chez 72 à 95% des femmes ayant reçu de la radiothérapie sans chimiothérapie. L'emploi d'une hormonothérapie pour le cancer du sein était associé à une exacerbation supplémentaire de la fréquence et de la sévérité des BCs chez 0 à 41% des patientes, cet effet étant plus marqué chez les femmes ayant reçu de la radiothérapie sans chimiothérapie. Par ailleurs, les femmes traitées par chimiothérapie et hormonothérapie combinées présentaient le degré d'exacerbation des BCs le plus élevé comparativement aux autres protocoles de traitement adjuvant reçus. En fait, ce sous-groupe rapportait des BCs plus fréquentes et plus sévères que 95 à 100% des femmes composant le groupe témoin. Bref, la plupart des femmes traitées pour un cancer du sein rapportaient des BCs plus fréquentes et plus sévères comparativement aux femmes en bonne santé, mais le sous-groupe de patientes traitées par chimiothérapie et hormonothérapie semblait particulièrement susceptible de rapporter une exacerbation des symptômes vasomoteurs.

Dans l'ensemble, ces résultats confirment nos hypothèses et vont dans le même sens que les études antérieures suggérant un rôle de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie dans le développement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ayant un cancer du sein (Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group, 2007; Biglia et al., 2003; Carpenter et al., 1998; Couzi et al., 1995; Gold, Flatt et al., 2006; Love et al., 1991; Nystedt et al., 2003; Yoon et al., 2008). Toutefois, cette étude fournit des preuves plus convaincantes en raison de son devis longitudinal, de l'inclusion d'un groupe de comparaison et de l'utilisation d'une mesure prospective des BCs, moins sujette à un biais de rappel. Ces forces méthodologiques ont également permis d'aller un pas plus loin dans l'établissement d'un lien de cause à effet entre l'administration des traitements oncologiques et l'apparition ou l'exacerbation des BCs. De surcroît, le type d'analyses effectuées (scores Z et percentiles) fournit des données directement interprétables sur le plan clinique, par exemple par les professionnels de la santé ayant à expliquer aux patientes les divers effets secondaires potentiellement attribuables aux traitements adjuvants.

Un autre aspect innovateur de cette étude est le fait d'avoir documenté la sévérité et la perturbation associées aux BCs en plus de la fréquence de celles-ci. En effet, la plupart des travaux antérieurs, notamment ceux s'intéressant à l'effet des traitements pharmacologiques sur le soulagement des BCs, ont tenu compte uniquement de la fréquence des symptômes comme indicateur de changement (Thurston, 2008). Or, dans la présente étude, des différences plus importantes entre les traitements étaient observées sur le plan de la sévérité et de la perturbation liée aux BCs, comparativement à la fréquence des BCs. De plus, la mesure de la fréquence des BCs suggérait un effet plafond dès l'évaluation pré-traitement. En effet, les percentiles observés dans les deux groupes de patientes à ce temps de mesure étaient tels (près de 100%) qu'ils empêchaient de détecter une augmentation éventuelle de la fréquence des BCs lors des autres temps de mesure. Ces données suggèrent que la sévérité ou la perturbation associée aux BCs constituent de meilleurs indicateurs de l'évolution des symptômes vasomoteurs pendant les traitements. Carpenter et Rand (2008) ont d'ailleurs montré, à partir d'un modèle d'équations structurales provenant d'un large échantillon de patientes traitées pour un cancer du sein ($n = 236$), que la fréquence subjective des BCs constituait une mesure beaucoup moins précise (c.-à-d., associée à davantage de variance liée au terme d'erreur) du phénomène comparativement à la perception par les patientes de la sévérité ou de la perturbation associée aux BCs. Il serait par conséquent important de tenir compte de ces caractéristiques des BCs lorsque la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer du sein est documentée, et lorsque les changements thérapeutiques dans les symptômes vasomoteurs sont mesurés.

Il est également intéressant d'observer que les patientes traitées par chimiothérapie rapportaient une perturbation associée aux BCs plus importante que les patientes du groupe radiothérapie, et ce, dès l'évaluation pré-traitement. Ceci s'expliquerait par des différences existant à la base entre ces deux groupes. Comme les femmes ayant reçu de la chimiothérapie étaient plus jeunes et moins souvent ménopausées lors du diagnostic de cancer du sein, celles-ci étaient susceptibles de percevoir les BCs comme étant plus dérangeantes comparativement aux femmes du groupe radiothérapie, chez qui une certaine habitude aux symptômes a pu se produire durant la ménopause. Ainsi, l'étude des

facteurs de risque plus spécifiques à ce sous-groupe de patientes demeure à être approfondie.

Par ailleurs, les résultats de l'objectif 1 montrent également que les BCs étaient davantage présentes dès le pré-traitement chez les deux groupes de patientes comparativement à leur groupe témoin respectif. Outre le fait que 19 patientes du groupe radiothérapie avaient déjà débuté une hormonothérapie pour le cancer lors de ce temps de mesure, d'autres facteurs de risque plus spécifiques à cette population pourraient contribuer à expliquer ce résultat. L'objectif 2 visait à répondre à cette question.

Objectif 2. Évaluer la relation entre certaines caractéristiques sociodémographiques et médicales et le risque de présenter des BCs chez les femmes ayant un cancer du sein.

Les données pré-traitement obtenues au QSM-V et à l'auto-enregistrement des BCs auprès de l'échantillon de femmes traitées pour un cancer du sein ont été employées afin de répondre à ce second objectif. Parmi les cinq variables étudiées (âge, niveau de scolarité, statut ménopausique lors du diagnostic, utilisation passée d'une hormonothérapie de remplacement [HTR] et indice de masse corporelle [IMC]), seuls l'utilisation antérieure d'une HTR et l'IMC se sont avérés significativement associés au degré de perturbation liée aux symptômes vasomoteurs (QSM-V). Plus spécifiquement, le risque de rapporter des symptômes vasomoteurs plus dérangeants au QSM-V était huit fois plus important chez les patientes ayant utilisé une HTR avant le diagnostic de cancer du sein. De même, les patientes ayant un IMC plus bas ont rapporté davantage de symptômes au QSM-V. En fait, pour chaque unité retranchée à l'IMC, le risque augmentait de 37%.

Ainsi, certains facteurs identifiés auprès de la population générale comme étant associés à des BCs plus importantes (c.-à-d., un plus jeune âge au moment de la ménopause et un plus faible niveau d'éducation; Avis et al., 1997; Kuh et al., 1997; Li et al., 2003; Sabia et al., 2008; Schwingl et al., 1994; von Mühlen et al., 1995) ne se sont pas avérés être significativement associés aux BCs dans la présente étude menée auprès de femmes ayant un cancer du sein. Il semble donc qu'au moins un facteur spécifique à cette population contribue dans une plus large mesure à expliquer la variance du modèle prédictif, au détriment de facteurs sociodémographiques. Ce facteur est l'utilisation passée d'HTR et son arrêt brusque lors du diagnostic de cancer. De fait, les patientes de l'échantillon

rapportaient une exacerbation importante des symptômes ménopausiques comparativement au groupe témoin et ce, avant même de recevoir de la chimiothérapie ou de la radiothérapie (objectif 1).

Quant au second facteur de risque identifié, soit un IMC plus bas, il pourrait s'expliquer par le fait que les femmes plus minces ont généralement un niveau plus faible d'œstrogènes périphériques, rendant ainsi leur organisme plus sensible à un déclin de cette hormone féminine (Erlik, Meldrum, & Judd, 1982). Ces résultats contredisent ceux de l'équipe de Carpenter (1998) indiquant que c'est un IMC plus élevé qui constitue un facteur de risque des BCs chez la même population. Cependant, les données de leur étude ont été récoltées après les traitements de chimiothérapie. Or, la chimiothérapie est associée à un gain de poids, de même qu'à une exacerbation des BCs, ce qui pourrait expliquer la relation retrouvée entre un IMC plus élevé et les BCs dans leur étude. Il est important de mentionner que des résultats contradictoires ont également été observés concernant le lien entre l'IMC et les BCs chez les femmes de la population générale (Whiteman et al., 2003). Aussi, des études supplémentaires sur cette question sont requises avant de statuer sur le rôle de l'IMC dans le développement des BCs associées au cancer du sein.

Objectif 3. Évaluer la relation entre les changements observés sur le plan des BCs et ceux survenant sur le plan des difficultés de sommeil tels que rapportés par les patientes pendant et après leurs traitements pour un cancer du sein.

Afin de répondre au dernier objectif de l'Étude 1, les données récoltées au QSM-V, à l'auto-enregistrement des BCs, ainsi qu'à l'*Index de sévérité de l'insomnie* (ISI; Morin, 1993), auprès des 81 participantes de l'échantillon ont été utilisées. Les participantes ayant reçu différentes combinaisons de traitements adjuvants formaient un seul et unique groupe puisqu'il n'y a aucune indication dans la littérature quant à des différences entre les divers traitements adjuvants sur la force de la relation mesurée.

Les analyses descriptives (*Reliable Change Index*) nous ont d'abord permis de constater qu'entre 42 et 76% des participantes rapportaient une amélioration ou une détérioration des symptômes vasomoteurs entre le pré- et le post-traitement, ou entre le post-traitement et le suivi 3 mois, tel qu'indiqué par des différences d'au moins un écart-type par rapport à la moyenne des changements attendus. Les symptômes d'insomnie se

sont avérés plus stables dans le temps; entre 23 et 49% des participantes rapportaient une amélioration ou une exacerbation de leur sommeil entre ces temps de mesure.

Tel qu'attendu, les résultats des analyses de corrélations canoniques ont montré qu'il existe une relation significative entre les changements survenant dans les BCs et ceux survenant dans les symptômes d'insomnie, en particulier entre le post-traitement et le suivi 3 mois. En d'autres mots, lorsqu'un de ces symptômes s'améliorait, l'autre s'améliorait également. Inversement, lorsque l'un de ces symptômes s'aggravait, l'autre se détériorait. Ces résultats sont consistants avec ceux des études transversales antérieures (Bardwell et al., 2008; Carpenter et al., 2002; Couzi et al., 1995; Mourits et al., 2002; Savard et al., 2004; Stein et al., 2000). Toutefois, l'utilisation des scores de changement comme variable (plutôt que le niveau de symptôme à un temps de mesure donné) apporte une contribution supplémentaire à la compréhension du rôle des BCs dans le développement des difficultés de sommeil telles que rapportées chez les femmes ayant un cancer du sein (Davidson et al., 2002; Savard et al., 2009).

Bien qu'ils concordent avec l'idée que les BCs contribuent à exacerber les difficultés de sommeil des femmes traitées pour un cancer du sein, ces résultats ne permettent pas d'exclure l'hypothèse selon laquelle le fait d'avoir davantage de symptômes d'insomnie pourrait mener à percevoir davantage les BCs nocturnes et par conséquent, de les juger plus dérangeantes. En effet, certains travaux ont trouvé que les femmes ayant un sommeil plus perturbé tendent à être davantage dérangées par les BCs, peu importe la fréquence ou la sévérité subjectives de celles-ci, tandis que les femmes ayant un bon sommeil rapportent être moins dérangées par les BCs (Thurston et al., 2008). D'ailleurs, dans la présente étude, c'est la mesure de perturbation associée aux BCs (QSM-V) qui apportait une plus large contribution à la relation entre les BCs et le sommeil et non la fréquence ou la sévérité des BCs. Ceci soulève l'explication alternative que des facteurs psychologiques tels qu'une hypervigilance aux symptômes, de quelque nature qu'ils soient, pourraient expliquer la relation retrouvée entre ces mesures. En somme, les mesures subjectives semblent limitées dans la compréhension du lien physiologique unissant les BCs nocturnes et les difficultés de sommeil.

Forces et limites de l'Étude 1 et avenues de recherches futures

Parmi les principales forces méthodologiques de l'Étude 1, rappelons le devis longitudinal employé, l'inclusion d'un groupe de comparaison (objectif 1), l'utilisation d'une mesure prospective des BCs, l'ajout de mesures de sévérité et de perturbation associées aux BCs en plus de la fréquence de celles-ci, de même que l'utilisation des scores de changements reflétant davantage l'évolution des symptômes dans le temps (objectif 3).

Cependant, malgré le devis longitudinal de l'étude, il n'a pas été possible de distinguer clairement l'effet sur les BCs du retrait de l'HTR lors du diagnostic de cancer du sein de celui des traitements adjuvants systémiques reçus. Dans l'avenir, une évaluation des symptômes ménopausiques dès le retrait de l'HTR permettrait de mieux comprendre les raisons pouvant expliquer l'exacerbation des symptômes observée chez patientes traitées pour un cancer du sein dès le pré-traitement.

Une autre des limites caractérisant l'Étude 1 est l'inclusion de participantes utilisant une médication psychotrope. En effet, bien qu'une seule patiente de l'étude employait une médication dont l'effet sur l'occurrence des BCs est reconnu (c.-à-d., venlafaxine), il est possible que d'autres types de médication psychotrope (ex. : hypnotiques) aient pu exercer une influence sur le bien-être psychologique des participantes ou la qualité de leur sommeil et, conséquemment, sur l'évaluation qu'elles faisaient de leurs symptômes. De plus, il semble y avoir un lien significatif entre l'anxiété et le développement subséquent de symptômes ménopausiques (Freeman et al., 2005; Gold, Colvin et al., 2006). Par conséquent, certains psychotropes contribuant à diminuer le niveau d'anxiété, comme les benzodiazépines, pourraient influencer l'occurrence des BCs. Or, à ce jour, l'effet de ce type de médicaments sur les symptômes ménopausiques n'a pas encore été étudié. Des travaux sur le sujet sont donc nécessaires.

Dans le même ordre d'idées, l'utilisation de produits naturels est courante chez les femmes ayant un cancer du sein, et pourrait également exercer un effet confondant sur la mesure des BCs. Par exemple, le millepertuis a montré une certaine efficacité dans la réduction des symptômes ménopausiques (Al-Akoum et al., 2009). Cette pratique n'a cependant pas été documentée dans la présente étude. L'utilisation de tels produits devra être prise en compte dans les recherches futures, tout comme l'effet potentiel sur les BCs de

facteurs tels que la consommation d'alcool ou l'exercice physique (Dennerstein et al., 2000; Gold et al., 2000; Greendale & Gold, 2005; Li et al., 2003; Schwingl et al., 1994).

Par ailleurs, bien qu'elles permettent d'améliorer la compréhension de l'expérience vécue par les femmes traitées pour un cancer du sein, les mesures subjectives des BCs et du sommeil sont sujettes à certains biais méthodologiques. En outre, ce type de mesure risque d'être influencé par des facteurs individuels tels que la détresse psychologique ou l'hypervigilance aux symptômes. Ceci limite les conclusions pouvant être tirées quant au lien physiologique unissant les traitements adjuvants pour le cancer du sein et les BCs, ou encore entre les BCs et les difficultés de sommeil. Une autre des limites reliées à la mesure utilisée est le fait qu'elle ne permettait pas de distinguer les BCs diurnes des BCs nocturnes.

En somme, des travaux incluant un échantillon plus homogène sur le plan de la médication tout en contrôlant pour les autres habitudes de vie, employant des mesures spécifiques de BCs nocturnes et mesurant l'évolution des symptômes dès le diagnostic de cancer (et le retrait de l'HTR le cas échéant) devront être réalisés afin d'appuyer les résultats de la présente étude. Une telle mesure prospective des symptômes permettra de documenter plus rigoureusement l'évolution des symptômes vasomoteurs en cours de traitement pour le cancer du sein, de même que la séquence d'apparition des BCs et des difficultés de sommeil. Les données issues de ces travaux fourniront un apport essentiel à la compréhension de la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer du sein, un aspect maintenant nécessaire de l'évaluation de l'effet des traitements oncologiques (Bottomley & Therasse, 2002). Finalement, des travaux utilisant des mesures objectives des BCs et du sommeil sont requis afin de documenter le lien entre ces deux phénomènes au plan physiologique. L'Étude 2 a été menée afin de répondre à cet objectif.

Étude 2

Objectif 1. Mesurer la relation entre les caractéristiques des BCs nocturnes mesurées par électroconductance sternale (ECS) et les perturbations du sommeil mesurées par polysomnographie (PSG) chez des femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique.

Afin de répondre à cet objectif, 56 femmes ont porté un appareil ambulatoire enregistrant de façon concomitante l'ECS et la polysomnographie lors d'une nuit à

domicile. Des corrélations ont été calculées entre plusieurs caractéristiques des BCs (c.-à-d., fréquence, conductance [intensité] maximale, différence de conductance, vitesse d'augmentation de la conductance maximale, durée et densité) et plusieurs paramètres du sommeil (ex. : nombre d'éveils nocturnes, durée totale des éveils, pourcentage de chaque stade de sommeil). Les principaux résultats indiquent que les femmes présentant des BCs dont l'intensité maximale était atteinte plus lentement avaient également une moins bonne efficacité du sommeil ainsi que des éveils nocturnes plus nombreux et plus longs. De plus, des BCs de plus longue durée étaient associées à une durée de sommeil REM plus courte pendant le premier tiers de la nuit. Cependant, contrairement à notre hypothèse, la fréquence des BCs n'était pas significativement associée aux perturbations du sommeil à la PSG, ni à une plus grande puissance spectrale dans la fréquence bêta, typiquement associée à une moins bonne qualité du sommeil. Des BCs plus fréquentes étaient plutôt associées à une puissance spectrale accrue dans les bandes de fréquence lente et delta.

Tout comme les résultats de Freedman et Roehrs (2004) obtenus auprès de femmes en bonne santé, nos données sont contradictoires avec celles de plusieurs travaux antérieurs menés auprès de femmes traitées pour un cancer du sein et de la population générale suggérant une relation entre la fréquence des BCs et les indicateurs de perturbation du sommeil à la PSG (Erlık et al., 1981; Freedman & Roehrs, 2006; Gonen et al., 1986; Savard et al., 2004; Woodward & Freedman, 1994). Nos résultats suggèrent que ce seraient d'autres caractéristiques des BCs qui seraient davantage associées aux perturbations du sommeil, la principale étant la vitesse à laquelle les BCs parviennent à leur intensité maximale. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à avoir documenté d'autres caractéristiques des BCs que la fréquence, ce qui a pu se faire grâce au développement d'un nouvel appareil de mesure d'ECS. Il n'est par conséquent pas possible de comparer les résultats obtenus avec ceux de la littérature actuelle. Certaines hypothèses peuvent être émises pour expliquer les résultats obtenus, qui devront cependant être vérifiées dans le cadre de travaux futurs. Ainsi, une plus lente augmentation de l'ECS pourrait être associée à une sensation de chaleur ou de la transpiration plus longues, et pourrait par conséquent être davantage susceptible de perturber le sommeil, comparativement à une augmentation rapide de la conductance. Il serait intéressant de vérifier si les BCs plus lentes à atteindre

leur intensité maximale sont également perçues par les patientes comme étant plus dérangeantes.

Aucune étude n'avait jusqu'à présent vérifié la relation entre les BCs nocturnes et la puissance spectrale de l'électroencéphalographie (EEG) chez les femmes ayant un cancer du sein. En outre, il se peut que les mesures traditionnelles de la PSG ne soient pas suffisamment sensibles aux perturbations causées par des BCs plus fréquentes, et l'analyse spectrale de l'EEG pourrait apporter une contribution supplémentaire à la compréhension de la relation entre ces deux phénomènes. Nos résultats montrent qu'une fréquence plus élevée de BCs est significativement associée à davantage de puissance spectrale dans les bandes de fréquence lente et delta. Les patientes ayant plus de BCs pendant la nuit semblent donc présenter des ondes EEG typiques d'un sommeil plus profond. Ces résultats concordent avec ceux de Woodward et Freedman (1994), ayant trouvé une augmentation de sommeil profond (composé en grande partie d'ondes lentes et delta) durant les nuits où des BCs étaient détectées. De plus, une diminution de sommeil profond a été observée chez les femmes prenant une HTR, comparativement aux non-utilisatrices, ces dernières étant plus susceptibles d'avoir des BCs (Sahlin, 2009; Young, 2003). Il est pour le moment difficile d'interpréter ces données compte tenu de l'état embryonnaire des connaissances sur la puissance spectrale en lien avec les BCs. Une des hypothèses pouvant expliquer ce résultat contre-intuitif serait que des BCs fréquentes pourraient déclencher un mécanisme de préservation du sommeil, caractérisé entre autres par l'apparition d'ondes lentes dans le tracé EEG (Chen & Black, 2005). La puissance spectrale a d'ailleurs été mesurée au niveau du lobe frontal, l'endroit où l'augmentation des ondes lentes en réponse à une privation de sommeil est la plus prononcée (Cajochen, Foy, & Dijk, 1999). Il serait intéressant de vérifier dans l'avenir si d'autres indicateurs d'EEG caractérisant les processus de maintien du sommeil, tels que les fuseaux du sommeil, sont associés à la fréquence des BCs au cours de la nuit.

Par ailleurs, Freedman et Roehrs (2006) ont montré une augmentation significative de la puissance spectrale dans les ondes delta lors des nuits où la température ambiante était la plus élevée. Sans avoir retrouvé de relation significative entre les BCs et la quantité d'ondes delta, ils ont observé que les BCs étaient également plus fréquentes lors de ces nuits plus chaudes. Ceci suggère que l'association entre les BCs et la puissance spectrale de

l'EEG puisse être médiée par les mécanismes de thermorégulation du corps humain. En effet, les BCs semblent être plus fréquentes lorsque la température corporelle (T_c) est plus élevée (Freedman, 1989). Or, une T_c plus élevée lors de l'endormissement et pendant la nuit semble être également significativement associée à une plus grande quantité de sommeil profond (Heller, 2005). Il serait intéressant de documenter dans une même étude le lien entre la T_c , les BCs et la puissance spectrale pendant la nuit. L'influence possible de facteurs plus spécifiques aux patientes ayant un cancer du sein sur la température corporelle, tels que les traitements adjuvants, mériterait également d'être étudiée. Par exemple, Carpenter et ses collègues (2004) ont retrouvé des perturbations significatives dans le rythme circadien de la température corporelle chez les patientes ayant été traitées pour un cancer du sein.

Par ailleurs, il est pertinent de noter qu'une augmentation de sommeil de stade 4, caractérisé par davantage d'ondes lentes et delta, a été retrouvée chez des participants présentant un trouble de personnalité limite et ayant davantage de perturbations du sommeil à la PSG comparativement à un groupe contrôle (Bastien, Guimond, St-Jean, & Lemelin, 2008). Ces participants rapportaient également un sommeil moins récupérateur que le groupe témoin. Les auteurs de l'étude suggéraient que, dépassé une certaine limite, la quantité de sommeil profond soit associée à une impression d'un sommeil de moins bonne qualité, une hypothèse qui demeure toutefois à être vérifiée. Ainsi, selon cette logique, il est possible que l'augmentation de la puissance spectrale dans les ondes lentes et delta retrouvée chez les patientes ayant davantage de BCs reflète plus adéquatement la plainte subjective des patientes quant à leur sommeil que ne le fait la PSG traditionnelle (Moe, 2004). Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse en incluant une mesure subjective des difficultés de sommeil en plus de la puissance spectrale lors de recherches futures portant sur la relation entre les BCs et le sommeil.

Objectif 2. Vérifier, par une micro-analyse du sommeil, quelles périodes entourant les BCs sont associées à davantage de perturbations du sommeil.

Afin de répondre à cet objectif, chaque BC était divisée en trois périodes : (a) le niveau de base (période de 5 minutes précédant le début de la BC); (b) le début (de l'apparition de la BC jusqu'à la conductance maximale); et (c) le plateau (de la conductance

maximale jusqu'à la fin de la BC, correspondant au retour au niveau de base). Un total de 134 BCs a ainsi pu être analysé. Les résultats ont révélé une plus grande proportion d'éveils et moins de sommeil de stade 2 et 3 pendant le début et le plateau des BCs, comparativement au niveau de base. Ces résultats complètent ceux de Savard et ses collègues (2004) qui ont trouvé davantage de perturbations du sommeil durant les périodes de 10 minutes entourant les BCs (+/- 5 minutes entourant le début de la BC) comparativement aux autres périodes du reste de la nuit, et suggèrent que les BCs ont tendance à survenir en même temps que les perturbations du sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein.

Il a longtemps été supposé dans la littérature portant sur la ménopause que les BCs constituaient l'élément déclencheur des éveils lorsque ceux-ci survenaient de façon concomitante (Bower, 2008; Carpenter, 2005). Cette hypothèse concorde avec le rapport anecdotique des patientes qui affirment être éveillées à cause des BCs nocturnes. Cependant, de plus en plus de travaux montrent que les éveils nocturnes ont tendance à survenir plus fréquemment *avant* le début de la BC plutôt qu'*après* (Freedman & Roehrs, 2004, 2006; Gonen et al., 1986; Savard et al., 2004). Ceci laisse supposer que les éveils ne seraient pas directement causés par l'inconfort associé aux BCs. Afin de vérifier cette hypothèse plus spécifiquement, des analyses statistiques plus poussées (chi-carrés) avaient été effectuées dans le cadre de la présente thèse et visaient à documenter lequel des deux phénomènes (BCs ou perturbations du sommeil) a tendance à survenir en premier. Malheureusement, il est apparu difficile de vérifier cette relation temporelle en raison des contraintes méthodologiques de la PSG. En effet, les stades de sommeil sont déterminés par époques de 20 secondes et cet intervalle de temps s'avère trop long pour permettre de tirer des conclusions claires quant à l'ordre d'apparition des BCs et des perturbations du sommeil. De plus, d'un point de vue statistique, il existe dès le départ une plus forte probabilité d'observer plus fréquemment l'apparition d'un éveil avant le début de la BC plutôt qu'après, puisqu'un éveil marqué avant le début de la BC ne peut être marqué de nouveau suivant le début de la BC (préséance temporelle). Il n'est d'ailleurs pas exclu que les résultats des études précédentes suggérant que les éveils tendent à précéder les BCs soient attribuables, du moins partiellement, à cette même limite. Des études de nature

fondamentale sont requises afin de mieux établir la séquence avec laquelle les BCs et les perturbations du sommeil surviennent.

Pour l'instant, le fait que nous ayons observé une cooccurrence temporelle rapprochée entre le début des BCs et l'apparition des perturbations du sommeil semble appuyer l'hypothèse de plus en plus évoquée à l'effet qu'un autre mécanisme que celui de l'effet direct des symptômes des BCs (ex. : chaleur, sueur) serait impliqué dans les perturbations du sommeil observées lors des BCs, tant chez les femmes en bonne santé que chez les patientes ayant un cancer du sein. À ce titre, le dérèglement du système de thermorégulation, situé dans l'hypothalamus, apparaît comme une hypothèse plausible pour expliquer ce mécanisme commun d'activation puisque ce système est impliqué dans la régulation tant des symptômes vasomoteurs que du sommeil (Heller, 2005; Moe, 1999, 2004; Shaver & Zenk, 2000). Des données empiriques suggèrent qu'un tel dérèglement serait provoqué en partie par un niveau élevé de norépinephrine (Freedman, 1998), signe d'une hyperactivité du système nerveux sympathique. Les niveaux faibles d'œstrogènes retrouvés lors de la ménopause semblent être en cause dans cette réponse hormonale au stress exacerbée (Ballinger, 2006; Moe, 1999).

Ainsi, certaines études ont rapporté un lien significatif entre le stress et l'anxiété et l'exacerbation subséquente des symptômes ménopausiques (Freeman et al., 2005; Gold, Colvin et al., 2006). Or, les femmes ayant un cancer du sein, en étant exposées à plusieurs stressors au cours de leur trajectoire de soins, présentent une prédisposition particulière à une telle hyperactivation du système nerveux sympathique. On retrouve d'ailleurs une prévalence élevée de détresse psychologique parmi ces patientes (Noyes, Holt, & Massie, 1998; Portenoy, Thaler, Kornblith, McCarthy Lepore et al., 1994). Par conséquent, il est possible de supposer que la fréquence et la sévérité plus élevées de BCs retrouvée chez les femmes ayant un cancer du sein comparativement aux femmes en bonne santé (Carpenter, Elam et al., 2004; Carpenter et al., 2002; Ganz, 1998; Harris et al., 2002) soient en partie expliquées par une telle hyperactivation du système nerveux sympathique.

Par ailleurs, outre les facteurs d'ordre psychologique, les traitements oncologiques comme la chimiothérapie ou l'hormonothérapie pourraient possiblement exercer un effet direct sur le système nerveux central (SNC) et contribuer ainsi au dérèglement du système

de thermorégulation. En effet, de plus en plus de données tirées de la neuroimagerie révèlent la présence de séquelles au niveau des structures cérébrales associées à certains agents chimiothérapeutiques, telles qu'une atrophie de la matière grise et blanche (Wefel, Witgert, & Meyers, 2008). Il est possible de supposer que des dommages soient retrouvés plus spécifiquement au niveau de certaines structures cérébrales centrales telles que l'hypothalamus, siège de la thermorégulation corporelle, mais des travaux supplémentaires sur cette question sont requis.

En résumé, à partir de l'ensemble des résultats de l'Étude 2, il est possible d'émettre l'hypothèse qu'un processus supérieur d'activation du SNC serait responsable de la cooccurrence des BCs et des perturbations du sommeil. Une fois déclenchées, certaines caractéristiques des BCs, telles qu'une vitesse plus lente d'augmentation de l'ECS, pourraient contribuer à prolonger les éveils. Inversement, des éveils prolongés pourraient déclencher une activation cognitive, émotionnelle ou physiologique, ce qui en retour, pourrait potentialiser les BCs (Hanisch et al., 2008). Par ailleurs, plus les BCs seraient fréquentes, plus certains mécanismes de récupération ou de préservation du sommeil seraient prédominants, tels qu'une augmentation de la puissance spectrale dans les ondes lentes et delta. Ces hypothèses devront faire l'objet d'investigations scientifiques dans le futur afin de mieux comprendre les mécanismes psychophysiologiques liant les BCs aux perturbations du sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein

Une des forces de cette étude est d'avoir réalisé des analyses préliminaires (présentées en annexe de la thèse) visant à documenter le critère optimal à employer pour la détection d'une BC à l'aide de l'ECS. En effet, la plupart des travaux antérieurs menés sur le sujet utilisaient le critère proposé par l'équipe de Freedman (1989), soit une augmentation de l'ECS d'au moins $2 \mu\text{mho}$ à l'intérieur d'une période de 30 secondes. Or, ce critère avait été validé auprès d'un échantillon restreint ($n = 8$) de femmes en bonne santé ayant des BCs fréquentes et mesurées en laboratoire. Ainsi, le manque de représentativité de l'échantillon pourrait avoir mené à déterminer un critère inadéquat. En outre, il est possible que le contexte dans lequel les données ont été récoltées (c.-à-d., en laboratoire) ait pu faire augmenter le niveau de stress des participantes. Or, il a été documenté que le stress est susceptible d'aggraver les BCs (Gannon, Hansel, & Goodwin, 1987; Swartzman, Edelberg, & Kemmann, 1990), augmentant du même coup l'intensité de

l'ECS mesurée lors d'une BC. De plus, certains auteurs ont souligné que les traitements de radiothérapie administrés localement pour le cancer du sein, de par leur effet potentiellement dommageable au niveau des glandes sudoripares, pourraient rendre les critères actuels d'ECS moins valides dans le contexte du cancer du sein (Carpenter, 2005). D'ailleurs, ces mêmes auteurs rapportent un taux de faux-positifs (c.-à-d., une BC détectée par la participante mais non par l'appareil) allant jusqu'à 47% lorsque le critère de 2 μ mho est employé pour identifier les BCs de façon ambulatoire chez les femmes ayant un cancer du sein (Carpenter et al., 2005; Carpenter, Monahan et al., 2004).

De même, les identifications manuelles faites par les participantes de la présente étude étaient caractérisées par une augmentation de l'ECS généralement plus faible que le seuil obtenu par Freedman et ses collègues. Les résultats des analyses de validation effectuées dans la présente étude suggèrent qu'une augmentation de 1.2 μ mho à l'intérieur d'une période de 30 secondes constitue un critère adéquat pour identifier une BC chez la population de femmes traitées pour un cancer du sein¹. À l'aide de ce nouveau critère, 57% des identifications manuelles étaient détectées par l'appareil, comparativement à 32% à l'aide du critère antérieur de 2 μ mho. Ce taux de 57% est encourageant considérant qu'une faible relation est généralement observée entre les mesures objectives et subjectives des BCs survenant la nuit (Carpenter et al., 1999; Savard et al., 2004; Woodward et al., 1999). Il est intéressant de noter que d'autres chercheurs ont proposé un critère plus libéral pour la détection des BCs auprès des hommes atteints d'un cancer de la prostate (1.78 μ mho; Hanisch, Palmer, Donahue, & Coyne, 2007). Des travaux supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier les meilleurs critères de détection à utiliser pour les différentes populations. En outre, il serait pertinent d'effectuer ces travaux à l'aide de mesures diurnes des BCs afin d'augmenter la validité des mesures auto-rapportées. En effet, les mesures subjectives des BCs semblent être plus représentatives des BCs objectivement mesurées lorsque l'évaluation est faite le jour plutôt que la nuit (Carpenter, Monahan et al., 2004).

¹ Ces analyses ont été reproduites sur les données de BCs diurnes récoltées lors de l'expérimentation et ont montré des résultats similaires aux données nocturnes quant à l'augmentation de l'ECS lors d'une détection manuelle. Par conséquent, seules les données nocturnes ont été rapportées.

Forces et limites de l'Étude 2 et avenues de recherches futures

En plus d'avoir effectué la validation du critère de BCs, cette étude est caractérisée par plusieurs forces, notamment l'inclusion de participantes homogènes au plan de la trajectoire de soins, mais présentant une plus grande variabilité que les études précédentes dans le portrait des symptômes vasomoteurs et d'insomnie, par l'utilisation de mesures objectives tant des BCs que du sommeil et par une évaluation effectuée dans l'environnement naturel des participantes. De plus, le développement d'un nouvel outil pour mesurer les BCs, permettant de documenter plusieurs autres caractéristiques en plus de leur fréquence, vient répondre à l'une des recommandations récentes d'un groupe d'experts sur le sujet (National Institutes of Health, 2004).

Néanmoins, la généralisation des résultats de l'étude est limitée par une taille d'échantillon réduite en raison du fait que seulement 30 des 56 participantes (53%) ont présenté au moins une BC nocturne lors de la nuit d'enregistrement. Certaines des corrélations obtenues ($> .30$) auraient peut-être atteint le seuil de signification statistique avec l'échantillon complet. Par ailleurs, il demeure possible que les associations significatives retrouvées entre les variables aient été obtenues par le simple effet du hasard étant donné le nombre élevé de corrélations effectuées. Cependant, suivant les recommandations de l'*American Psychological Association* quant à l'inférence statistique (Wilkinson & Task Force on Statistical Inference, 1999), nous avons choisi de nous fier davantage à la magnitude des corrélations obtenues (de modérées à fortes) plutôt que d'appliquer une correction statistique qui aurait considérablement réduit la puissance statistique des tests effectués. Le fait d'avoir employé une seule nuit d'enregistrement PSG constitue une autre limite de l'étude. Bien que l'effet de première nuit soit atténué avec l'emploi de la PSG ambulatoire, le sommeil des participantes a pu ne pas être représentatif de leur sommeil habituel dû à l'adaptation à la procédure d'enregistrement (Coates et al., 1981; Edinger et al., 1997; Sharpley, Solomon, & Cowen, 1988). Finalement, l'emploi d'un nouveau critère de BCs limite les comparaisons pouvant être faites avec les études antérieures sur le sujet.

Des recherches futures sont donc nécessaires afin de pallier les limites de la présente étude, notamment en augmentant la taille de l'échantillon et en réalisant plusieurs nuits

consécutives d'enregistrement PSG à domicile. De plus, puisque cette étude rapporte des résultats à propos de nombreux aspects encore jamais investigués, telles que les différentes caractéristiques des BCs et leurs relations avec les mesures spectrales du sommeil, des travaux supplémentaires s'avèrent nécessaires pour les répliquer. La validité du critère de 1.2 μ mho devra également être confirmée auprès d'un échantillon plus large de patientes en employant des données diurnes. En effet, bien que la comparaison effectuée dans cette étude entre les données diurnes et nocturnes ait révélé un patron similaire d'augmentation de l'ESC lors des détections manuelles, des travaux antérieurs montrent que la concordance entre les évaluations subjectives et objectives des BCs est meilleure le jour que la nuit (Carpenter et al., 1999; Savard et al., 2004; Woodward et al., 1999). Par ailleurs, il serait intéressant d'explorer plus à fond le mécanisme physiologique sous-tendant l'apparition concomitante des BCs et des perturbations du sommeil afin de mieux comprendre leur interaction, notamment par l'intégration d'une mesure de la T_c au cours de la nuit.

Implications cliniques

En plus de leur contribution au plan scientifique, les résultats de la présente thèse comportent d'importantes implications cliniques. Tout d'abord, les professionnels de la santé disposeront de données facilement interprétables par les patientes à propos de l'effet des traitements adjuvants pour un cancer du sein sur les symptômes vasomoteurs. De plus, l'existence d'une relation significative entre l'exacerbation des BCs et la détérioration du sommeil telles que rapportées par les patientes illustre l'importance de tenir compte des BCs lorsque des interventions sont offertes pour soulager les symptômes d'insomnie. Par exemple, il serait possible de potentialiser l'effet d'une thérapie cognitive-comportementale de l'insomnie en ciblant les BCs directement. En effet, de plus en plus de données empiriques appuient l'efficacité de l'approche cognitive-comportementale visant la réduction des BCs (Hunter et al., 2009; Hunter & Liao, 1996). Parmi les interventions proposées, on retrouve de la psychoéducation à propos des symptômes ménopausiques, l'identification et la modification de certains facteurs précipitants (ex., nourriture épicée, alcool), la relaxation, les stratégies comportementales afin de gérer les BCs en situation sociale et la restructuration cognitive des pensées et croyances dysfonctionnelles liées aux BCs (ex. : je ne pourrai jamais me rendormir après cette BC ! »). Ces stratégies sont compatibles avec la thérapie cognitive-comportementale de l'insomnie et pourraient être

offertes aux patientes percevant que les symptômes vasomoteurs jouent un rôle dans leurs difficultés de sommeil.

De plus, les données tirées de l'Étude 2 permettent essentiellement une meilleure compréhension du lien physiologique existant entre les BCs et les perturbations du sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein, ce qui pourrait contribuer à améliorer le traitement offert aux patientes pour soulager leurs symptômes. Ainsi, s'il s'avère que les BCs et les perturbations du sommeil sont déclenchées par un mécanisme commun d'activation du système nerveux sympathique, tel que le suggèrent les présents résultats et ceux d'autres recherches, alors les interventions pharmacologiques ou non-pharmacologiques des BCs et du sommeil devront cibler plus spécifiquement ce mécanisme commun afin de potentialiser leurs effets. Cette hypothèse est appuyée par des données montrant l'efficacité d'une intervention chirurgicale visant à bloquer le ganglion « stellate » impliqué dans le système nerveux sympathique, dans la réduction concomitante des BCs nocturnes et des difficultés de sommeil (Lipov, 2008). Les interventions cognitives-comportementales des BCs semblent également exercer leur effet thérapeutique via une diminution de l'activité du système nerveux sympathique (Hanisch et al., 2008).

De même, si l'hypothèse d'une implication du système nerveux sympathique dans l'exacerbation des BCs et des perturbations du sommeil s'avère confirmée, alors il serait pertinent de documenter les conséquences des traitements oncologiques comme la chimiothérapie ou l'hormonothérapie pour le cancer du sein sur le SNC. Ceci permettrait de vérifier si l'exacerbation des BCs et des difficultés de sommeil observée chez les patientes est attribuable à l'effet direct de ces traitements sur le système nerveux sympathique. Ces recherches permettraient ultimement d'offrir de meilleurs traitements adjuvants et par conséquent, d'améliorer la qualité de vie des femmes ayant un cancer du sein.

Finalement, une avenue de recherche prometteuse concerne la relation entre les BCs et le fonctionnement cognitif des femmes ménopausées. En effet, il a été proposé que les BCs puissent constituer un mécanisme adaptatif de régulation du glucose dans le SNC, nécessaire à un fonctionnement cognitif adéquat, en réponse au déclin oestrogénique (Dormire, 2009; Ratka, 2005). Des données préliminaires obtenues auprès de femmes

ménopausées (Dormire & Reame, 2003) et dans le contexte de modèles animaux (Katovich & Simpkins, 1990a, 1990b) semblent supporter cette hypothèse.

Conclusion

En somme, les résultats de cette thèse auront permis d'apporter une contribution significative à l'avancement des connaissances concernant les BCs et les difficultés de sommeil chez les femmes ayant un cancer du sein, deux symptômes particulièrement fréquents chez cette population. Il a d'abord été montré que les BCs sont exacerbées par les traitements oncologiques, surtout chez les femmes ayant reçu de la chimiothérapie combinée à l'hormonothérapie pour un cancer du sein, comparativement aux autres protocoles de traitement adjuvant reçus. L'utilisation antérieure d'une HTR de même qu'un IMC plus faible semblent augmenter le risque de présenter des BCs plus dérangeantes suite à un diagnostic de cancer du sein. De plus, l'exacerbation des BCs est associée à une exacerbation concomitante des difficultés de sommeil lorsque rapportées subjectivement, en particulier durant les trois mois suivant la fin des traitements. Par ailleurs, une étude menée à l'aide de mesures objectives a montré que les BCs tendent à survenir en même temps que les perturbations du sommeil. Cependant, certaines caractéristiques des BCs, telles qu'une plus lente montée en intensité, pourraient potentialiser les perturbations du sommeil déjà présentes. Un patron particulier d'ondes cérébrales (ondes lentes et delta), typiques des mécanismes de préservation du sommeil, semble également se mettre en branle lorsque les BCs deviennent plus nombreuses au cours de la nuit. Bien entendu, plusieurs de ces résultats devront être répliqués dans l'avenir, mais ils offrent le potentiel de stimuler la recherche dans ce domaine encore peu exploré.

Bibliographie générale

- Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. (2007). Polychemotherapy for early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer chemotherapy randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, *99*, 506-515.
- Al-Akoum, M., Maunsell, E., Verreault, R., Provencher, L., Otis, H., & Dodin, S. (2009). Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: A randomized pilot trial. *Menopause*, *16*, 307-314.
- Antoine, C., Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., & Rozenberg, S. (2007). Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: A qualitative systematic review. *Climacteric*, *10*, 23-26.
- Avis, N. E. (2008). Breast cancer survivors and hot flashes: The search for nonhormonal treatments. *Journal of Clinical Oncology*, *26*, 5008-5010.
- Avis, N. E., Crawford, S. L., & McKinlay, S. M. (1997). Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Women's Health*, *3*, 103-120.
- Bachmann, G. A. (1999). Vasomotor flushes in menopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *180*, S312-S316.
- Baker, F. C., Maloney, S., & Driver, H. S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *Journal of Psychosomatic Research*, *47*, 335-341.
- Ballinger, S. (2006). Stress as a factor in lowered estrogen levels in the early postmenopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *592*, 95-113.
- Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., et al. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, *17*, 9-18.
- Bastien, C. H., Guimond, S., St-Jean, G., & Lemelin, S. (2008). Signs of insomnia in borderline personality disorder individuals. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *4*, 462-470.
- Bastien, C. H., Ouellet, M.-C., Fortier-Brochu, É., & Morin, C. M. (2005). Primary insomnia. In C. Guilleminault (Ed.), *Clinical neurophysiology of sleep disorders* (pp. 305-315). Edinburgh, New York: Elsevier.

- Biglia, N., Cozzarella, M., Cacciari, F., Ponzone, R., Roagna, R., Maggiorotto, F., et al. (2003). Menopause after breast cancer: A survey on breast cancer survivors. *Maturitas*, 45, 29-38.
- Bordeleau, L., Pritchard, K., Goodwin, P., & Loprinzi, C. (2007). Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: An evidence-based review. *Clinical Therapeutics*, 29, 230-241.
- Borges, S., Desta, Z., Li, L., Skaar, T. C., Ward, B. A., Nguyen, A., et al. (2006). Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80, 61-74.
- Bottomley, A., & Therasse, P. (2002). Quality of life in patients undergoing systemic therapy for advanced breast cancer. *Lancet Oncology*, 3, 620-628.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 768-777.
- Buijs, C., de Vries, E. G., Mourits, M. J., & Willemsse, P. H. (2008). The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer Treatment Reviews*, 34, 640-655.
- Buyse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Cajochen, C., Foy, R., & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2, 65-69.
- Canney, P. A., & Hatton, M. Q. (1994). The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clinical Oncology*, 6, 297-299.
- Carpenter, J. S. (2005). State of the science: Hot flashes and cancer. Part 1: Definition, scope, impact, physiology, and measurement. *Oncology Nursing Forum*, 32, 959-968.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Cordova, M., Cunningham, L., Studts, J., McGrath, P., et al. (1998). Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma:

- Prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*, 82, 1682-1691.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Freedman, R. R., & Munn, R. (1999). Feasibility and psychometrics of an ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause*, 6, 209-215.
- Carpenter, J. S., Azzouz, F., Monahan, P. O., Storniolo, A. M., & Ridner, S. H. (2005). Is sternal skin conductance monitoring a valid measure of hot flash intensity or distress? *Menopause*, 12, 512-519.
- Carpenter, J. S., Elam, J., Ridner, S., Carney, P., Cherry, G., & Cucullu, H. (2004). Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncology Nursing Forum*, 31, 591-598.
- Carpenter, J. S., Gilchrist, J. M., Chen, K., Gautam, S., & Freedman, R. R. (2004). Hot flashes, core body temperature, and metabolic parameters in breast cancer survivors. *Menopause*, 11, 375-381.
- Carpenter, J. S., Johnson, D., Wagner, L., & Andrykowski, M. (2002). Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology Nursing Forum*, 29, E16-25.
- Carpenter, J. S., Monahan, P. O., & Azzouz, F. (2004). Accuracy of subjective hot flush reports compared with continuous sternal skin conductance monitoring. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 104, 1322-1326.
- Carpenter, J. S., & Rand, K. L. (2008). Modeling the hot flash experience in breast cancer survivors. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 15, 469-475.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: An overview. In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4th ed ed., pp. 13-23). Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders.
- Cella, D., & Fallowfield, L. J. (2008). Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 107, 167-180.
- Centre des maladies du sein. (2009). Aperçu du cancer du sein: facteurs de risque. Retrieved 6 mars, 2009, from

<http://www.cliniquemaladiesdusein.ca/index.asp?intContentID=9&intSectionID=3&intContentIDL1=9>

- Chen, W., & Black, J. (2005). Quantitative analysis of the sleep electroencephalogram. In C. Guilleminault (Ed.), *Clinical neurophysiology of sleep disorders* (pp. 103-124). Edinburgh, New York: Elsevier.
- Coates, T. J., George, J. M., Killen, J. D., Marchini, E., Hamilton, S., & Thorensen, C. E. (1981). First night effects in good sleepers and sleep-maintenance insomniacs when recorded at home. *Sleep*, 4, 293-298.
- Cochran, C. J., Gallicchio, L., Miller, S. R., Zacur, H., & Flaws, J. A. (2008). Cigarette smoking, androgen levels, and hot flushes in midlife women. *Obstetrics and Gynecology*, 112, 1037-1044.
- Couzi, R. J., Helzlsouer, K. J., & Fetting, J. H. (1995). Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 13, 2737-2744.
- Crawford, S. L., Avis, N. E., Gold, E., Johnston, J., Kelsey, J., Santoro, N., et al. (2008). Sensitivity and specificity of recalled vasomotor symptoms in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1452-1459.
- Daly, E., Gray, A., Barlow, D., McPherson, K., Roche, M., & Vessey, M. (1993). Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *British Medical Journal*, 307, 836-840.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, 54, 1309-1321.
- Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 96, 351-358.
- Dennerstein, L., Lehert, P., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2007). Modeling women's health during the menopausal transition: A longitudinal analysis. *Menopause*, 14, 53-62.
- DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2008). *Cancer: Principles and practice of oncology* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Dormire, S. L. (2009). The potential role of glucose transport changes in hot flash physiology: A hypothesis. *Biological Research for Nursing, 10*, 241-247.
- Dormire, S. L., & Reame, N. K. (2003). Menopausal hot flash frequency changes in response to experimental manipulation of blood glucose. *Nursing Research, 52*, 338-343.
- Duffy, L. S., Greenberg, D. B., Younger, J., & Ferraro, M. G. (1999). Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients. *Psychosomatics, 40*, 304-308.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, J. R., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (1997). Sleep in the laboratory and sleep at home: Comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep, 20*.
- Elkins, G., Marcus, J., Stearns, V., Perfect, M., Rajab, M. H., Ruud, C., et al. (2008). Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology, 26*, 5022-5026.
- Erlik, Y., Meldrum, D. R., & Judd, H. L. (1982). Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstetrics and Gynecology, 59*, 403-407.
- Erlik, Y., Tataryn, I. V., Meldrum, D. R., Lomax, P., Bajorek, J. G., & Judd, H. L. (1981). Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *Journal of the American Medical Association, 245*, 1741-1744.
- Finck, G., Barton, D. L., Loprinzi, C. L., Quella, S. K., & Sloan, J. A. (1998). Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management, 16*, 327-333.
- Freedman, R. R. (1989). Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology, 26*, 573-579.
- Freedman, R. R. (1998). Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 70*, 332-337.
- Freedman, R. R., Norton, D., Woodward, S., & Cornélissen, G. (1995). Core body temperature and circadian rhythm of hot flushes in menopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 80*, 2354-2358.
- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2004). Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 82*, 138-144.

- Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2006). Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause, 13*, 576-583.
- Freedman, R. R., & Woodward, S. (1996). Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 65*, 1141-1144.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R., Kapoor, S., & Ferdousi, T. (2005). The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause, 12*, 258-266.
- Gallicchio, L., Whiteman, M. K., Tomic, D., Miller, K. P., Langenberg, P., & Flaws, J. A. (2006). Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. *Fertility and Sterility, 85*, 1432-1440.
- Gannon, L., Hansel, S., & Goodwin, J. (1987). Correlates of menopausal hot flashes. *Journal of Behavioral Medicine, 10*, 277-285.
- Ganz, P. A. (1998). Cognitive dysfunction following adjuvant treatment of breast cancer: A new dose-limiting toxic effect? *Journal of the National Cancer Institute, 90*, 182-183.
- Ganz, P. A. (2005). Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21st century. *American Journal of Medicine, 118 Suppl 12B*, 136-141.
- Ganz, P. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Desmond, K. A. (1998). Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results in Cancer Research, 152*, 396-411.
- Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., et al. (2006). Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Public Health, 96*, 1226-1235.
- Gold, E. B., Flatt, S. W., Pierce, J. P., Bardwell, W. A., Hajek, R. A., Newman, V. A., et al. (2006). Dietary factors and vasomotor symptoms in breast cancer survivors: The WHEL Study. *Menopause, 13*, 423-433.
- Gold, E. B., Sternfeld, B., Kelsey, J. L., Brown, C., Mouton, C., Reame, N., et al. (2000). Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *American Journal of Epidemiology, 152*, 463-473.

- Gonen, R., Sharf, M., & Lavie, P. (1986). The association between mid-sleep waking episodes and hot flashes in post-menopausal women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 5, 113-117.
- Greendale, G. A., & Gold, E. B. (2005). Lifestyle factors: Are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *American Journal of Medicine*, 118, 148-154.
- Greendale, G. A., Lee, N. P., & Arriola, E. R. (1999). The menopause. *Lancet*, 353, 571-580.
- Gupta, P., Sturdee, D. W., Palin, S. L., Majumder, K., Fear, R., Marshall, T., et al. (2006). Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: The prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*, 9, 49-58.
- Hachul, H., Bittencourt, L. R., Andersen, M. L., Haidar, M. A., Baracat, E. C., & Tufik, S. (2008). Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 103, 207-212.
- Hanisch, L. J., Hantsoo, L., Freeman, E. W., Sullivan, G. M., & Coyne, J. C. (2008). Hot flashes and panic attacks: A comparison of symptomatology, neurobiology, treatment, and role for cognition. *Psychological Bulletin*, 134, 247-269.
- Hanisch, L. J., Mao, J. J., Gehrman, P. R., Vaughn, D. J., & Coyne, J. C. (2009). Increases in core body temperature precede hot flashes in a prostate cancer patient. *Psycho-Oncology*, 18, 564-567.
- Hanisch, L. J., Palmer, S. C., Donahue, A., & Coyne, J. C. (2007). Validation of sternal skin conductance for detection of hot flashes in prostate cancer survivors. *Psychophysiology*, 44, 189-193.
- Harris, P. F., Remington, P. L., Trentham-Dietz, A., Allen, C. I., & Newcomb, P. A. (2002). Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23, 501-509.
- Heller, H. C. (2005). Temperature, thermoregulation, and sleep In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4th ed ed., pp. 292-304). Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders.

- Hilditch, J. R., Lewis, J., Peter, A., Van Maris, B., Ross, A., Franssen, E., et al. (1996). A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometrics properties. *Maturitas*, 24, 161-175.
- Hollander, L. E., Freeman, E. W., Sammel, M. D., Berlin, J. A., Grisso, J. A., & Battistini, M. (2001). Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*, 98, 391-397.
- Hunter, M. S., Coventry, S., Hamed, H., Fentiman, I., & Grunfeld, E. A. (2009). Evaluation of a group cognitive behavioural intervention for women suffering from menopausal symptoms following breast cancer treatment. *Psycho-oncology*, 18, 560-563.
- Hunter, M. S., & Liao, K. L. M. (1996). An evaluation of a four-session cognitive behavioural intervention for menopausal hot flushes. *British Journal of Health Psychology*, 1, 113-125.
- Jansson, C., Johansson, S., Lindh-Astrand, L., Hoffmann, M., & Hammar, M. (2003). The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas*, 45, 129-135.
- Janz, N. K., Mujahid, M., Chung, L. K., Lantz, P. M., Hawley, S. T., Morrow, M., et al. (2007). Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *Journal of Women's Health*, 16, 1348-1361.
- Jemal, A., Thun, M. J., Ries, L. A., Howe, H. L., Weir, H. K., Center, M. M., et al. (2008). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *Journal of the National Cancer Institute*, 100, 1672-1694.
- Jin, Y., Desta, Z., Stearns, V., Ward, B., Ho, H., Lee, K. H., et al. (2005). CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 30-39.
- Katovich, M. J., & Simpkins, J. W. (1990a). Effect of hyperglycemia on the development of a flush response in an animal model for the menopausal hot flash. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 433-435.
- Katovich, M. J., & Simpkins, J. W. (1990b). Hypoglycemia causes hot flashes in animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 436-437.

- Knobf, M. T. (1998). Natural menopause and ovarian toxicity associated with breast cancer therapy. *Oncology Nursing Forum*, 25, 1519-1530.
- Kravitz, H. M., Ganz, P. A., Bromberger, J., Powell, L. H., Sutton-Tyrrell, K., & Meyer, P. M. (2003). Sleep difficulty in women at midlife: A community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*, 10, 19-28.
- Kravitz, H. M., Zhao, X., Bromberger, J. T., Gold, E. B., Hall, M. H., Matthews, K. A., et al. (2008). Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*, 31, 979-990.
- Kronenberg, F. (1990). Hot Flashes: Epidemiology and physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 52-86.
- Kronenberg, F. (1994). Hot flashes: Phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Experimental Gerontology*, 29, 319-336.
- Kuh, D. L., Wadsworth, M., & Hardy, R. (1997). Women's health in midlife: The influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104, 923-933.
- Ledesert, B., Ringa, V., & Breart, G. (1995). Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas*, 20, 113-120.
- Levine, D. W., Kripke, D. F., Kaplan, R. M., Lewis, M. A., Naughton, M. J., Bowen, D. J., et al. (2003). Reliability and validity of the Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale. *Psychological Assessment*, 15, 137-148.
- Li, C., Samsioe, G., Borgfeldt, C., Lidfeldt, J., Agardh, C. D., & Nerbrand, C. (2003). Menopause-related symptoms: What are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189, 1646-1653.
- Libman, E., Creti, L., Levy, R. D., Brender, W., & Fichten, C. S. (1997). A comparison of reported and recorder sleep in older poor sleepers. *Journal of Clinical Geropsychology*, 3, 199-211.
- Loprinzi, C. L., Barton, D. L., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Dakhil, S. R., Verdirame, J. D., et al. (2008). Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: A 20-year experience. *Menopause*, 15, 655-660.

- Loprinzi, C. L., Zahasky, K. M., Sloan, J. A., Novotny, P. J., & Quella, S. K. (2000). Tamoxifen-induced hot flashes. *Clinical Breast Cancer, 1*, 52-56.
- Love, R. R. (1989). Tamoxifen therapy in primary breast cancer: Biology, efficacy, and side effects. *Journal of Clinical Oncology, 7*, 803-815.
- Love, R. R., Cameron, L., Connell, B. L., & Leventhal, H. (1991). Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine, 151*, 1842-1847.
- McKinlay, S. M., Brambilla, D. J., & Posner, J. G. (1992). The normal menopause transition. *Maturitas, 14*, 103-115.
- Means, M. K., Edinger, J. D., Glenn, D. M., & Fins, A. I. (2003). Accuracy of sleep perceptions among insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep Medicine, 4*, 285-296.
- Moe, K. E. (1999). Reproductive hormones, aging, and sleep. *Seminars in Reproductive Endocrinology, 17*, 339-348.
- Moe, K. E. (2004). Hot flashes and sleep in women. *Sleep Medicine Reviews, 8*, 487-497.
- Morales, L., Neven, P., Timmerman, D., Christiaens, M. R., Vergote, I., Van Limbergen, E., et al. (2004). Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs, 15*, 753-760.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Mourits, M. J., Bockermann, I., de Vries, E. G., van der Zee, A. G., ten Hoor, K. A., van der Graaf, W. T., et al. (2002). Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British Journal of Cancer, 86*, 1546-1550.
- National Cancer Institute. (2009). Breast Cancer (Publication. Retrieved January 27th, 2009: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>
- National Institutes of Health. (2004, January 20). Assessing and improving measures of hot flashes.
- Nedrow, A., Miller, J., Walker, M., Nygren, P., Huffman, L. H., & Nelson, H. D. (2006). Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related

- symptoms: A systematic evidence review. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1453-1465.
- Nelson, H. D. (2008). Menopause. *Lancet*, 371, 760-770.
- Nelson, H. D., Vesco, K. K., Haney, E., Fu, R., Nedrow, A., Miller, J., et al. (2006). Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. *Journal of the American Medical Association*, 295, 2057-2071.
- Noyes, R. J., Holt, C. S., & Massie, M. J. (1998). Anxiety disorders. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 548-563). New York: Oxford University Press.
- Nystedt, M., Berglund, G., Bolund, C., Fornander, T., & Rutqvist, L. E. (2003). Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: A prospective randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 1836-1844.
- Ohayon, M. M. (2006). Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1262-1268.
- Oldenhave, A., Jaszmann, L. J., Haspels, A. A., & Everaerd, W. T. (1993). Impact of climacteric on well-being: A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168, 772-780.
- Owens, J. F., & Matthews, K. A. (1998). Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas*, 30, 41-50.
- Partridge, A. H., Burstein, H. J., & Winer, E. P. (2001). Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 135-142.
- Pien, G. W., Sammel, M. D., Freeman, E. W., Lin, H., & DeBlasis, T. L. (2008). Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep*, 31, 991-999.
- Politi, M. C., Schleinitz, M. D., & Col, N. F. (2008). Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 23, 1507-1513.
- Polo-Kantola, P., Erkkola, R., Helenius, H., Irjala, K., & Polo, O. (1998). When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178, 1002-1009.
- Polo-Kantola, P., Erkkola, R., Irjala, K., Helenius, H., Pullinen, S., & Polo, O. (1999). Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstetrics and Gynecology*, 94, 219-224.

- Polo-Kantola, P., Erkkola, R., Irjala, K., Pullinen, S., Virtanen, I., & Polo, O. (1999). Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: A randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, *71*, 873-880.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer*, *30A*, 1326-1336.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., McCarthy Lepore, J., Friedlander-Klar, H., Coyle, N., et al. (1994). Symptom prevalence, characteristics and distress in cancer population. *Quality of Life Research*, *3*, 183-189.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008). The menopausal transition. *Fertility and Sterility*, *90*, S61-65.
- Ratka, A. (2005). Menopausal hot flashes and development of cognitive impairment. *Annals of the New York Academy of Science*, *1052*, 11-26.
- Regestein, Q. R., Schiff, I., Tulchinsky, D., & Ryan, K. J. (1981). Relationship among estrogen-induced psychophysiological changes in hypogonadal women. *Psychosomatic Medicine*, *43*, 147-155.
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C., & Mendelson, W. (1995). The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep*, *18*, 58-70.
- Rosa, R. R., & Bonnet, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, *62*, 474-482.
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *288*, 321-333.
- Sabia, S., Fournier, A., Mesrine, S., Boutron-Ruault, M. C., & Clavel-Chapelon, F. (2008). Risk factors for onset of menopausal symptoms: Results from a large cohort study. *Maturitas*, *60*, 108-121.

- Sabia, S., Fournier, A., Mesrine, S., M.C., B.-R., & Clavel-Chapelon, F. (2007). Risk of onset of menopausal symptoms in periods surrounding menopause. *Maturitas*, *58*, 340-347.
- Santoro, N. (2008). Symptoms of menopause: Hot flushes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *51*, 539-548.
- Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupere, V., et al. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *27*, 513-522.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, *19*, 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Blanchet, J., Ivers, H., & Morin, C. M. (2001). Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep*, *24*, 583-589.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, *27*, 5233-5239.
- Scharf, M. B., McDannold, M. D., Stover, R., Zaretsky, N., & Berkowitz, D. V. (1997). Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: A pilot study. *Clinical Therapeutics*, *19*, 304-311.
- Schultz, P. N., Klein, M. J., Beck, M. L., Stava, C., & Sellin, R. V. (2005). Breast cancer: Relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. *Journal of Clinical Nursing*, *14*, 204-211.
- Schwingl, P. J., Hulka, B. S., & Harlow, S. D. (1994). Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstetrics and Gynecology*, *84*, 29-34.
- Shanafelt, T. D., Barton, D. L., Adjei, A. A., & Loprinzi, C. L. (2002). Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clinic Proceedings*, *77*, 1207-1218.
- Shapiro, C. L., & Recht, A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* *344*, 1997-2008.

- Sharpley, A. L., Solomon, R. A., & Cowen, P. J. (1988). Evaluation of first night effect using ambulatory monitoring and automatic sleep stage analysis. *Sleep, 11*, 273-276.
- Shaver, J. L. F., Giblin, E., & Paulsen, V. (1991). Sleep quality subtypes in midlife women. *American Sleep Disorders Association, 14*, 18-23.
- Shaver, J. L. F., & Zenk, S. N. (2000). Sleep disturbance in menopause. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine, 9*, 109-118.
- Silverman, R. W., Bajorek, J. G., Lomax, P., & Tatarzyn, I. V. (1981). Monitoring the pathophysiological correlates of post-menopausal hot flashes. *Maturitas, 3*, 39-46.
- Société canadienne du cancer. (1999). Encyclopédie canadienne du cancer. Société canadienne du cancer.
- Société canadienne du cancer. (2009a). Encyclopédie canadienne du cancer. Société canadienne du cancer.
- Société canadienne du cancer. (2009b). *Statistiques canadiennes sur le cancer*. Toronto: Société canadienne du cancer.
- Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Greenberg, H., & Lyman, G. (2000). Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management, 19*, 436-445.
- Stricker, C. T. (2007). Endocrine effects of breast cancer treatment. *Seminars in Oncology Nursing, 23*, 55-70.
- Sturdee, D. W. (2008). The menopausal hot flush: Anything new? *Maturitas, 60*, 42-49.
- Swartzman, L. C., Edelberg, R., & Kemmann, E. (1990). The menopausal hot flush: Symptom reports and concomitant physiological changes. *Journal of Behavioral Medicine, 13*, 15-30.
- Thurston, R. C., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., & Sherwood, A. (2006). Association between hot flashes, sleep complaints, and psychological functioning among healthy menopausal women. *International Journal of Behavioral Medicine, 13*, 163-172.
- Thurston, R. C., Bromberger, J. T., Joffe, H., Avis, N. E., Hess, R., Crandall, C. J., et al. (2008). Beyond frequency: Who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause, 15*, 841-847.

- Tremblay, A., Sheeran, L., & Aranda, S. K. (2008). Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: A systematic review. *Menopause, 15*, 193-202.
- Van Someren, E. J., Raymann, R. J., Scherder, E. J., Daanen, H. A., & Swaab, D. F. (2002). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: Mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews, 1*, 721-778.
- von Mühlen, D. G., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (1995). A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas, 22*, 71-78.
- Walker, E. M., Rodriguez, A. I., Kohn, B., Ball, R. M., Pegg, J., Pocock, J. R., et al. (2010). Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology, 28*, 634-640.
- Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M., & Gandek, B. (2000). *SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide*. Lincoln, RI: Quality-Metric Incorporated.
- Wefel, J. S., Witgert, M. E., & Meyers, C. A. (2008). Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychological Review, 18*, 121-131.
- Whiteman, M. K., Staropoli, C. A., Benedict, J. C., Borgeest, C., & Flaws, J. A. (2003). Risk factors for hot flashes in midlife women. *Journal of Women's Health, 12*, 459-472.
- Wilkinson, L., & Task Force on Statistical Inference. (1999). Statistical methods in psychology journals: Guidelines and explanations. *American Psychologist, 54*, 594-604.
- Woodward, S., Arfken, C. L., Ditri, D. W., & Freedman, R. R. (1999). Ambient temperature effects on sleep and mood in menopausal women. *Sleep, 22*, S224.
- Woodward, S., & Freedman, R. R. (1990). *Increased menopausal hot flashes in slow-wave sleep*. Paper presented at the Conference on multidisciplinary perspectives on menopause, New York, NY
- Woodward, S., & Freedman, R. R. (1994). The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep, 17*, 497-501.

- Yoon, J., Malin, J. L., Tao, M. L., Tisnado, D. M., Adams, J. L., Timmer, M. J., et al. (2008). Symptoms after breast cancer treatment: Are they influenced by patient characteristics? *Breast Cancer Research and Treatment, 108*, 153-165.
- Young-McCaughan, S. (1996). Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nursing, 19*, 308-319.
- Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., & Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep, 26*, 667-672.
- Zaborowska, E., Brynhildsen, J., Damberg, S., Fredriksson, M., Lindh-Astrand, L., Nedstrand, E., et al. (2007). Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric, 10*, 38-45.
- Zapantis, G., & Santoro, N. (2003). The menopausal transition: Characteristics and management. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism, 17*, 33-52.
- Zhang, Q., Li, F., Yu, Y., Yu, X., Sheng, Q., & Zhang, X. (2009). Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas, 63*, 94-98.

ANNEXES

Annexe A

Formulaires de consentement (Étude 1)

- Formulaire de consentement pour les participantes ayant un cancer du sein
- Formulaire de consentement pour les participantes du groupe témoin



Feuille d'information

Titre de l'étude : FONCTIONNEMENT COGNITIF DES FEMMES ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN LOCALISÉ

Projet subventionné : Fondation du cancer du sein de Montréal

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheur(e)s : Lucie Godbout, Ph.D., Jean Robert, M.D., & Catherine Quesnel, M.Ps.

Numéro de l'étude : DR-002-1001

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

Cette étude vise principalement à comparer le fonctionnement cognitif des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé traitées par radiothérapie seule à celles traitées par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. Certaines des femmes traitées pour un cancer du sein se plaignent de difficultés d'attention, de problèmes de concentration et/ou de mémoire suite aux traitements reçus. Toutefois, aucune étude n'a encore évalué rigoureusement l'effet des traitements oncologiques sur le fonctionnement cognitif des femmes traitées pour un cancer du sein localisé.

Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, psychologue, professeure adjointe à l'École de psychologie de l'Université Laval et chercheure en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec.

SÉLECTION DES PARTICIPANTES :

Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous avez récemment reçu un diagnostic de cancer du sein localisé (stade 0, I ou II) et que vous recevrez au cours des prochaines semaines un traitement de radiothérapie seule ou une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. Environ 80 femmes comme vous seront recrutées pour participer à cette étude. Avant d'être acceptée dans l'étude, vous serez rencontrée par Mme Catherine Quesnel, psychologue et coordonnatrice de l'étude, ou par son assistant(e), afin que vous soyez présentées les informations relatives à votre participation à l'étude. Par la suite, Mme Quesnel vous contactera par téléphone afin de prendre rendez-vous avec vous pour une première évaluation neuropsychologique qui aura lieu au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia du CHA ou au Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec, selon votre convenance.

ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE :

L'évaluation neuropsychologique vise principalement à évaluer diverses fonctions cognitives telles que l'attention, la concentration, la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et le langage. Elle est effectuée par Mme Catherine Quesnel, M.Ps., ou un(e) autre psychologue spécialisé(e) en neuropsychologie, à l'aide de tests reconnus scientifiquement. L'évaluation dure habituellement entre 60 et 75 minutes. Lors de cette évaluation, vous aurez, par exemple, à retenir des informations, à solutionner des problèmes, à fournir des définitions, à reproduire des figures et à manipuler des objets et ce, souvent dans un temps limité.

Initiales _____

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE ET VOTRE IMPLICATION :

Votre participation à cette étude impliquera de trois à quatre visites au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia ou au Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec pour une évaluation neuropsychologique (durée de 60 à 75 minutes). L'horaire de vos visites se répartira de la façon suivante :

a) La première visite aura lieu une à deux semaines après votre acceptation à participer à l'étude; b) la seconde visite aura lieu la semaine avant le début de votre radiothérapie; c) la troisième visite aura lieu la semaine suivant la fin de votre radiothérapie; et d) la quatrième visite aura lieu trois mois après la fin de votre radiothérapie. Lors de chacune de ces visites, une évaluation neuropsychologique sera effectuée. De plus, un ensemble de questionnaires portant sur votre qualité de vie vous sera remis. Vous devrez le compléter à la maison (durée de 15 à 30 minutes) et nous le retourner par la poste au cours de la semaine suivante dans une enveloppe pré-adressée et pré-affranchie qui vous aura été remise. Enfin, une prise de sang (environ 10 ml) sera effectuée pour mesurer votre taux d'estrogènes lors de votre première visite afin de vérifier votre statut ménopausique. Une prise de sang pourra être effectuée de nouveau au moment des autres visites seulement chez les femmes n'étant pas ménopausées à l'évaluation initiale sur la base des taux d'oestrogènes.

Tableau résumé des procédures d'évaluation

	Suite à votre acceptation dans l'étude	Avant votre radiothérapie	Après votre radiothérapie	Trois mois après la fin de votre radiothérapie
Évaluation neuropsychologique (60 à 90 minutes)	X	X	X	X
Prise de sang (10 ml)	X	(à déterminer)	(à déterminer)	(à déterminer)
Questionnaire à compléter à la maison (15 à 30 minutes)	X	X	X	X

DOSSIER MÉDICAL :

Si vous acceptez, nous consulterons votre dossier médical afin d'obtenir des informations concernant, par exemple, le stade de votre cancer du sein et les types de traitement reçus.

EFFETS SECONDAIRES :

Votre participation à l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous. Néanmoins, le fait de devoir se déplacer, de répondre à plusieurs questionnaires ou de subir une évaluation neuropsychologique peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Les prélèvements sanguins, quant à eux, peuvent entraîner des ecchymoses (« bleus »), un inconfort et/ou une irritation locale au site de la ponction. Il existe aussi un risque minime d'infection au site de la ponction.

COÛTS ET AVANTAGES :

Il n'y a aucun coût associé à votre participation à l'étude. Une compensation monétaire vous sera offerte pour rembourser vos frais de déplacement et compenser pour le temps que vous accorderez à cette étude. Ainsi, vous recevrez 25\$ par évaluation complétée pour un total de 75\$ à 100\$ selon le nombre d'évaluations effectuées d'ici la fin de l'étude. Enfin, en participant à cette étude, vous nous permettrez également d'améliorer les programmes d'aide offerts aux femmes atteintes d'un cancer du sein.

Initiales _____

DROIT DE RETRAIT :

Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si, pour une raison ou une autre, vous désirez vous retirer de l'étude, vous pourrez le faire en toute liberté et sans préjudice. Votre participation à cette étude ne changera en rien les soins médicaux que vous recevez au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia. Votre suivi médical ne sera pas influencé par le fait que vous complétez une évaluation neuropsychologique. En aucune façon votre décision de participer ou non à cette étude ne vous fait perdre vos droits, ni ne libère la chercheuse et le Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia de l'Hôpital du St-Sacrement de leurs responsabilités légales et professionnelles.

CONFIDENTIALITÉ :

Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière à conserver votre anonymat et à assurer la confidentialité des renseignements fournis :

- a) Votre nom sera remplacé par un code dans les divers documents complétés et il n'apparaîtra pas sur les rapports de recherche. Les publications rapportant les résultats de cette étude ne comprendront jamais votre nom, ni d'informations démographiques permettant que l'on vous reconnaisse;
- b) Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et ce formulaire de consentement sera conservé à part, de manière à ce qu'on ne puisse associer votre nom aux données de recherche;
- c) Seuls la chercheuse principale et ses assistant(e)s de recherche auront accès à ces informations et les données pouvant vous identifier seront détruites à la fin de la présente recherche. Le comité d'éthique de la recherche pourrait également avoir accès aux données afin de s'assurer du bon déroulement de l'étude.
- d) À la toute fin de l'étude, une réunion générale facultative aura lieu pour vous présenter les résultats de la présente étude.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES :

Toute question concernant l'étude pourra être adressée à la coordonnatrice de la recherche, Catherine Quesnel, psychologue, au numéro (418) 525-4444 poste 15283, ou à la chercheuse principale, Josée Savard, Ph.D., psychologue, au numéro (418) 525-4444 poste 15278. Aussi, toute question concernant vos droits en tant que participante de recherche peut être adressée au Comité d'éthique de la recherche au numéro (418) 682-7838.

Déclaration de la chercheuse ou de son (sa) représentant(e): J'ai fourni à la participante des explications sur la nature, les exigences, les avantages et les inconvénients de cette étude et j'ai demandé sa participation. À mon avis, la participante n'a pas de troubles médicaux ou d'obstacles de langue susceptibles de nuire à sa compréhension et elle est donc en mesure de consentir à participer à cette étude.

Chercheuse ou son (sa) représentant(e)

Signature

Date

Initiales _____

Formulaire de consentement

Titre de l'étude : FONCTIONNEMENT COGNITIF DES FEMMES ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN LOCALISÉ

Projet subventionné : Fondation du cancer du sein de Montréal

Numéro de l'étude : DR-002-1001

Je, soussignée _____, accepte librement de participer à la recherche portant sur le fonctionnement cognitif des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé.

1. On m'a expliqué, en français, une langue que je comprends et parle couramment, la nature, les buts et les procédures de ce projet de recherche.
2. On m'a informée qu'il y avait des risques et des avantages associés à ma participation.
3. Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
4. Je comprends que les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.
5. J'ai en ma possession un exemplaire du feuillet d'information et du formulaire de consentement que j'ai lu préalablement.
6. J'ai pu poser toutes les questions voulues concernant ce protocole et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes.
7. Je comprends que ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheurs, ni l'Hôpital du Saint-Sacrement de leurs obligations professionnelles et légales envers moi.
8. J'accepte que les chercheurs de cette étude consultent mon dossier médical: Initiales _____

_____	_____	_____
Nom de la participante	Signature de la participante	Date
_____	_____	_____
Nom du témoin	Signature du témoin	Date
_____	_____	_____
Nom de la chercheure	Signature de la chercheure	Date



CENTRE DE RECHERCHE
Pavillon L'Hôtel-Dieu
Centre hospitalier universitaire de Québec

CHU Centre hospitalier
affilié universitaire
de Québec

Feuillelet d'information

Titre de l'étude : FONCTIONNEMENT COGNITIF DES FEMMES NON-ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN LOCALISÉ

Projet subventionné : Fondation du cancer du sein de Montréal

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheur(e)s : Lucie Godbout, Ph.D., Jean Robert, M.D., & Catherine Quesnel, M.Ps.

Numéro de l'étude : DR-002-1001 // 5.2.03.06

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

Cette étude vise principalement à évaluer le fonctionnement cognitif de femmes atteintes d'un cancer du sein localisé traitées par radiothérapie seule ou par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. Certaines des femmes traitées pour un cancer du sein se plaignent de difficultés d'attention, de problèmes de concentration et/ou de mémoire suite aux traitements reçus. Toutefois, aucune étude n'a encore évalué rigoureusement l'effet des traitements oncologiques sur le fonctionnement cognitif des femmes traitées pour un cancer du sein localisé. L'évaluation des capacités cognitives de ces femmes sera comparée à celle de femmes sans histoire de cancer du sein afin de vérifier la contribution des facteurs liés à la maladie aux difficultés cognitives rapportées par les femmes traitées pour un cancer du sein.

Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, psychologue, professeure adjointe à l'École de psychologie de l'Université Laval et chercheure en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec.

SÉLECTION DES PARTICIPANTES :

Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous n'avez jamais reçu de diagnostic de cancer du sein. Environ 40 femmes comme vous seront recrutées pour participer à cette étude. Avant d'être acceptée dans l'étude, vous serez contactée par Mme Catherine Quesnel, psychologue et coordonnatrice de l'étude, ou par son assistant(e), afin de vous présenter les informations relatives à votre participation à l'étude et de s'assurer de votre éligibilité. Si vous êtes jugée éligible pour participer à l'étude, Mme Quesnel ou son assistant(e) prendra rendez-vous avec vous pour une évaluation neuropsychologique et une ponction veineuse qui auront lieu au Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec.

ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE :

L'évaluation neuropsychologique vise principalement à évaluer diverses fonctions cognitives telles que l'attention, la concentration, la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et le langage. Elle est effectuée par Mme Catherine Quesnel, M.Ps., ou un(e) autre psychologue spécialisé(e) en neuropsychologie, à l'aide de tests reconnus scientifiquement. L'évaluation dure habituellement 90 minutes. Lors de cette évaluation, vous aurez, par exemple, à retenir des informations, à solutionner des problèmes, à fournir des définitions, à reproduire des figures et à manipuler des objets et ce, souvent dans un temps limité.

Initiales _____

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE ET VOTRE IMPLICATION :

Votre participation à cette étude impliquera une seule visite au Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec pour une évaluation neuropsychologique (durée de 75 à 90 minutes). Lors de cette visite, une évaluation neuropsychologique sera effectuée. De plus, un ensemble de questionnaires portant sur votre qualité de vie vous sera remis. Vous devrez le compléter à la maison (durée de 20 à 30 minutes) et nous le retourner par la poste au cours de la semaine suivante dans une enveloppe pré-adressée et pré-affranchie qui vous aura été remise. Enfin, une prise de sang (environ 10 ml) sera effectuée pour mesurer votre taux d'estrogènes afin de vérifier votre statut ménopausique. Toutefois, pour les femmes ayant toujours des menstruations, la prise de sang devra être effectuée entre le deuxième et le cinquième jour des menstruations. Il est donc possible que vous deviez faire une visite supplémentaire au Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec uniquement pour un prélèvement sanguin.

EFFETS SECONDAIRES :

Votre participation à l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous. Néanmoins, le fait de devoir se déplacer, de répondre à plusieurs questionnaires ou de subir une évaluation neuropsychologique peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Les prélèvements sanguins, quant à eux, peuvent entraîner des ecchymoses (« bleus »), un inconfort et/ou une irritation locale au site de la ponction. Il existe aussi un risque minime d'infection au site de la ponction.

COÛTS ET AVANTAGES :

Il n'y a aucun coût associé à votre participation à l'étude. Une compensation monétaire de 25\$ vous sera offerte pour rembourser vos frais de déplacement et compenser pour le temps que vous accorderez à cette étude. Enfin, en participant à cette étude, vous nous permettrez également d'améliorer les programmes d'aide offerts aux femmes atteintes d'un cancer du sein.

DROIT DE RETRAIT :

Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si, pour une raison ou une autre, vous désirez vous retirer de l'étude, vous pourrez le faire en toute liberté et sans préjudice. En aucune façon votre décision de participer ou non à cette étude ne vous fait perdre vos droits, ni ne libère la chercheuse et le Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec de leurs responsabilités légales et professionnelles.

CONFIDENTIALITÉ :

Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière à conserver votre anonymat et à assurer la confidentialité des renseignements fournis :

- a) Votre nom sera remplacé par un code dans les divers documents complétés et il n'apparaîtra pas sur les rapports de recherche. Les publications rapportant les résultats de cette étude ne comprendront jamais votre nom, ni d'informations démographiques permettant que l'on vous reconnaisse;
- b) Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et ce formulaire de consentement sera conservé à part, de manière à ce qu'on ne puisse associer votre nom aux données de recherche;

Initiales _____

- c) Seuls la chercheure principale et ses assistant(e)s de recherche auront accès à ces informations et les données pouvant vous identifier seront détruites à la fin de la présente recherche. Le comité d'éthique de la recherche pourrait également avoir accès aux données afin de s'assurer du bon déroulement de l'étude.
- d) À la toute fin de l'étude, une réunion générale facultative aura lieu pour vous présenter les résultats de la présente étude.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES :

Toute question concernant l'étude pourra être adressée à la coordonnatrice de la recherche, Catherine Quesnel, psychologue, au numéro (418) 525-4444 poste 5283, ou à la chercheure principale, Josée Savard, Ph.D., psychologue, au numéro (418) 525-4444 poste 5278. Aussi, toute question concernant vos droits en tant que participant(e) de recherche pourra être adressée au directeur des services professionnels du CHUQ au (418) 691-5521 ou au Comité d'éthique de la recherche du CHA au numéro (418) 682-7838.

Déclaration de la chercheure ou de son (sa) représentant(e): J'ai fourni à la participante des explications sur la nature, les exigences, les avantages et les inconvénients de cette étude et j'ai demandé sa participation. À mon avis, la participante n'a pas de troubles médicaux ou d'obstacles de langue susceptibles de nuire à sa compréhension et elle est donc en mesure de consentir à participer à cette étude.

Chercheure ou son (sa) représentant(e)

Signature

Date

Initiales _____



CENTRE DE RECHERCHE
Pavillon L'Hôtel-Dieu
Centre hospitalier universitaire de Québec



Centre hospitalier
affilié universitaire
de Québec

18/10/09

4/4

Formulaire de consentement

Titre de l'étude : FONCTIONNEMENT COGNITIF DES FEMMES NON-ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN LOCALISE
Projet subventionné : Fondation du cancer du sein de Montréal
Numéro de l'étude : DR-002-1001 // 5.2.03.06

Je, soussignée _____, accepte librement de participer à la recherche portant sur le fonctionnement cognitif des femmes atteintes d'un cancer du sein localisé.

1. On m'a expliqué, en français, une langue que je comprends et parle couramment, la nature, les buts et les procédures de ce projet de recherche.
2. On m'a informée qu'il y avait des risques et des avantages associés à ma participation.
3. Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
4. Je comprends que les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.
5. J'ai en ma possession un exemplaire du feuillet d'information et du formulaire de consentement que j'ai lu préalablement.
6. J'ai pu poser toutes les questions voulues concernant ce protocole et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes.
7. Je comprends que ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheurs, ni le Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec de leurs obligations professionnelles et légales envers moi.

_____	_____	_____
Nom de la participante	Signature de la participante	Date
_____	_____	_____
Nom du témoin	Signature du témoin	Date
_____	_____	_____
Nom de la chercheure	Signature de la chercheure	Date

Annexe B

Questionnaires d'auto-évaluation (Étude 1)

- Questionnaire d'informations sociodémographiques et médicales
- Auto-enregistrement des bouffées de chaleur
- Questionnaire de symptômes ménopausiques
- Index de sévérité de l'insomnie

- c) Si NON, depuis quand vos menstruations sont-elles irrégulières? _____
- d) Dernièrement, combien de jours ont séparé vos menstruations? _____ jours
- e) Quand avez-vous eu vos dernières menstruations? Au cours des deux dernières semaines
 Il y a plus de deux semaines
 J'ai présentement mes menstruations
- f) Avez-vous subi une hystérectomie (ablation de l'utérus)? OUI NON
 Date : ____ / ____ / ____
 jour mois année
- g) Avez-vous subi une chirurgie impliquant l'ablation des ovaires? OUI NON
 Date : ____ / ____ / ____
 jour mois année
8. Avez-vous déjà utilisé une hormonothérapie de remplacement? OUI NON
 Si OUI, durant quelle période?
 De : ____ / ____ / ____ à : ____ / ____ / ____
 jour mois année jour mois année
9. Souffrez-vous d'une autre maladie que le cancer du sein? OUI NON
 Si OUI, laquelle? _____
10. Utilisez-vous des médicaments pour cette maladie? OUI NON
 Si OUI, lesquels? _____
11. Voyez-vous présentement un(e) professionnel(le) pour des difficultés psychologiques (p.ex., psychologue, psychiatre, conseiller, travailleur social)? OUI NON
 Si OUI, pour quel type de difficultés? _____
12. Utilisez-vous une médication pour des difficultés psychologiques (p.ex., somnifères, antidépresseurs, anxiolytiques)? OUI NON
 Si OUI, laquelle et à quel dosage? _____

: _____ T : _____

AUTO-ENREGISTREMENT DES BOUFFÉES DE CHALEUR

Il vous plaît indiquer le nombre de bouffées de chaleur que vous ressentez chaque jour pour chaque niveau d'intensité en incluant la nuit. Une période de 24 heures, par exemple, de 7h00 le matin à 7h00 le matin suivant. Les descriptions de niveau d'intensité sont fournies à titre indicatif. Les exemples peuvent vous aider à catégoriser l'intensité de vos bouffées de chaleur.

BOUFFÉES DE CHALEUR	<u> </u> / <u> </u> jour mois						
de 5 minutes physiques : chaleur, inconfort, visage rougi							
à 15 minutes physiques : chaleur à la tête, au cou, aux oreilles ou au corps s musculaires, peau moite, sueur légère, bouche sèche motionnels : irritabilité, agitation, baisse d'énergie, fatigue, accablement, embarras nts requis : besoin de retirer une couche de vêtements, de vêtements plus légers, de boire de l'eau, d'ouvrir une fenêtre, ventilateur							
à 20 minutes physiques : chaleur intense, faiblesse, maux de tête, sueur abondante, lourdeur à la poitrine motionnels : embarras, anxiété, sensation similaire à la							
nts requis : besoin d'interrompre l'activité en cours, de vêtements, d'ouvrir les fenêtres, de conserver la maison à une température plus froide, usage fréquent de ventilateurs, éveils nocturnes et vertiges							
à 45 minutes physiques : sensation de bouillir, sueur abondante, difficile, faiblesse, vertige, crampes aux jambes, malaises motionnels : détresse, besoin urgent de se retirer, difficulté à							
nts requis : éveils nocturnes fréquents avec besoin de vêtements ou de changer de tenue de nuit, besoin de prendre une douche ou d'appliquer de la glace sur la peau							
TOTAL DE BOUFFÉES DE CHALEUR							

Questionnaire de symptômes ménopausiques – sous-échelle de symptômes vasomoteurs

(MENQOL-V)

Pour chacune des questions suivantes, veuillez indiquer si vous avez eu ce problème au cours du dernier mois. Plus le problème est sévère, plus le chiffre est grand. Répondez selon l'échelle suivante en encerclant le chiffre correspondant à l'intensité du problème :

	Aucun problème					Grave problème					
	0	1	2	3	4	5	6				
1. Bouffées de chaleur	0	1	2	3	4	5	6				
2. Sueurs nocturnes	0	1	2	3	4	5	6				
3. Transpiration excessive	0	1	2	3	4	5	6				

Index de sévérité de l'insomnie

(Insomnia Severity Index)

Pour les questions suivantes, encerclez le chiffre qui correspond le mieux à la qualité de votre sommeil au cours du dernier mois :

0	1	2	3	4
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|-------------|
| 1. Avez-vous eu des difficultés à vous endormir ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Avez-vous eu des éveils fréquents et/ou prolongés pendant la nuit ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Avez-vous eu des réveils trop tôt le matin ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Jusqu'à quel point avez-vous été <u>insatisfait(e)</u> de votre sommeil ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Considérez-vous que vos difficultés de sommeil ont perturbé votre fonctionnement quotidien
(p.ex. : fatigue, concentration, mémoire, humeur) ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Considérez-vous que vos difficultés de sommeil ont été apparentes pour les autres
(en terme de détérioration de votre qualité de vie) ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous été inquiet(ète) ou préoccupé(e) à propos de votre sommeil ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Combien de nuits par semaine avez-vous pris plus de 30 minutes pour vous endormir ? | | | | | _____ nuits |
| 9. Combien de nuits par semaine avez-vous été éveillé(e) plus de 30 minutes pendant la nuit ? | | | | | _____ nuits |

Annexe C

Tableau d'informations sociodémographiques et médicales (Étude 1)

Note. Tableau tiré de la thèse doctorale de Catherine Quesnel, Ph.D.

Reproduit avec la permission de l'auteur.

Imographiques et médicales des participantes selon le groupe

C (n = 41)	C _C (n = 23)	R (n = 40)	R _C (n = 22) ¹	Comparaisons	ddl	F	p
50.3 (7.2)	47.9 (7.4)	57.7 (4.9)	55.0 (7.1)	C vs R:	1	26.53	<.01
				C vs C _C :	1	1.76	.19
				R vs R _C :	1	2.21	.14
<hr/>							
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	C vs R:	1	1.75	.19
24 (58.5)	16 (69.6)	29 (72.5)	13 (59.1)	C vs C _C :	1	0.76	.38
				R vs R _C :	1	0.72	.40
17 (41.5)	9 (39.1)	22 (55.0)	11 (50.0)	C vs R:	3	2.47	.48
13 (31.7)	7 (30.4)	11 (27.5)	3 (13.6)	C vs C _C :	2	0.10	.95
11 (26.8)	7 (30.4)	7 (17.5)	8 (36.4)	R vs R _C :	3	4.96	.18
10 (24.4)	6 (26.1)	10 (25.0)	8 (36.3)	C vs R:	1	0.10	.75
15 (36.6)	8 (34.8)	16 (40.0)	4 (18.2)	C vs C _C :	1	0.00	.95
14 (34.1)	9 (39.1)	12 (30.0)	9 (40.9)	R vs R _C :	1	0.31	.58

	C (n = 41)	C _C (n = 23)	R (n = 40)	R _C (n = 22) ¹	Comparaisons	ddl	F	p
	20 (48.8)	4 (17.4)	31 (77.5)	8 (36.7)	C vs R:	1	7.16	<.01
					C vs C _C :	1	.619	.01
					R vs R _C :	1	10.29	<.01
					C vs R:	2	27.34	<.01
	14 (34.1)	n/a	36 (90.0)	n/a				
	20 (48.8)	n/a	4 (10.0)	n/a				
	7 (17.1)	n/a	0 (0.0)	n/a				
	34 (82.9)	n/a	39 (97.5)	n/a	C vs R:	1	4.83	.03
	30 (73.0)	n/a	15 (40.0)	n/a	C vs R:	1	9.14	<.01
	31 (75.6)	n/a	31 (77.5)	n/a	C vs R:	1	0.04	.84
					C vs R:	1	0.48	.49
x [⊗])	27 (87.1)	n/a	25 (80.7)	n/a				
⊗)	4 (12.9)	n/a	6 (19.3)	n/a				

C (n = 41)	C _c (n = 23)	R (n = 40)	R _c (n = 22) ¹	Comparaisons	<i>ddl</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
				C vs R:	1	0.26	.61
3 (7.3)	n/a	0 (0.0)	n/a				
7 (17.1)	n/a	13 (32.5)	n/a				
18 (43.9)	n/a	25 (62.5)	n/a				
13 (31.7)	n/a	2 (5.0)	n/a				
30 (73.2)	n/a	n/a	n/a				
7 (17.1)	n/a	n/a	n/a				
4 (9.8)	n/a	n/a	n/a				
23 (56.1)	n/a	n/a	n/a				
12 (29.3)	n/a	n/a	n/a				
6 (14.6)	n/a	n/a	n/a				

Annexe D

Lettre de présentation et formulaires de consentement (Étude 2)

- Formulaire de consentement de l'étude longitudinale
- Formulaire de consentement bref (autorisation de rappel en radio-oncologie)
- Lettre de présentation accompagnant l'envoi postal
- Formulaire de consentement (envoi postal)

Formulaire de consentement à la recherche

Titre de l'étude : ÉVOLUTION LONGITUDINALE DE LA QUALITÉ DU SOMMEIL DANS LE CONTEXTE DU CANCER

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheur(e)s : Jocelyne Chiquette, M.D., Louise Provencher, M.D., Charles M. Morin, Ph.D., Chantal Mérette, Ph.D., & Sébastien Simard, M.Ps.

Numéro de l'étude : DR-002-1092

INTRODUCTION : Cette recherche a pour but d'évaluer de manière longitudinale la qualité du sommeil des personnes qui subiront prochainement une chirurgie ou qui ont subi récemment une chirurgie pour un cancer. Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, professeure agrégée à l'École de psychologie de l'Université Laval, chercheure en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et psychologue clinicienne.

SÉLECTION DES PARTICIPANTES : Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous subirez prochainement une chirurgie ou avez subi une chirurgie pour un cancer du sein locorégional à L'Hôpital du Saint-Sacrement (HSS). Environ 450 personnes comme vous seront sollicitées pour participer à cette étude.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE : Votre participation consiste à répondre à un bref questionnaire (10 min) portant sur la qualité de votre sommeil actuel. Nous souhaitons que vous complétiez ce questionnaire dès maintenant avec l'aide de l'assistant(e) de recherche. Par la suite, nous vous remettons une batterie de questionnaires (45 min) mesurant, entre autres, votre humeur, la présence de symptômes physiques et votre niveau de fatigue. Vous devrez les compléter à la maison et nous les retourner par la poste dans l'enveloppe préalablement adressée et affranchie. Puis, un(e) assistant(e) de recherche vous contactera pour un entretien téléphonique afin de vous poser des questions sur votre santé, votre sommeil, et vos antécédents personnels et familiaux (25 min). Deux mois plus tard, nous vous demanderons de remplir à nouveau cette batterie de questionnaires. Les documents vous parviendront par la poste et vous devrez nous les retourner de la même façon. Par la suite, vous recevrez un appel téléphonique d'un(e) assistant(e) de recherche qui vous posera des questions sur votre sommeil et votre santé (25 min). Cette même procédure sera répétée tous les quatre mois, sur une période de 18 mois et pour un total de 6 évaluations. Il est à noter que le contenu de toutes les entrevues téléphoniques sera enregistré. Enfin, si vous remplissez les critères d'admission et si vous acceptez, nous vous inviterons à participer à une autre étude portant sur le sommeil. À tout moment, si vous le souhaitez, nous pourrions vous référer à des ressources appropriées.

DOSSIER MÉDICAL : Si vous acceptez, nous consulterons votre dossier médical afin d'obtenir des informations concernant, par exemple, le type et le stade du cancer, et les traitements reçus.

INCONVÉNIENT : Le fait de répondre à divers questionnaires et à des entrevues téléphoniques peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Toutefois, l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous.

COÛT ET AVANTAGES : Il n'y a aucun coût associé à votre participation à l'étude. Une compensation monétaire vous sera offerte afin de compenser le temps que vous accordez à cette étude. Ainsi, vous recevrez 20\$ par la poste pour chaque évaluation complétée, pour un total maximum de 120\$ (20\$ x 6 évaluations). Enfin, bien qu'aucun bienfait ne soit attendu pour vous personnellement, les informations tirées de vos questionnaires et des entrevues nous aideront à mieux comprendre les facteurs associés au développement des difficultés de sommeil des personnes atteintes d'un cancer et, éventuellement, à développer des programmes d'aide.

Initiales



CENTRE DE RECHERCHE
Pavillon L'Hôtel-Dieu
Centre hospitalier universitaire de Québec

18 octobre 2009

Feuillet d'information abrégé

Titre de l'étude : BOUFFÉES DE CHALEUR, FONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOMMEIL CHEZ LES FEMMES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN LOCALISÉ

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.
Co-chercheurs : Aude Caplette-Gingras, B.A., Marie-Hélène Savard, M.Ps, & Éric Vigneault, M.D.
Numéro de l'étude : 5.7.05.05

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

Cette recherche a pour but d'évaluer objectivement la relation entre le sommeil et les bouffées de chaleur ainsi que le fonctionnement cognitif chez des femmes traitées pour un cancer du sein localisé. Chez les femmes en bonne santé, un lien a été observé entre les bouffées de chaleur et les perturbations du sommeil, de même qu'entre la qualité du sommeil et le fonctionnement cognitif, mais ces relations n'ont pas encore été vérifiées rigoureusement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, professeure agrégée à l'École de psychologie de l'Université Laval, chercheuse en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et psychologue clinicienne.

PROCÉDURE : Nous sollicitons votre consentement pour qu'un membre de notre équipe vous contacte par téléphone, six à huit semaines après la fin de vos traitements de radiothérapie. L'assistant(e) de recherche vérifiera alors si vous êtes intéressée à participer à cette étude. Il(elle) vous expliquera, le cas échéant, la procédure en détail.

DROIT DE RETRAIT : Vous êtes libre d'accepter ou non qu'un membre de notre équipe vous téléphone. Vous pouvez aussi, en tout temps, refuser de répondre aux questions qui pourraient vous être demandées par téléphone ou refuser de participer à cette étude. Votre décision ne changera en rien les soins médicaux que vous recevez à L'HDQ.

CONFIDENTIALITÉ : Les informations recueillies seront traitées de manière à assurer la confidentialité. Votre nom n'apparaîtra sur aucun rapport de recherche. Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et détruites à la fin de la recherche.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES : Toute question concernant cette étude pourra être adressée aux coordonnatrices de la recherche, Marie-Hélène Savard, M.Ps. ou Aude Caplette-Gingras, B.A., au numéro (418) 525-4444 poste 20617, ou encore à la chercheuse principale, Josée Savard, Ph.D., au numéro (418) 525-4444 poste 20622. Enfin, toute question concernant vos droits en tant que participante de recherche peut être adressée au directeur des services professionnels du CHUQ au numéro (418) 691-5521.

Consentement

1. J'accepte librement d'être contacté(e) par téléphone afin d'être sollicitée pour participer à une étude sur les bouffées de chaleur, le fonctionnement cognitif et le sommeil. OUI NON
2. Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
3. Je comprends que les données seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.

Mon numéro de téléphone (résidence) : _____ Moment : _____

Mon nom _____ Ma signature _____ Date _____

Nom du témoin _____ Signature du témoin _____ Date _____

Nom de la chercheuse _____ Signature de la chercheuse _____ Date _____

Québec, le 17 décembre 2007

Objet : Étude portant sur les bouffées de chaleur, le fonctionnement cognitif et le sommeil dans le contexte du cancer du sein.

Madame Huot,

Il nous fait plaisir de vous faire parvenir le document d'information de l'étude intitulée « *Bouffées de chaleur, fonctionnement cognitif et sommeil chez les femmes traitées pour un cancer du sein localisé* ». Vous trouverez ci-joint le feuillet d'information, deux copies du formulaire de consentement, une enveloppe pré-affranchie ainsi qu'une grille d'auto-enregistrement.

Prenez le temps de lire le feuillet d'information expliquant les objectifs de l'étude et ce qu'implique votre participation. Lors de notre prochain entretien téléphonique, nous pourrions répondre à toutes vos questions à propos de l'étude. Suite à cela, si vous êtes intéressée à participer, vous n'aurez qu'à signer et retourner dans l'enveloppe pré-affranchie une des deux copies du formulaire de consentement (vous pourrez conserver l'autre copie). Lors de ce même entretien, une courte entrevue d'évaluation sera faite pour vérifier votre éligibilité à l'étude. Nous vous donnerons ensuite les instructions relatives à votre participation (notamment comment remplir la grille d'auto-enregistrement).

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question ou commentaire à propos de cette étude, au numéro suivant : (418) 525-4444, poste 20617.

Cordialement,

Aude Caplette-Gingras
Marie-Hélène Savard
Coordonnatrices de l'étude



CENTRE DE RECHERCHE
Pavillon L'Hôtel-Dieu
Centre hospitalier universitaire de Québec

18 octobre 2009

1/4

Feuillelet d'information

Titre de l'étude : BOUFFÉES DE CHALEUR, FONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOMMEIL CHEZ LES FEMMES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN LOCALISÉ

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheurs : Aude Caplette-Gingras, B.A., Marie-Hélène Savard, M.Ps, & Éric Vigneault, M.D.

Numéro de l'étude : 5.7.05.05

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

Cette recherche a pour but d'évaluer objectivement la relation entre le sommeil et les bouffées de chaleur ainsi que le fonctionnement cognitif chez des femmes traitées pour un cancer du sein localisé. Chez les femmes en bonne santé, un lien a été observé entre les bouffées de chaleur et les perturbations du sommeil, de même qu'entre la qualité du sommeil et le fonctionnement cognitif, mais ces relations n'ont pas encore été vérifiées rigoureusement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, professeure agrégée à l'École de psychologie de l'Université Laval, chercheuse en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et psychologue clinicienne.

SÉLECTION DES PARTICIPANTES :

Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous avez complété au cours des trois derniers mois des traitements combinant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie pour un cancer du sein localisé et que vous recevez une hormonothérapie (ex., tamoxifène, arimidex) depuis au moins six semaines. Soixante-quinze femmes comme vous seront recrutées pour participer à cette étude.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE :

Dans les prochains jours, vous recevrez un appel téléphonique de la coordonnatrice de l'étude qui vous posera des questions sur votre sommeil et vos antécédents personnels, de même que sur certains symptômes que vous pourriez ressentir afin de déterminer votre éligibilité à l'étude (30 à 45 minutes). Si vous êtes éligible et toujours intéressée à participer, nous vous demanderons de compléter un auto-enregistrement de votre sommeil et des bouffées de chaleurs durant deux semaines consécutives (5 minutes par jour).

Environ deux semaines suivant l'entrevue téléphonique, la coordonnatrice de l'étude se rendra à votre domicile un matin afin de vous faire remplir une brève évaluation des fonctions cognitives (5 minutes) et d'installer un appareil d'électroconductance de la peau servant à mesurer les bouffées de chaleur. Il s'agit de deux électrodes (récepteurs) collées au niveau du sternum et reliées à un enregistreur portatif ne gênant aucunement votre fonctionnement habituel. Vous devrez porter cet appareil pendant 24 heures continues. Pendant la période où vous porterez l'appareil, nous vous demanderons d'appuyer sur un bouton chaque fois que vous percevrez le début d'une bouffée de chaleur. Lors de sa visite, la coordonnatrice de l'étude vous remettra également une batterie de questionnaires mesurant, entre autres, l'humeur, les symptômes ménopausiques et physiques, la mémoire et le degré de fatigue. Vous devrez compléter ces questionnaires, d'une durée de 30 à 45 minutes, au cours de la journée.

Initiales : _____

VERSO

Puis, un technologue en électrophysiologie se rendra à votre domicile le soir même afin d'installer pour la nuit un appareil polysomnographique servant à mesurer objectivement le sommeil. Il s'agit de plusieurs électrodes collées au cuir chevelu ou à la peau reliées au même appareil portatif que celui des bouffées de chaleur. Vous devrez conserver votre routine de sommeil habituelle lors de cette nuit d'enregistrement.

Au matin, vous devrez vous rendre au Centre de recherche en cancérologie de L'Hôtel-Dieu de Québec pour procéder à une évaluation neuropsychologique (i.e., évaluant par exemple la mémoire, l'attention et la concentration) d'une durée approximative de 90 minutes. L'évaluatrice récupérera alors l'ensemble du matériel d'enregistrement, ainsi que les questionnaires complétés.

Tableau résumé de votre implication

2 semaines avant	Entrevue téléphonique Sommeil, antécédents et symptômes (30 à 45 minutes) Début de l'auto-enregistrement du sommeil, de la médication et des bouffées de chaleur (5 minutes par jour)
Jour 1	Visite de la coordonnatrice de l'étude (matin) Évaluation brève des fonctions cognitives (5 minutes) Électroconductance de la peau Questionnaire sur l'humeur, les symptômes physiques, la mémoire et la fatigue (45 minutes)
Nuit 1	Visite du technologue en électrophysiologie (soir) Polysomnographie Electroconductance de la peau
Jour 2	Évaluation au Centre de recherche (matin) Remise de l'équipement polysomnographique et d'électroconductance de la peau Remise des questionnaires et de l'auto-enregistrement Évaluation neuropsychologique (90 minutes)

INCONVÉNIENTS :

Les enregistrements polysomnographiques du sommeil, ainsi que les enregistrements de bouffées de chaleur ne sont pas douloureux. Ces enregistrements sont effectués par un technologue qualifié, à l'aide de petites électrodes de surface qui servent à enregistrer les cycles de sommeil, la respiration, les mouvements saccadés des jambes et les bouffées de chaleur. Toutefois, il est possible que les diachylons utilisés pour fixer les électrodes entraînent des réactions cutanées. Par ailleurs, le fait de compléter l'entrevue téléphonique, divers questionnaires et une évaluation neuropsychologique peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Néanmoins, l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous.

COÛT ET AVANTAGES :

Il n'y a aucun coût associé à votre participation. Une compensation monétaire vous sera offerte pour débourser vos frais de déplacement et de stationnement, de même que pour compenser pour le temps que vous accorderez à cette étude. Ainsi, vous recevrez 50\$ une fois l'étude complétée. De plus, si vous le souhaitez, vous aurez l'opportunité d'obtenir un compte-rendu des résultats aux mesures objectives de votre sommeil et de votre fonctionnement cognitif. Les informations tirées des entrevues, des questionnaires et des mesures objectives nous aiderons à mieux comprendre les facteurs et les conséquences associés aux difficultés de sommeil des femmes atteintes d'un cancer du sein, et à développer des programmes d'aide mieux adaptés à cette population.

Initiales : _____

DOSSIER MÉDICAL :

Si vous acceptez, nous consulterons votre dossier médical afin d'obtenir des informations concernant, par exemple, le stade du cancer et les traitements reçus.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT :

Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si, pour une raison ou une autre, vous désirez vous retirer de l'étude, vous pourrez le faire en toute liberté et sans préjudice. Votre participation ne changera en rien les soins médicaux que vous recevez à L'HDQ. En aucune façon, votre décision de participer ou non à cette étude ne vous fait perdre vos droits, ni ne libère la chercheuse et L'HDQ de leurs responsabilités légales et professionnelles.

CONFIDENTIALITÉ :

Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière à assurer la confidentialité. Votre nom sera remplacé par un code et il n'apparaîtra sur aucun des rapports de recherche. Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et ce formulaire de consentement sera conservé à part, de manière à ce qu'on ne puisse associer votre nom aux résultats. Seul(e)s les chercheur(e)s et leurs assistant(e)s de recherche auront accès à ces informations, et les données pouvant vous identifier seront détruites à la fin de la recherche.

COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE :

Ce projet de recherche a été approuvé par les Comités d'éthique de la recherche du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et de l'Université Laval.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES :

Toute question concernant cette étude pourra être adressée aux coordonnatrices de la recherche, Marie-Hélène Savard, M.Ps., ou Aude Caplette-Gingras, B.A., au numéro (418) 525-4444 poste 20617 ou encore à la chercheuse principale, Josée Savard, Ph.D., au numéro (418) 525-4444 poste 20622. Enfin, toute question concernant vos droits en tant que participante de recherche peut être adressée au directeur des services professionnels du CHUQ au numéro (418) 691-5521.

Initiales : _____

VERSO

Annexe E

Entrevues d'évaluation (Étude 2)

- Entrevue diagnostique de l'insomnie
- PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders)

BOUFFÉES DE CHALEUR, FONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOMMEIL CHEZ LES FEMMES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN LOCALISÉ

ENTREVUE DIAGNOSTIQUE DE L'INSOMNIE

SYMPTÔMES ASSOCIÉS À D'AUTRES TROUBLES DU SOMMEIL

- ❖ Est-ce que vous ou votre partenaire avez déjà remarqué les phénomènes suivants?
Si OUI, demandez à quelle fréquence elles les ont expérimentés dans le dernier mois et vérifiez si ces phénomènes causent des problèmes de sommeil.
1. Les jambes agitées : Sensation de fourmis ou de douleur dans les jambes (mollets) et incapacité à tenir ses jambes en place. Non Oui _____ /mois cause
 2. Mouvements périodiques des membres : Tics, secousses dans les jambes durant la nuit, réveil avec des crampes dans les jambes. Non Oui _____ /mois cause
 3. Apnée : Ronflement, difficultés respiratoires, pauses respiratoires (périodes sans respirer), souffle court, mal de tête matinal, douleur à la poitrine ou bouche sèche au réveil. Non Oui _____ /mois cause
 4. Narcolepsie : Attaques de sommeil, paralysie du sommeil (être éveillée au lit et incapable de bouger ou parler), hallucinations hypnagogiques, cataplexie. Non Oui _____ /mois cause
 5. Parasomnies : Cauchemar, terreur nocturne, marcher ou parler dans son sommeil, bruxisme (grincer les dents). Non Oui _____ /mois cause
 6. Avez-vous travaillé sur un horaire rotatif? Non Oui _____ /mois cause

QUALITÉ DU SOMMEIL PASSÉ ET ACTUEL

1. Avez-vous déjà eu des difficultés de sommeil (dans le passé et/ou dernièrement)? Non Oui
- ❖ SI NÉCESSAIRE, DEMANDEZ À LA PARTICIPANTE DE RÉPONDRE CLAIEMENT PAR OUI OU NON À LA QUESTION
2. Avez-vous déjà reçu un diagnostic de narcolepsie, d'apnée du sommeil, d'impatiences dans les jambes ou de mouvements périodiques des jambes? Non Oui

SI OUI, complétez le tableau suivant.

Type de difficultés (tableau ci-dessous)	Début (année)	Durée (mois)	Difficultés actuelles (oui/non)	Diagnostic* (oui/non)

- ❖ PRÉCISEZ SI LA PARTICIPANTE A REÇU OU NON UN DIAGNOSTIC SEULEMENT POUR LES DIFFICULTÉS 3 À 6

- 1) Insomnie
- 2) Hypersomnie
- 3) Narcolepsie
- 4) Apnée du sommeil
- 5) Impatiences dans les jambes (sensations de fourmis dans les mollets, incapacité de tenir ses jambes en place)
- 6) Mouvements périodiques des jambes (tics, secousses dans les jambes durant la nuit, réveils avec des crampes dans les jambes)
- 7) Parasomnie (cauchemars, terreurs nocturnes, somnambulisme, bruxisme)
- 8) Autre (précisez)

2

3. Avez-vous déjà reçu un traitement psychologique pour votre sommeil? Non Oui

Si OUI, complétez le tableau suivant.

Type de traitement	Début (année)	Nombre de séances	Traitement en cours (oui/non)

DANS LE PASSÉ

- ❖ SI LA PARTICIPANTE AFFIRME AVOIR EU DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL DANS LE PASSÉ (QUESTION 1), POSEZ LES QUESTIONS 4 À 10. SI ELLE DIT EN AVOIR EU PENDANT PLUS D'UNE PÉRIODE, CONSIDÉREZ L'ÉPISODE OÙ LES DIFFICULTÉS ÉTAIENT LES PLUS SÉVÈRES SELON ELLE

DURÉE DE L'ÉPISODE LE PLUS SÉVÈRE: _____ MOIS	DANS LE PASSÉ
4. Combien de fois par semaine preniez-vous <u>plus de</u> 30 minutes pour vous endormir?	_____ fois/semaine
5. Combien de fois par semaine étiez-vous éveillé <u>plus de</u> 30 minutes pendant la nuit?	_____ fois/semaine
6. Combien de fois par semaine étiez-vous réveillé trop tôt le matin (> 30 minutes plus tôt que l'heure désirée)?	_____ fois/semaine
7. Ces difficultés de sommeil avaient-elles un impact négatif sur vous et votre fonctionnement le jour (ex: fatigue, concentration, mémoire, humeur, somnolence)?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
8. Étiez-vous préoccupée/inquiète au sujet de ces difficultés de sommeil?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
9. Utilisiez-vous un médicament prescrit par un médecin pour dormir ou diminuer l'anxiété en soirée? (Notez les antidépresseurs prescrits pour le sommeil)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Lequel?	_____
Combien de fois par semaine?	_____ fois/semaine
Début :	_____ / _____ (M/A)
Fin :	_____ / _____ (M/A)
10. Utilisiez-vous d'autres substances pour dormir ou diminuer l'anxiété en soirée? (Nommez les choix de réponse)	
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Produits naturels <input type="checkbox"/> Produits en vente libre <input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Drogue	

AU COURS DU DERNIER MOIS

- ❖ HEURES = 00H00 À 23H59
 ❖ AU BESOIN, FAITES DES MOYENNES (EX: SI LA PARTICIPANTE AFFIRME AVOIR PRIS 20 MINUTES POUR S'ENDORMIR 4 NUITS PAR SEMAINE ET 45 MINUTES LES AUTRES NUITS, NOTEZ 30 MINUTES)

	DERNIER MOIS
11. Habituellement, combien d'heures par nuit dormiez-vous?	h _____ min
12. À quelle heure vous couchiez-vous?	h _____ min
13. Combien de temps preniez-vous pour vous endormir?	h _____ min
14. Combien de fois par semaine preniez-vous <u>plus de</u> 30 minutes pour vous endormir?	_____ fois/semaine
15. Habituellement, combien de fois vous réveilliez-vous?	_____ fois/nuit
16. Combien de temps étiez-vous éveillée pendant la nuit? (durée totale des réveils)	h _____ min
17. Combien de fois par semaine étiez-vous éveillée <u>plus de</u> 30 minutes pendant la nuit? (durée totale des réveils)	_____ fois/semaine
18. À quelle heure était votre dernier réveil le matin?	h _____ min
19. Combien de fois par semaine étiez-vous réveillée trop tôt le matin (> 30 minutes plus tôt que l'heure désirée)?	_____ fois/semaine
20. À quelle heure vous levez-vous?	h _____ min

3

21. Habituellement, qu'est-ce qui vous empêchait de vous endormir et/ou vous réveillait?	
<input type="checkbox"/> Bruit	<input type="checkbox"/> Douleur/symptômes physiques non liés au cancer: _____
<input type="checkbox"/> Température de la pièce	<input type="checkbox"/> Bouffées de chaleur non liées au cancer
<input type="checkbox"/> Animal	<input type="checkbox"/> Stress/anxiété non liés au cancer
<input type="checkbox"/> Enfant	<input type="checkbox"/> Douleur/symptômes liés au cancer: _____
<input type="checkbox"/> Partenaire	<input type="checkbox"/> Effets des traitements: _____
<input type="checkbox"/> Soif/faim	<input type="checkbox"/> Effets de la médication: _____
<input type="checkbox"/> Difficultés à respirer (apnée)	<input type="checkbox"/> Stress/anxiété liés au cancer: _____
<input type="checkbox"/> Rêves/cauchemars	<input type="checkbox"/> Détresse liée au cancer: _____
<input type="checkbox"/> Ronflements personnels	<input type="checkbox"/> Autres facteur liés au cancer: _____
<input type="checkbox"/> «Fourmis» dans les jambes	<input type="checkbox"/> Réveil spontané (ou ne sait pas)
<input type="checkbox"/> Crampes dans les jambes	<input type="checkbox"/> Ne s'applique pas
<input type="checkbox"/> Envie d'uriner non liée au cancer	<input type="checkbox"/> Autre: _____
22. Considériez-vous avoir des difficultés de sommeil?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
23. Combien de jours par semaine faisiez-vous une sieste?	_____ jours/semaine
24. La qualité de votre sommeil avait-elle un impact négatif sur vous et votre fonctionnement le jour (ex: fatigue, concentration, mémoire, humeur, somnolence)?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
25. La qualité de votre sommeil était-elle apparente pour les autres? (ex: « Des proches vous faisaient-ils des commentaires à cet effet? »)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
26. Étiez-vous préoccupée/inquiète au sujet de votre sommeil? (Si OUI, assurez-vous qu'elle l'était au sujet de son sommeil et non de sa santé)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
27. Utilisez-vous un médicament prescrit par un médecin pour dormir ou diminuer l'anxiété en soirée? (Notez les antidépresseurs prescrits pour le sommeil) Lequel? Combien de fois par semaine? Début:	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui _____ _____ fois/semaine _____/_____(M/A)
28. Utilisez-vous d'autres substances pour dormir ou diminuer l'anxiété en soirée? (Nommez les choix de réponse)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Produits naturels <input type="checkbox"/> Produits en vente libre <input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Drogue
29. Recevez-vous un traitement psychologique pour votre sommeil? Lequel? Combien de séances?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui _____ _____ séances
Depuis combien de temps la qualité de votre sommeil est-elle semblable à celle du dernier mois? _____ mois	

HISTORIQUE DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL

- ❖ PASSEZ À LA SECTION « STATUT MÉNOPAUSIQUE »,
 - SI LA PARTICIPANTE DIT NE PAS AVOIR DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL
 - SI ELLE NE RÉPOND PAS AUX DEUX PREMIERS CRITÈRES DU SYNDROME D'INSOMNIE
 - ❖ NE NOMMEZ PAS LES CHOIX DE RÉPONSE
30. Depuis combien de temps avez-vous des difficultés de sommeil? _____ mois

5

36. Selon les réponses de la participante, déterminez son statut ménopausique:

- Reproducteur (cycle normal, seulement quelques jours d'irrégularité)
 Transition ménopausique (différence de plus de 7 jours comparativement à la durée habituelle du cycle menstruel ou 60 jours et plus sans menstruation)
 Post-ménopause (plus d'un an sans aucune menstruation)

ISI CLINICIEN (perception de l'évaluateur)					
0	1	2	3	4	
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement	

❖ ÉVALUEZ LE SOMMEIL DU DERNIER MOIS TEL QUE VOUS LE PERCEVEZ

- | | | | | | |
|--|---|---|------------------------------|------------------------------|---|
| 1. a) Difficultés d'endormissement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| b) Réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| c) Réveils trop tôt le matin | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. À quel point se plaint-elle de son problème de sommeil? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Considérez-vous que ses difficultés de sommeil interfèrent avec son fonctionnement le jour (ex: fatigue, concentration, mémoire, humeur, somnolence)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Considérez-vous que ses difficultés de sommeil sont apparentes pour les autres?.. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Est-elle préoccupée/inquiète au sujet de ses difficultés de sommeil? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Selon votre évaluation, la participante a-t-elle eu des difficultés de sommeil (sous-cliniques ou cliniques) au cours du dernier mois? | | | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | |

❖ CONSIDÉREZ LA PRISE D'UNE MÉDICAMENT (ALCOOL/DROGUE) POUVANT INFLUENCER LA QUALITÉ DU SOMMEIL

❖ SI VOUS JUGEZ QUE LA PARTICIPANTE A PRÉSENTÉ DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL AU COURS DU DERNIER MOIS, RÉPONDEZ À LA QUESTION 7 AFIN DE PRÉCISER À QUEL POINT CHAQUE FACTEUR EXPLIQUE CES DIFFICULTÉS SINON, PASSEZ À LA SECTION « RÉSUMÉ DE L'ENTREVUE »

7. A) Selon votre évaluation, les difficultés de sommeil sont-elles apparues avant ou après le début des investigations pour évaluer la présence du cancer? Avant Après
- B) Au cours du dernier mois, à quel point les difficultés de sommeil ont-elles été **aggravées ou causées** par :
- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| a) Des facteurs physiologiques liés au cancer (ex: douleur, effets des traitements et de la médication) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Précisez: _____ | | | | | |
| b) Des facteurs psychologiques liés au cancer (ex: inquiétudes, détresse) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Précisez: _____ | | | | | |
| c) Autres facteurs liés au cancer, précisez: _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

6

Si vous jugez que les difficultés de sommeil ont été aggravées ou causées par des facteurs non liés au cancer, précisez: _____

0 1 2 3 4

RÉSUMÉ DE L'ENTREVUE (perception de la participante)

DIFFICULTÉS DE SOMMEIL

Aucune difficulté*

1. La participante affirme ne pas avoir eu de difficulté de sommeil
2. A un horaire de sommeil régulier, défini comme une durée totale de sommeil variant entre sept et neuf heures chaque nuit
3. Et ce depuis au moins 3 mois

* Valider avec l'auto-enregistrement du sommeil : doit présenter une efficacité du sommeil \geq à 85%

- Difficultés de sommeil sous-cliniques passées** aigues chroniques causées / aggravées par le cancer
- Difficultés de sommeil sous-cliniques présentes** aigues chroniques causées aggravées par le cancer
1. La participante n'a pas répondu à tous les critères du syndrome d'insomnie
 2. La participante n'a pas répondu à tous les critères du groupe « aucune difficulté »

- Syndrome d'insomnie passé** aigu chronique cause / aggravé par le cancer

- Syndrome d'insomnie présent**** aigu chronique cause aggravé par le cancer

1. La participante a pris plus de 30 minutes pour s'endormir, ou a été éveillé plus de 30 minutes durant la nuit, ou s'est réveillé plus de 30 minutes* avant l'heure de réveil désirée
2. Ces difficultés sont survenues au moins 3 nuits par semaine, et ce, pendant au moins 1 mois
3. Et ont été associées à une détérioration **marquée** du fonctionnement le jour (ex: fatigue, perturbation de l'humeur, performance diminuée) ou à une détresse marquée

* Insomnie terminale: la participante doit avoir dormi moins de 6h30 par nuit pour que ce critère soit considéré

** Valider avec l'auto-enregistrement du sommeil : doit présenter une efficacité du sommeil inférieure à 85%

BENZODIAZÉPINES (COCHER)

- Utilisatrices régulières** : au moins trois nuits par semaine, et ce, depuis au moins trois mois
- Utilisatrices occasionnelles** : utilisation de benzodiazépines depuis les 3 derniers mois mais ne répondant pas aux critères d'une utilisation régulière
- Non-utilisatrices** : aucune benzodiazépine depuis au moins trois mois

* La médication devra être prise en soirée

** Les participantes utilisant régulièrement (\geq 3 nuits/semaine) une médication affectant le sommeil autre que les benzodiazépines (e.g., antidépresseurs pris en soirée, agents hypnotiques non benzodiazépiniques) seront exclues.

NOTES

- ❖ Durée des difficultés: Épisode aigu = entre 1 et 6 mois; Épisode chronique = 6 mois et plus
- ❖ Afin d'établir un lien entre le sommeil et le cancer:
 1. Les difficultés de sommeil (sous-cliniques ou non) doivent avoir été aggravées ou causées **de façon significative** par la maladie selon la participante
 2. Ou la participante a augmenté la dose et/ou la fréquence d'une médication (ou alcool/drogue) pouvant influencer la qualité de son sommeil, et ce, à cause de facteurs liés au cancer
- ❖ **DANS LE CAS OÙ LA PARTICIPANTE AFFIRME AVOIR EU DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL PENDANT PLUS D'UNE PÉRIODE DANS LE PASSE: SI L'ÉPISODE LE PLUS SÉVÈRE CORRESPOND À UN SYNDROME D'INSOMNIE, COCHEZ LA CASE APPROPRIÉE SELON LA DURÉE ET, MÊME SI VOUS N'AVEZ PAS ÉVALUÉ LA SÉVÉRITÉ DES AUTRES ÉPISODES, CONSIDÉREZ QU'ILS REPRÉSENTENT DES DIFFICULTÉS DE SOMMEIL SOUS-CLINIQUES ET COCHEZ LA CASE APPROPRIÉE SELON LA DURÉE**

- ❖ UNE ENTENTE INTER-JUGES VOUS APPARAÎT-ELLE NÉCESSAIRE? NON OUI

COMMENTAIRES:



GUIDE DU CLINICIEN

mis à jour - DSM-IV

INSTRUCTIONS

1. Les instructions qui vous sont destinées sont en caractères gras. Les questions que vous posez ou les déclarations que vous faites au(à la) patient(e) sont imprimées normalement.
2. Pour chaque module, posez les questions dans l'ordre indiqué, à moins qu'il ne vous soit demandé de passer à une autre question, ou de quitter le module. Important: passez toujours à la question suivante, à moins qu'on ne vous donne une consigne différente.
3. Les diagnostics sont encadrés et en italiques.
4. Quand vous devez quitter un module, explorez le suivant (selon les réponses du[de la] patient[e]), ou passez directement à la dernière page (résumé).

NOM DU(DE LA) PATIENT(E): _____

PRÉSENTATION DE LA DÉMARCHE AU(À LA) PATIENT(E):

Permettez-moi de consulter vos réponses et, si nécessaire, de vous poser quelques questions à propos des symptômes que vous avez signalés. Je prendrai des notes pendant notre entretien.

UTILISATION DES MODULES DU GUIDE DU CLINICIEN

Utilisez les modules dans l'ordre selon lequel ils apparaissent dans le Guide du clinicien: (tr. de l'humeur, tr. anxieux, tr. liés à l'alcool, tr. de l'alimentation et tr. somatoformes).

Choisissez les modules sur la base des réponses du(de la) patient(e) au questionnaire, comme suit:

Au moins 3 des questions 1-15
Troubles somatoformes

La question 16
Tr. de l'alimentation

La question 17 ou 18
Tr. de l'humeur

La question 19, 20 ou 21
Tr. anxieux

Au moins 1 des questions 22-25
Tr. liés à l'alcool

Vous pouvez utiliser tout module non suggéré par le questionnaire si vous avez d'autres raisons de soupçonner un diagnostic dans ce module.

PRIME-MD a été mis au point par Robert L. Spitzer, M.D., Janet B.W. Williams, D. Serv. Soc., Kurt Kroenke, M.D., Mark Linzer, M.D., Frank Veroff de Gruy III, M.D., Steven R. Hahn, M.D., et David Brody, M.D., grâce à une subvention sans restriction à l'éducation accordée par Pfizer Inc.

Pour informations aux fins de recherche, prière d'écrire à l'adresse suivante: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 722 West 168th Street, Unit 74, New York, NY 10032 (Docteurs Spitzer et Williams)

Offert gracieusement par Pfizer Canada Inc.
*M.C. de Pfizer Inc., Pfizer Canada Inc., licencié



MODULE 1: TROUBLES DE L'HUMEUR

DÉPRESSION MAJEURE

Pendant les 2 dernières semaines, avez-vous eu un (ou plusieurs) des problèmes suivants presque chaque jour:

- | | | |
|--|-----|-----|
| 1. De la difficulté à vous endormir, à rester endormi(e), ou au contraire une tendance à trop dormir? | Oui | Non |
| 2. De la fatigue ou un manque d'énergie? | Oui | Non |
| 3. Un manque ou un excès d'appétit? | Oui | Non |
| 4. Un manque d'intérêt ou de plaisir dans vos activités habituelles? | Oui | Non |
| 5. Un sentiment d'abattement, de dépression ou de désespoir? | Oui | Non |
| 6. Une mauvaise opinion de vous-même—l'impression que vous êtes un(e) raté(e)—ou que vous n'êtes pas à la hauteur, à vos yeux ou à ceux de votre famille? | Oui | Non |
| 7. De la difficulté à vous concentrer, p.ex. pour lire ou regarder la TV? | Oui | Non |
| 8. Une tension ou une agitation telles que vous n'avez pas cessé de vous lever et de bouger?
Si NON: Avez-vous eu, au contraire, l'impression de parler ou de bouger si lentement que votre entourage aurait pu s'en apercevoir?
Considérez la réponse globale comme positive si l'une ou l'autre des réponses partielles est OUI, ou si vous observez une agitation ou un ralentissement psychomoteurs pendant l'interview. | Oui | Non |
| 9. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous souhaité mourir ou pensé vous faire du mal?
Si OUI: Dites-m'en plus à ce sujet. | Oui | Non |
| 10. Avez-vous obtenu au moins 5 OUI aux questions 1-9 (dont un à la question 4 ou 5)? | Oui | Non |

Trouble dépressif majeur
Passez à la question 12

RÉMISSION PARTIELLE D'UNE DÉPRESSION MAJEURE

11. À un moment donné, avez-vous été beaucoup **plus** déprimé(e), ou avez-vous eu encore **moins** d'intérêt ou de plaisir dans vos activités habituelles, que maintenant?

Si OUI: À ce moment-là, aviez-vous **plusieurs** des problèmes que je viens de citer, comme de la difficulté à dormir ou à vous concentrer, de la fatigue, un manque d'appétit, et une perte d'intérêt pour le monde extérieur?

La réponse ne doit être considérée positive que si, dans le passé, le(la) patient(e) a probablement eu au moins 5 des symptômes 1 à 9, et présente actuellement une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir.

Oui Rémission partielle d'une dépression majeure Non

DYSTHYMIE

12. Ces 2 dernières années, vous êtes-vous senti(e) déprimé(e), ou avez-vous eu moins d'intérêt ou de plaisir dans vos activités?

Considérer la réponse comme positive, seulement si le(la) patient(e) répond OUI également à: Cela a-t-il été le cas plus de 1 jour sur 2 pendant les 2 dernières années?

Oui Non Passez à la question 14

13. Ces 2 dernières années, ces problèmes vous ont-ils rendu le travail, l'entretien de la maison ou les contacts avec les autres, plus difficiles?

Oui Dysthymie
Passez à la question 16 Non

DÉPRESSION MINEURE

14. Avez-vous diagnostiqué une dépression majeure (y compris «rémission partielle») aux questions 10 ou 11?

Oui Passez à la question 16 Non

15. Le(la) patient(e) a-t-il répondu OUI à 2 (au moins) des questions 1-9 (dont la question 4 ou 5)?

Oui Trouble dépressif mineur Non Quittez ce module

TROUBLE BIPOLAIRE

16. Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous étiez maniaco-dépressif(ve) ou vous a-t-il déjà prescrit du lithium?

Si OUI: Quand? Pourquoi?

Oui Possibilité de trouble bipolaire Non

DÉPRESSION SECONDAIRE À UNE MALADIE PHYSIQUE OU À LA PRISE D'UN MÉDICAMENT OU D'UNE DROGUE

17. Les symptômes actuels sont-ils probablement dûs aux effets biologiques d'une maladie physique, d'un médicament ou d'une drogue?

Oui Possibilité de trouble dépressif dû à une maladie physique, à un médicament ou à une drogue
Quittez ce module Non Quittez ce module
(Pas certain)

MODULE 2: TROUBLES ANXIEUX

TROUBLE PANIQUE

Si le(la) patient(e) a répondu NON à la question 21 (du questionnaire destiné au[à la] patient[e]), passez à la question 33.

- | | | | |
|--|-----|-----|--|
| 18. Vous avez indiqué que vous avez eu une attaque d'anxiété ce mois-ci. Cela s'est-il déjà produit auparavant? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Passez à la question 33</div> |
| 19. L'attaque arrive-t-elle quelquefois par surprise ? Si nécessaire, précisez: C'est-à-dire quand vous ne vous attendez pas à vous sentir mal à l'aise ni nerveux(se)? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Passez à la question 33</div> |
| 20. Craignez-vous grandement d'avoir une autre attaque ou qu'il y ait quelque chose qui cloche en vous? Répondez OUI si cette crainte a déjà existé. | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Passez à la question 33</div> |

Pensez à la dernière attaque grave que vous avez subie.

Passez à la question 32 dès que le(la) patient(e) a confirmé l'apparition de 4 des symptômes suivants pendant sa dernière attaque:

Avez-vous:

- | | | |
|---|--|--|
| 21. <input type="checkbox"/> eu de la peine à respirer? | 25. <input type="checkbox"/> eu l'impression de suffoquer? | 28. <input type="checkbox"/> eu une impression de vertige, d'instabilité ou que vous alliez perdre connaissance? |
| 22. <input type="checkbox"/> ressenti des palpitations? | 26. <input type="checkbox"/> eu des bouffées de chaleur ou des frissons? | 29. <input type="checkbox"/> senti des picotements ou un engourdissement dans certaines parties de votre corps? |
| 23. <input type="checkbox"/> ressenti une douleur ou une pression dans la poitrine? | 27. <input type="checkbox"/> eu de la nausée, un poids sur l'estomac, ou l'impression que vous alliez avoir la diarrhée? | 30. <input type="checkbox"/> ressenti des tremblements? |
| 24. <input type="checkbox"/> transpiré abondamment? | | 31. <input type="checkbox"/> eu peur de mourir? |

- | | | | |
|---|-----|-----|---|
| 32. Avez-vous obtenu des réponses positives à 4 (au moins) des questions 21 à 31? | Oui | Non | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: small;">Trouble panique</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: small;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> </div> |
|---|-----|-----|---|

ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE

33. Pendant le mois écoulé, vous êtes-vous senti(e) nerveux(se), anxieux(se) ou irritable plus d'un jour sur deux? Oui Non Passez à la question 44

Au cours du mois écoulé, avez-vous été souvent préoccupé(e) par un de ces problèmes:

- | | | |
|--|--|---|
| <p>34. <input type="checkbox"/> Une telle agitation qu'il vous était difficile de rester assis(e)?</p> | <p>36. <input type="checkbox"/> Des tensions, des courbatures ou des douleurs musculaires?</p> | <p>38. <input type="checkbox"/> De la peine à vous concentrer, p.ex. pour lire ou regarder la TV?</p> |
| <p>35. <input type="checkbox"/> Une fatigabilité marquée?</p> | <p>37. <input type="checkbox"/> Des difficultés d'endormissement, des réveils fréquents ou prématurés?</p> | <p>39. <input type="checkbox"/> Une plus grande facilité à être contrarié(e) ou irrité(e)?</p> |

40. Avez-vous obtenu des réponses positive à 3 (au moins) des questions 34 à 39? Oui Non Passez à la question 44

41. Au cours du mois écoulé, ces problèmes vous ont-ils rendu le travail, l'entretien de la maison ou les contacts avec les autres plus difficiles? Oui Non Tr. anxieux non spécifié par ailleurs
Passez à la question 45

42. Au cours des 6 derniers mois, vous êtes-vous fait beaucoup de souci pour diverses raisons? **Considérer la réponse comme positive seulement si le(la) patient(e) répond aussi OUI à: Cela a-t-il été le cas plus d'un jour sur deux pendant les 6 derniers mois?** Oui Non Tr. anxieux non spécifié par ailleurs
Passez à la question 45

43. Lorsque vous avez de telles préoccupations, constatez-vous que vous ne pouvez vous arrêter d'y penser? Oui Non Anxiété généralisée
Passez à la question 45 Tr. anxieux non spécifié par ailleurs
Passez à la question 45

44. Avez-vous diagnostiqué un trouble panique ou un trouble anxieux non spécifié par ailleurs? Oui Non Quittez ce module

ANXIÉTÉ SECONDAIRE À UNE MALADIE PHYSIQUE OU À LA PRISE D'UN MÉDICAMENT OU D'UNE DROGUE

45. Les symptômes anxieux actuels sont-ils probablement secondaires aux effets biologiques d'une maladie physique ou de la prise d'un médicament ou d'une drogue? Oui Non Possibilité de trouble anxieux dû à une maladie physique, un médicament ou un toxique
Quittez ce module

(Pas Certain) Quittez ce module

MODULE 3: TROUBLES LIÉS À L'ALCOOL

ABUS/DÉPENDANCE

Section A

En répondant à votre questionnaire, vous avez indiqué que:

- Si le(la) patient(e) a répondu OUI à la question 22 du QP:** ...vous pensez que vous devriez réduire votre consommation d'alcool. Pourquoi?
- Si le(la) patient(e) a répondu OUI à la question 23 du QP:** ...quelqu'un s'est plaint de votre consommation d'alcool. Qui? Pourquoi?
- Si le(la) patient(e) a répondu OUI à la question 24 du QP:** ...vous vous sentez coupable ou irrité(e) par votre consommation d'alcool. Pourquoi?
- Si le(la) patient(e) a répondu OUI à la question 25 du QP:** ...vous avez pris au moins 5 verres d'alcool en une seule journée au cours du mois écoulé. Combien de fois avez-vous bu autant au cours des 6 derniers mois? Cela vous a-t-il occasionné des difficultés?

Section B

Évaluez les questions 46 à 50 en 1) posant chaque question au(à la) patient(e); 2) considérant les réponses données ci-dessus; ou 3) vous basant sur des informations complémentaires à propos du(de la) patient(e), obtenues, par exemple, d'un membre de sa famille.

46. Un médecin vous a-t-il déjà suggéré d'arrêter de boire de l'alcool en raison d'un problème de santé?
Considérer la réponse comme positive si le(la) patient(e) a continué à boire pendant les 6 mois qui ont suivi la suggestion du médecin.
- | | | |
|--|-----|-----|
| | Oui | Non |
|--|-----|-----|
- Une des choses suivantes vous est-elle arrivée à plus d'une reprise dans les 6 derniers mois:
- | | | |
|--|-----|-----|
| 47. Avez-vous abusé de l'alcool ou eu la «gueule de bois» au travail, à l'école ou alors que vous assumiez d'autres responsabilités? | Oui | Non |
| 48. Avez-vous manqué ou commencé en retard votre travail, l'école, ou d'autres charges en raison d'un abus d'alcool ou d'une «gueule de bois»? | Oui | Non |
| 49. Avez-vous rencontré des difficultés relationnelles après avoir bu? | Oui | Non |

50. Avez-vous conduit après avoir pris plusieurs verres ou en ayant trop bu?

Oui

Non

51. Avez-vous obtenu au moins 1 OUI aux questions 46 à 50, OU la section A révèle-t-elle un problème d'alcool important au cours des 6 derniers mois?

Oui

Alcoolisme
probable
Quittez ce
module

Non

Quittez ce
module

MODULE 4: TROUBLES DE L'ALIMENTATION

BOULIMIE, COMPULSION ALIMENTAIRE

- | | | | |
|---|-----|-----|--|
| 52. Mangez-vous souvent, en 2 heures environ, ce que la plupart des gens considéreraient comme une <u>grande</u> quantité de nourriture? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Quittez ce module</div> |
| 53. Quand vous mangez ainsi, avez-vous souvent le sentiment de ne pas pouvoir contrôler la nature ou la quantité des aliments? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Quittez ce module</div> |
| 54. Cela est-il arrivé, en moyenne, 2 fois par semaine au moins au cours des 3 derniers mois? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Quittez ce module</div> |
| 55. Vous faites-vous souvent vomir, ou prenez-vous plus que le double de la dose recommandée de laxatifs pour éviter de d'engraisser après avoir mangé ainsi? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Passez à la question 57</div> |
| 56. Cela vous est-il arrivé, en moyenne, au moins 2 fois par semaine, au cours des 3 derniers mois? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; width: 50px;">Boulimie,
type
expulsion
Quittez ce
module</div> |
| 57. Jeûnez-vous souvent—sans rien manger—pendant au moins 24 heures—ou faites-vous de l'exercice pendant plus d'une heure pour éviter d'engraisser après avoir mangé ainsi? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; width: 60px;">Trouble
alimentaire
compulsif
Quittez ce
module</div> |
| 58. Cela vous est-il arrivé, en moyenne, au moins 2 fois par semaine au cours des 3 derniers mois? | Oui | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; width: 50px;">Boulimie,
type sans
expulsion
Quittez ce
module</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; width: 60px; margin-left: 10px;">Trouble
alimentaire
compulsif
Quittez ce
module</div> |

MODULE 5: TROUBLES SOMATOFORMES

TROUBLE MULTISOMATOFORME

59. Parmi les symptômes physiques cochés dans le questionnaire destiné au(à la) patient(e) (questions 1 à 15), y en a-t-il au moins trois de nature somatoforme: absence d'une cause physique adéquate pour expliquer leur gravité et l'incapacité qui en découle, en dépit d'un bilan raisonnable?

Note: Si un trouble dépressif majeur ou un trouble panique est également présent, les symptômes physiques qui relèvent de ces entités ne sont pas considérés comme somatoformes (par exemple, les palpitations ou la dyspnée pour le trouble panique ou la fatigue et l'insomnie pour la dépression majeure).

Oui

Non

Quitter ce module

60. Ce(cette) patient(e) a-t-il(elle) éprouvé ces symptômes mal expliqués pendant au moins quelques années?

Oui

Non

Trouble multisomatoforme

Trouble somatoforme non spécifié par ailleurs

RÉSUMÉ

Patient(e): _____ N° de dossier: _____

Médecin: _____ Date: _____

RÉSUMÉ DES DIAGNOSTICS

Vérifiez tous les diagnostics posés dans chaque module. Les codes CIM-9 apparaissent entre parenthèses.

Aucun diagnostic

Troubles de l'humeur

- Trouble dépressif majeur (296.20)
- Rémission partielle d'un trouble dépressif majeur (296.25)
- Dysthymie (300.4)
- Trouble dépressif mineur (311)
- Trouble bipolaire (diagnostic provisoire) (Si confirmé: 296.50)
- Trouble dépressif dû à une maladie physique, à un médicament ou à une drogue (diagnostic provisoire)
(Si confirmé, et dû à une maladie physique: 293.83)
(Si confirmé, et dû à un médicament ou à une drogue: 292.84)

Troubles anxieux

- Trouble panique (300.01)
- Anxiété généralisée (300.02)
- Trouble anxieux non spécifié par ailleurs (300.00)
- Trouble anxieux dû à une maladie physique, à un médicament ou à une drogue (diagnostic provisoire)
(Si confirmé et dû à une maladie physique: 293.89)
(Si confirmé et dû à un médicament ou à une drogue: 292.89)

Troubles liés à l'alcool

- Alcoolisme probable
(Si abus d'alcool confirmé: 305.00)
(Si dépendance à l'alcool confirmée: 303.90)

Troubles de l'alimentation

- Trouble alimentaire compulsif (trénésie alimentaire) (307.50)
- Boulimie, type à expulsion (307.51)
- Boulimie, type sans expulsion (307.51)

Troubles somatoformes

- Trouble multisomatoforme (300.7)
- Trouble somatoforme non spécifié par ailleurs (300.7)

Annexe F

Questionnaire d'informations sociodémographiques et médicales (Étude 2)



Centre de Recherche
en Santé Publique
CRSP

#Participante : _____ Initiales : _____

**BOUFFÉES DE CHALEUR, FONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOMMEIL CHEZ LES
FEMMES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN LOCALISÉ**

QSDM

Les prochaines questions portent sur des informations sociodémographiques et médicales.

1. Quel est votre état civil?
 - Mariée/Union libre
 - Séparée/Divorcée
 - Célibataire
 - Veuve
2. Quelle est votre dernière année de scolarité complétée?
 - Primaire
 - Secondaire
 - Collégial
 - Universitaire
 - Autre : _____
3. Quelle est votre occupation actuelle?
 - Travail à temps complet
 - Travail à temps partiel
 - Travail familial non rémunéré
 - Congé de maladie
 - Sans travail / recherche d'emploi
 - Études
 - Retraite
4. Quel est votre revenu **familial** annuel?
 - 20,000\$ et moins
 - Entre 20,001\$ et 40,000\$
 - Entre 40,001\$ et 60,000\$
 - Entre 60,001\$ et 80,000\$
 - 80,001\$ et plus
 - Ne sais pas / refuse de répondre
5. Quel est votre groupe de population?

<input type="checkbox"/> Blanc	<input type="checkbox"/> Arabe
<input type="checkbox"/> Noir	<input type="checkbox"/> Latino-américain
<input type="checkbox"/> Asiatique	<input type="checkbox"/> Autre : _____
6. Combien d'enfants, de frères et de sœurs biologiques avez-vous?

Enfant(s) :	_____ garçon(s)	_____ fille(s)
Fratrie :	_____ frère(s)	_____ sœur(s)
7. Combien de personnes demeurent avec vous actuellement? _____ personne(s)
8. Quelle est votre grandeur? _____ m OU _____ pieds
9. Quel est votre poids? _____ kg OU _____ livres
10. Fumez-vous?

<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> À l'occasion	<input type="checkbox"/> Tous les jours _____ cigarettes/jour
------------------------------	---------------------------------------	---

11. **Au cours du dernier mois**, combien de consommations de caféine avez-vous pris, en moyenne, par jour?
(une consommation = un café filtre, un café instant, un thé, une canette ou un verre de cola)

_____ consommation(s) de caféine/jour

12. **Au cours du dernier mois**, combien de consommations d'alcool avez-vous pris, en moyenne, par semaine?
(une consommation = un verre de vin, une bière, une once d'alcool 40% ou deux onces d'alcool 20%)

_____ consommation(s) d'alcool /semaine

13. **Au cours du dernier mois**, combien de fois avez-vous pratiqué des **activités physiques aérobiques** de plus de 20 minutes, c'est-à-dire des activités qui augmentent votre rythme cardiaque et votre respiration? (ex : jogging, tennis, marche rapide) _____ fois/mois

14. Indiquez les médicaments **prescrits** par un médecin pour des problèmes de santé **physique** ou **psychologique** utilisés dans le **dernier mois**.

Médicament	Problème de santé	Dose	Fréquence d'utilisation	Depuis combien de temps
Ex : Ativan	Sommeil	0.5 mg	1 par jour	2 mois

15. Indiquez les produits **sans ordonnance** utilisés dans le **dernier mois**. Par exemple, des produits pour le sommeil (ex: Nytol, Sominex), des analgésiques (ex: Aspirine, Tylenol), des produits pour la grippe ou les allergies (ex: Sinutab, Claritin), des produits naturels (ex: gouttes, tisanes), etc.

Produit	Problème de santé	Fréquence d'utilisation	Depuis combien de temps
Ex : Relaxol	Sommeil	2 par semaine	4 mois

Vous avez maintenant terminé le questionnaire. Merci!

Annexe G

Manuel du logiciel de détection automatique des bouffées de chaleur

HFdetector : a hotflash detection software

version 1.4

MANUAL

Hans Ivers

February 2007

Introduction

HFdetector is a simple open-source command line software to analyze conductance data in order to detect hotflash events. Basically, three steps are necessary to complete hotflash detection with HFdetector :

1. You need to set values for hotflash and noise detection parameters (common default values from literature are provided).
2. HFdetector will parse a text data file containing time and conductance data.
3. Any hotflash event will be detected and the following informations about each hotflash will be output on screen and (optionally) in a text file :
 - maximum absolute conductance value observed during the hotflash (in mV)
 - maximum difference conductance value observed before the hotflash peak (in mV)
 - time to reach hotflash peak (in seconds)
 - hotflash duration, which is the time from pre-hotflash baseline to return to baseline conductance level after hotflash (in seconds)
 - hotflash slope, which is the « speed » to reach hotflash peak (in mV/sec)
 - hotflash density, which is a indicator of hotflash severity (in percentage)

The interested reader is referred to the algorithms sections for more information.

Before using HFdetector

Three requirements are necessary to be able to use HFdetector in the analysis of hotflash events :

1. Conductance data for the whole night must be selected in Harmony software
2. Only the conductance data channel must be selected.
3. These data must be saved in a text file (`filename.txt`) on your hard disk. In this manual, we assume that you have save your data text files in a directory called `hotflash` on your C: drive.

HFdetector has been developed to parse input data from the following standard format (when data are saved in text file from Harmony software) :

```
"some headers"
"some headers"
HH:MM:SS.XXX,COND.00000
HH:MM:SS.XXX,COND.00000
HH:MM:SS.XXX,COND.00000
```

Thus, a standard record comprises hour (H), minute (M), second (S), millisecond (X), and conductance (COND) reading. Records are saved at a 200 Hz frequency (200 records per second) and conductance readings are saved with a 5 digits precision.

HFdetector is a command-line software

To start HFdetector and set detection options, you will need to enter text commands in a Windows console, which is similar to a DOS session. To start a console (assuming you are currently working in Windows 2000/XP), go to Start/Programs/Accessories/Command prompt. A black screen will open, with a command prompt C:\>

You need to save the program (hfdetector.exe) in the same directory as your data text files. Once you have done this, you will be able to start the software by (a) going to this directory and (b) starting the analysis of the data text file. In our example, you should type the following commands :

```
cd hotflash
hfdetector filename.txt
```

Obtaining help

There are two general commands to obtain information about the software. First, you can show informations regarding the version of the software by typing :

```
hfdetector --version
```

You should obtain the following output :

```
HFdetector, version 1.4.0.1, Copyright (C) Hans Ivers 2007
Command-line utility to detect hot-flashes from a Harmony data file
```

```
This program is free software : you can redistribute it and/or modify it
under the terms of the GNU General Public License version 2 (see License.txt).
This program is distributed in the hope that it will be useful but WITHOUT ANY WARRANTY.
```

You can also get detailed information regarding all options available to control hotflash detection :

```
hfdetector --help
```

You should obtain the following output :

```
Usage: HFdetector [--hftime=<n>] [--hfthr=<n>] [--hflock=<n>] [--dnthr=<n>] [--inthr=<n>]
[--anthr=<n>] [--nlock=<n>] [--save] [--csv] [--help] [--version] <data file>
```

```
The following options are available to customize detector :
--hftime=<n>      set HF time window : 10 to 60 sec (default = 30)
--hfthr=<n>       set HF threshold : 10 to 100 mV (default = 50)
--hflock=<n>     set post HF lockout period : 1 to 20 min (default = 5)
--dnthr=<n>      set noise threshold decrease : 10 to 50 mV (default = 25)
--inthr=<n>      set noise threshold increase : 50 to 500 mV (default = 150)
--anthr=<n>      set absolute noise threshold : 100 to 2000 mV (default = 1000)
--nlock=<n>     set noise lockout period : 10 to 120 sec (default = 15)
--save          save results to hotflash.csv
--csv          save raw data at 1Hz to rawdata.csv
--help         print this help and exit
--version      print version information and exit
<data file>   Harmony text file with HF data (mandatory)
```

Arguments with [] are optional. If these arguments are not specified when you call the program, default values apply. Do not type < > when you indicate data filename or any optional value.

How to use HFdetector

The most basic command to analyze your input data text file (if you agree with all default values) :

```
hfdetector filename.txt
```

You should obtain an output similar to this example :

```
File example.txt found and opened
Data parsing.....
5760000 lines (28800 seconds of recording) have been parsed
Detection processing...
Settings : hotflash (window = 30 sec, threshold = 50 mV, lockout = 5 min)
          noise (absolute = 1000 mV, decrease = 25 mV, increase = 150 mV, lockout = 15 sec)

*** Hotflash #1 happened at 23:06:31 (record 1826)
    Max cond = +0143.22 mV, Delta cond = +0128.45 mV, HF duration = 125 sec
    Peak time = 27 sec, HF slope = 4.76 mV/sec, HF density = 82.17%

1 hotflash detected
Time to complete task : 42 sec
```

Note that complete information for each hotflash is displayed by default.

How to save detailed information about hotflashes

You can also add the option `--save` to save these results on disk, in a *comma-separated-variable* (CSV) format which can be opened in MS Excel or any spreadsheet. Note that arguments to the program can be added in any order.

```
hfdetector filename.txt --save
```

Specifically, all information relevant to each hotflash will be saved in a file named `hotflash.csv` in your working directory.

How to save raw data to a CSV file

It may be interesting to look graphically at the raw conductance data to validate the detection. An optional argument will enable HFdetector to save raw conductance data at 1Hz (1 record per second) in a CSV format.

```
hfdetector filename.txt --csv
```

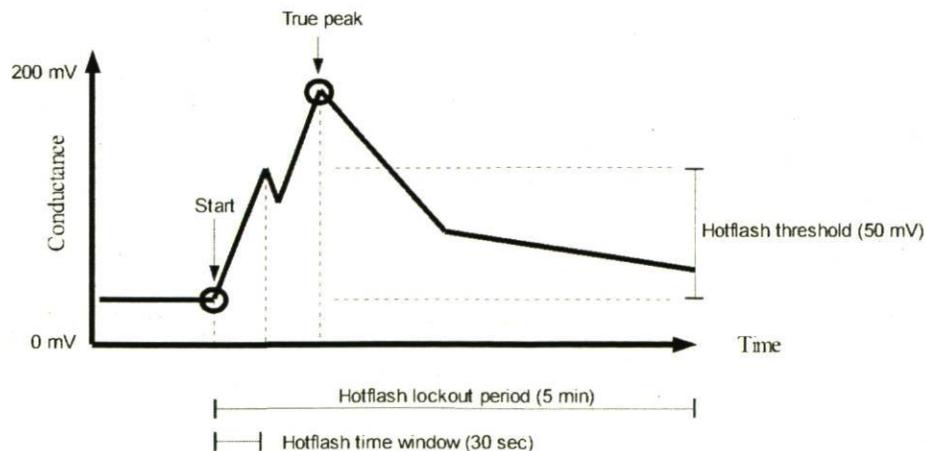
Parameters controlling hotflash and noise detection

Detection algorithms are governed by eight parameters, six of them can be customized with command line optional arguments according to the user needs.

The *ho.flash* detector

Four parameters control the hotflash detector :

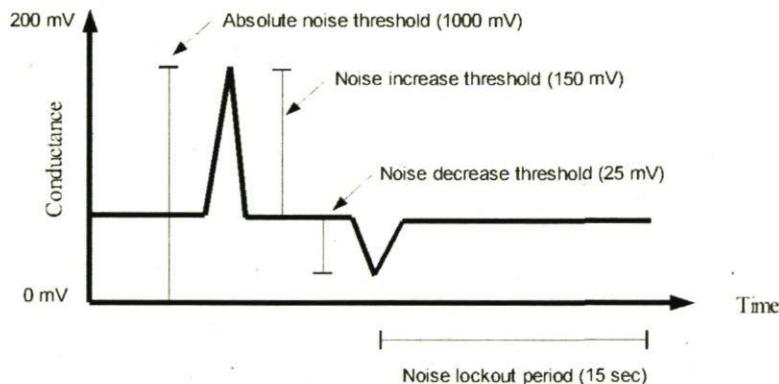
1. The *ho.flash threshold* (`--hfthr`) is the minimum conductance *increase* that should be observed within the hotflash time window to conclude about a hotflash. It can be set from 10 to 100 mV and the default value is 50 mV.
2. The *ho.flash time window* (`--hf time`) is the maximum temporal interval where the hotflash threshold should be reached to conclude about a hotflash. It can be set from 10 to 60 seconds and the default value is 30 seconds.
3. The *post ho.flash lockout period* (`--hf lock`) is the temporal period, after successful detection of a hotflash, when the hotflash detector is disabled. It can be set from 1 to 20 minutes and the default value is 5 minutes.
4. The *ho.flash peak delay* is the maximum number of seconds that the hotflash detector, after identifying a first « peak » (i.e., a conductance increase superior to the hotflash threshold), will continue to monitor conductance in order to identify a possible higher peak. This parameter is mandatory to identify true hotflash peak when conductance increases in a « stairway » pattern. This parameter is set by default at 5 seconds in the source files and cannot be modified by a command-line optional argument. Thus, the only way to change this value is to recompile source code.



The noise detector

Five parameters control the noise detector :

1. The *absolute noise threshold* (`--anthr`) is the minimum raw conductance value at 1 Hz (between two consecutive seconds) which trigger the noise detector. It can be set from 100 to 2000 mV and the default value is 1000 mV.
2. The *noise decrease threshold* (`--dnthr`) is the minimum conductance *decrease* at 1 Hz (between two consecutive seconds) which trigger the noise detector. It can be set from 10 to 50 mV and the default value is 25 mV.
3. The *noise increase threshold* (`--inthr`) is the minimum conductance *increase* at 1 Hz (between two consecutive seconds) which trigger the noise detector. It can be set from 50 to 500 mV and the default value is 150 mV.
4. The *noise lockout period* (`--nlock`) is the temporal period, after successful detection of a noise event, when the hotflash detector is disabled. It can be set from 10 to 120 seconds and the default value is 15 seconds.



How to change default detection values

Accordingly, if you need to change one or more optional values for detection parameters, you can add the additional arguments presented in the previous section. For example, if you want to fix hotflash threshold to 75 mV (instead of the default 50 mV) and to fix noise lockout period to 60 seconds (instead of the default 15 seconds), you may type the following command :

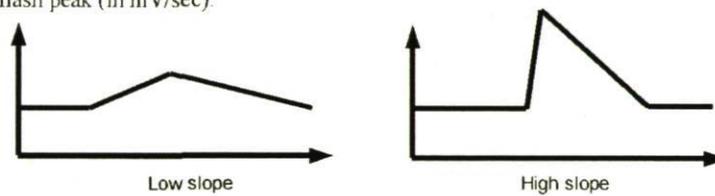
```
📄 hfdetector filename.txt --save --csv --hfthr=75 --nlock=60
```

As specified before, the `--save` and `--csv` arguments are optional and can be removed if you do not want to save detailed information about hotflashes and raw conductance data.

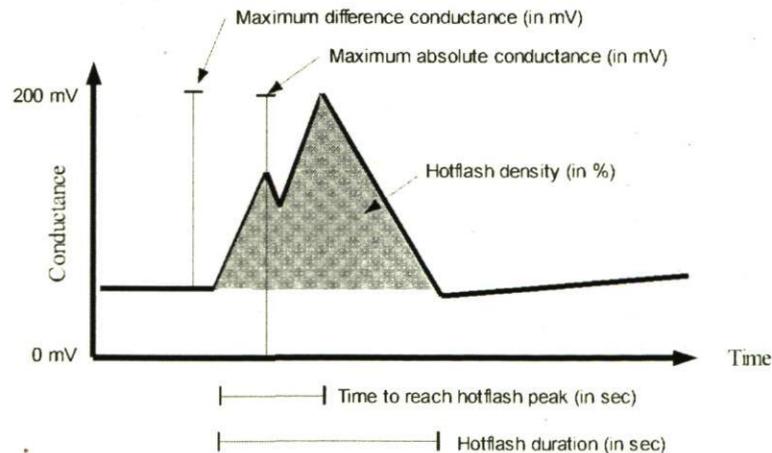
Informations about hotflash

In addition to recording time and number, five indicators of hotflash behavior are computed by Hfdetector :

1. The *maximum absolute conductance*, which is the raw value of the (highest) hotflash peak, is reported in mV.
2. The *maximum difference (delta) conductance*, which is the largest increase from baseline conductance level to hotflash peak, is reported in mV.
3. The *time to reach the ho.flash peak*, from baseline level to peak, is reported in seconds.
4. The *ho.flash duration*, which is the time for pre-hotflash conductance level to return to baseline level after hotflash, is reported in seconds. If the conductance level failed to return at the baseline level during the post hotflash lockout period, the hotflash duration is set to the lockout period value (default is 5 minutes or 300 seconds).
5. The *ho.flash slope* is computed as the ratio of the *delta* conductance by the time to reach the hotflash peak (in mV/sec).



6. The *ho.flash density* is a indicator of hotflash severity, reported in percentage. It is computed as the ratio of the gray area on the following graphic divided by the maximal possible area (hotflash duration X delta conductance).



The *ho.flash density* may ranges from 0% (very long and low hot-flash) to 100% (a single burst of conductance).

Implementation issues

HFdetector is written in ANSI C and compiled under a C++ compiler (GNU G++ version 3.4.2) to insure stricter type checking. Sources and libraries are included along with binary version. The makefile, including stripping and optimization options, is available to recompile sources. HFdetector is compiled under a win32 platform but can be easily ported to any platform where the GNU G++ compiler is available.

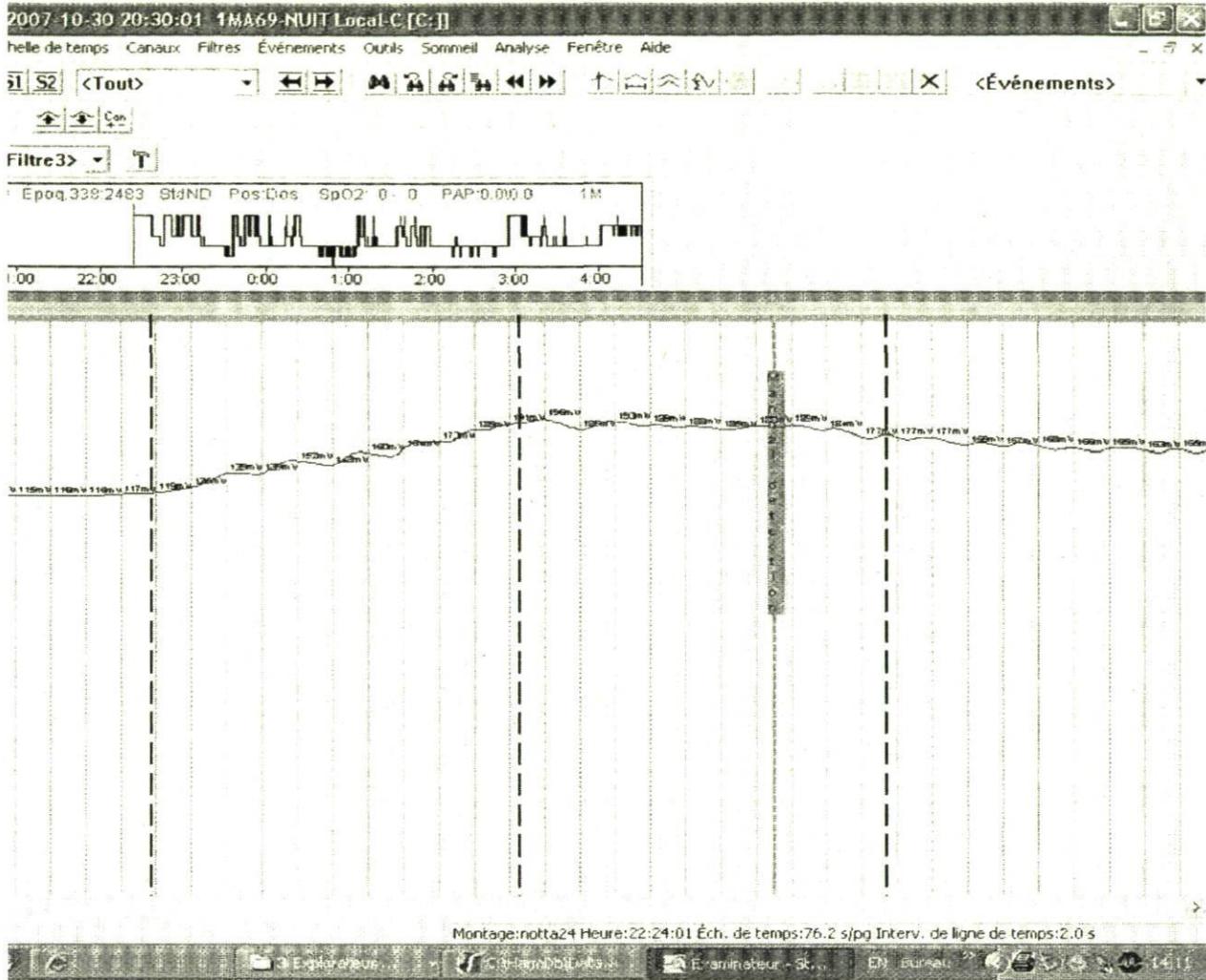
License

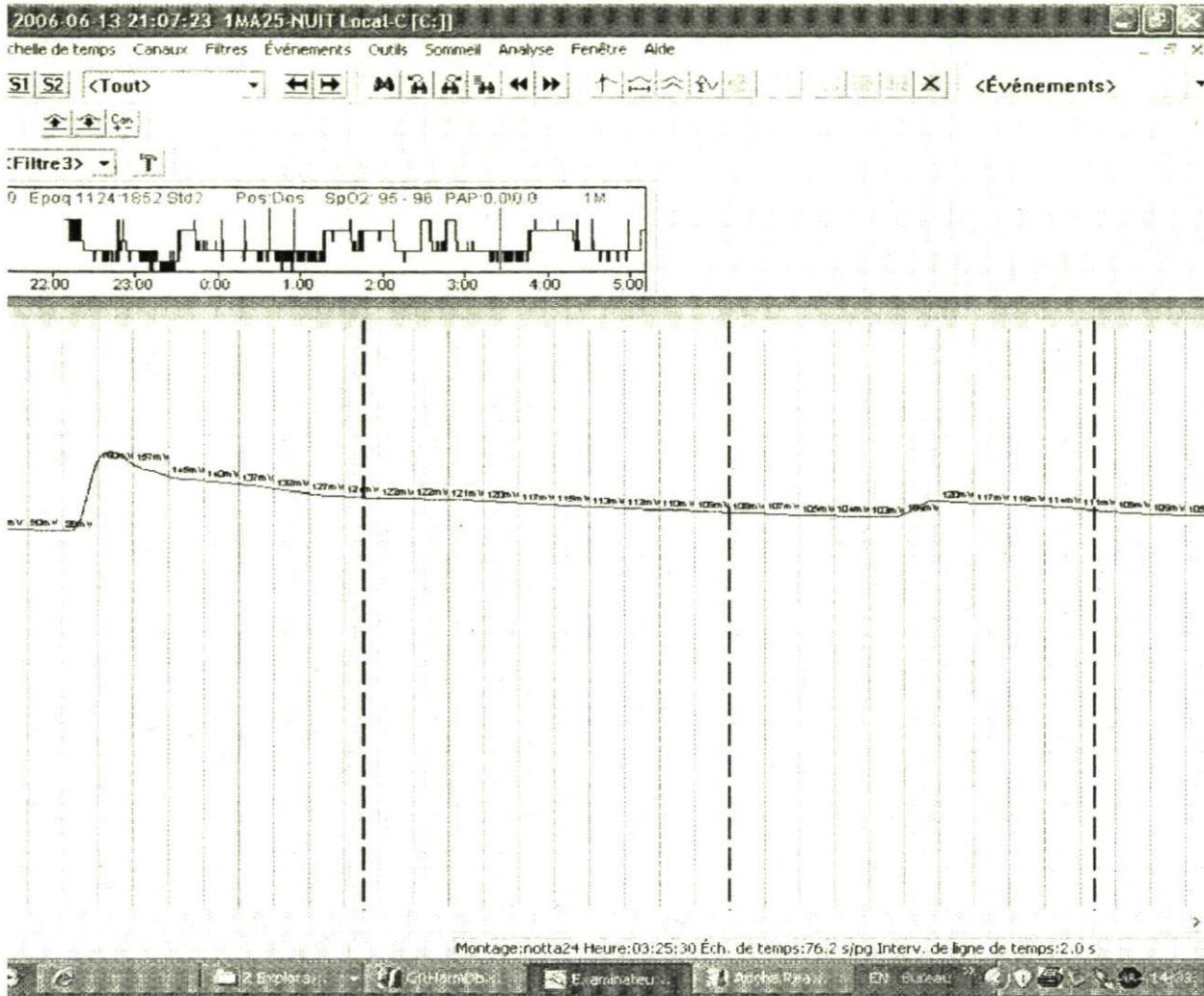
All sources and libraries are licensed under the GNU General Public License version 2. Thus, this software is *free* : you can use it according to your needs, you can copy it, you can redistribute it to friends and collaborators and you can modify it under the terms of this license. For more information, see the file `license.txt` in the software directory.

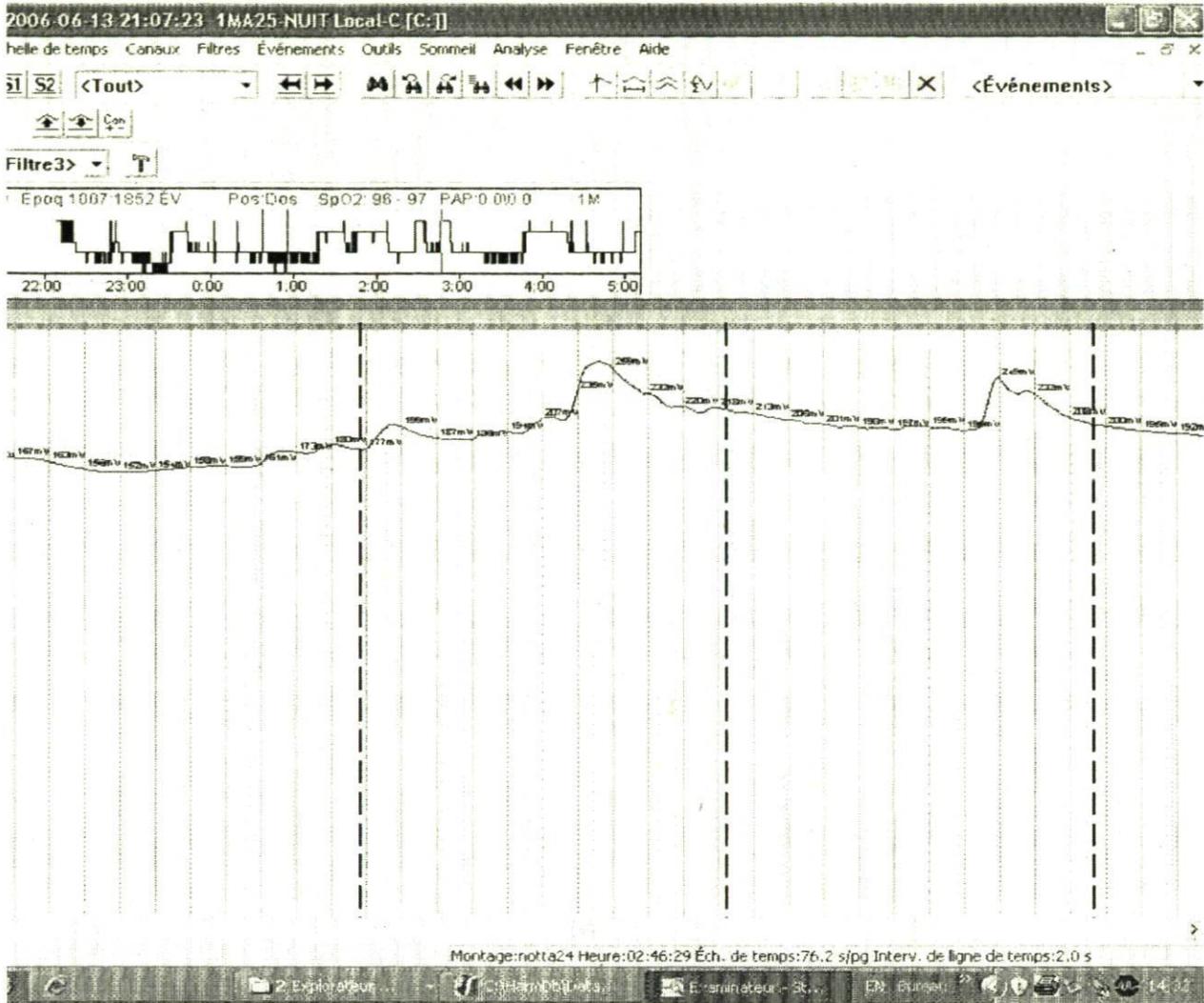
Annexe H

Exemples de tracé d'électroconductance sternale

Note. 1 μ ho = 25 mV

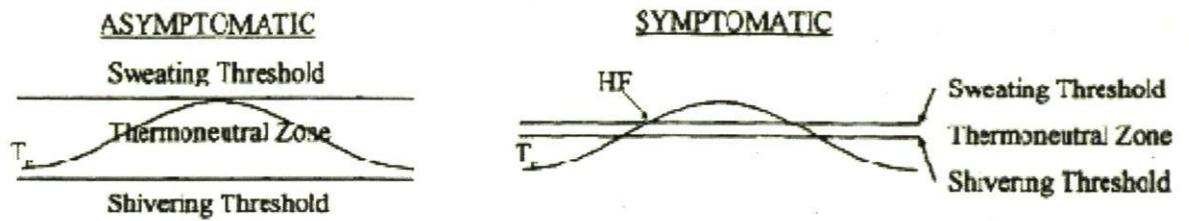






Annexe I

Illustration du mécanisme physiologique sous-tendant une bouffée de chaleur



Freedman (2005). Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep
American Journal of Medicine, 118, 124S-130S

Figure reproduite sans permission