

AUDE CAPLETTE-GINGRAS

**RELATION ENTRE L'INSOMNIE ET LE  
FONCTIONNEMENT COGNITIF CHEZ LES  
FEMMES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN**

Thèse présentée  
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de doctorat en psychologie – recherche et intervention  
(orientation clinique)  
pour l'obtention du grade de Philosophæ Doctor (Ph.D.)

ÉCOLE DE PSYCHOLOGIE  
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2011

© Aude Caplette-Gingras, 2011

## RÉSUMÉ

Cette thèse doctorale s'intéresse à l'association entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif dans le contexte du cancer du sein non métastatique. L'objectif principal est d'évaluer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement (c.-à-d., par des tests neuropsychologiques) et subjectivement (c.-à-d., par des questionnaires auto-administrés), chez soixante-trois femmes ayant reçu un protocole de traitement homogène (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) contre leur cancer du sein non métastatique (article 1). Le second objectif est d'évaluer le rôle potentiellement modérateur : (a) de l'âge; (b) du niveau d'éducation; (c) du potentiel intellectuel (estimation du quotient intellectuel); (d) du statut ménopausique avant le début des traitements oncologiques; et (e) de l'utilisation d'une médication hypnotique (benzodiazépine ou non-benzodiazépine), dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement (article 1). Le dernier objectif vise à évaluer le rôle médiateur des facteurs suivants dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement : (a) une perturbation de l'architecture du sommeil (tel que mesurée par une nuit d'enregistrement polysomnographique ambulatoire); (b) la détresse psychologique (c.-à-d., dépression et anxiété); (c) la fatigue; et (d) le stress (article 2), ces trois dernières variables ayant été évaluées à l'aide de questionnaires auto-rapportés. Les résultats montrent que les participantes qui présentent des symptômes d'insomnie ont une performance significativement plus faible aux domaines de mémoire épisodique verbale et de fonctionnement exécutif, et perçoivent leur fonctionnement cognitif comme significativement plus altéré, comparativement aux bonnes dormeuses. Les résultats révèlent également un rôle modérateur de l'âge et du niveau d'éducation pour certaines des variables cognitives. Finalement, les analyses ont confirmé le rôle médiateur de la perturbation de l'architecture du sommeil, de la détresse psychologique et de la fatigue dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, les médiateurs significatifs variant toutefois selon la fonction cognitive mesurée. Dans l'ensemble, cette thèse suggère l'insomnie comme facteur contributoire additionnel aux traitements oncologiques pour expliquer les altérations cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein et identifie certaines variables qui influenceraient et expliqueraient la relation entre l'insomnie

et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, chez cette population.

## REMERCIEMENTS

Au cours des huit dernières années, j'ai souvent rêvé d'écrire mes remerciements, puisque cela signifierait l'accomplissement de ce doctorat qui, sans le soutien précieux de nombreuses personnes, aurait été impossible. Nous y voici!

Mon premier et plus grand merci à Dre Josée Savard, ma directrice de thèse, qui m'a accompagnée tout au long de mon parcours doctoral. Josée, je ne sais trouver les mots justes pour t'exprimer toute ma gratitude pour ton soutien, ta rigueur, ton impressionnante disponibilité et tes immenses qualités tant scientifiques que cliniques et humaines. Grâce à toi, je prends mon envol comme professionnelle avec confiance.

Mes sincères remerciements aux membres de mon comité de thèse, Dre Célyne Bastien, Dr Charles Morin et Dre Isabelle Rouleau. Vos conseils, commentaires et critiques constructives m'ont permis de bonifier significativement mes travaux de recherche, du développement du projet jusqu'à la rédaction des articles scientifiques. Merci aussi à Dre Marie-Christine Ouellet et à Dr Zeev Rosberger qui ont aimablement accepté d'être membres du jury pour l'évaluation de ma thèse. Votre expertise a amené un vent de fraîcheur à mes travaux. Merci pour votre minutie et votre enthousiasme.

Merci à Hans pour ton irremplaçable compétence comme statisticien, mais aussi pour ta patience, tes talents de pédagogue hors du commun, pour ta passion et pour ta bonne humeur quotidienne. Je tiens également à remercier d'autres précieux collaborateurs pour leurs expertises toutes particulières : Julie Dumont, Manon Lamy, Michel Leblond, Marie-Ève Rochon, Sophie Savard et Fred Sengmueller.

Au cours des neuf dernières années j'ai eu la chance et le bonheur de travailler dans un environnement à la fois intellectuellement et socialement stimulant, et j'en remercie tous mes collègues du GREPO, anciens et actuels. Plus spécifiquement, toute ma reconnaissance à Catherine Quesnel, qui a été en quelque sorte mon « mentor » et qui m'a inspiré cette idée de projet. Un immense merci à mon âme sœur du labo, Marie-Hélène, sans qui mon expérimentation aurait été beaucoup plus ardue, et sans qui surtout, j'aurais eu beaucoup moins de plaisir! Merci mon poulet. Merci aussi à tous ceux et celles qui ont contribué à cette thèse : Caroline, Claudia, Julie R., Julie V., Maude, Sylvie et Sébastien, votre aide a été précieuse! Des amitiés se sont aussi tissées au cours de ces années. Je pense entre autres à Catherine Jr., Julie, Lucie, MH et Séverine, avec qui je souhaite poursuivre longtemps nos soupers de « grandes » du labo, puis à Val, Claudia, Caro et Sophie avec qui j'ai partagé mon quotidien pendant plusieurs

années. Finalement, merci à Marie-Solange, Joanie, Virginie, Louis-Philippe et Mylène de m'avoir encouragé pendant mon sprint final!

J'ai également une pensée sincère pour les patientes qui ont généreusement accepté de participer à cette étude, dans une période particulièrement éprouvante de leur vie. Vous êtes la pierre angulaire de la recherche en psycho-oncologie, grâce à qui nous tentons jour après jour de faciliter l'adaptation des femmes atteintes d'un cancer du sein.

Sur un plan plus personnel, la poursuite de ce doctorat n'aurait pas été la même sans la présence de mes plus chers amis et de ma famille. Merci d'abord à mes amis doctorants, Claudia, Dominick, Emmanuel, Guylaine, François, Geneviève et Vincent, pour l'entraide, la solidarité et les innombrables activités festives! Un merci tout spécial à Dom pour la minutieuse lecture de ma conclusion générale, tes commentaires furent précieux. En rafale, d'autres grands amis que je ne pourrais ne pas nommer : Anne-Sophie et Jérôme, Corinne et Michel, Marie-Ève et Kasper, Mireille, Geneviève et Benoît. Merci pour les discussions, les rires et les belles soirées, à ne pas toujours parler de psycho! Un clin d'œil aussi à tous les mammoths et leurs douces moitiés.

L'accomplissement de ce doctorat nécessitait aussi certains facteurs prédisposants, et je tiens à remercier du fond du cœur mes parents, Benoit et Monique, pour leur soutien et leur amour inconditionnel, pour leur confiance inébranlable à mon égard. Vous avez très certainement contribué au développement de ma curiosité intellectuelle, de mon amour du travail bien fait et de mon désir d'aider les autres. Merci aussi à mon frère, Gabriel, et à ma belle-famille, Ruth et Gabriel, Sonia et Jean-François, Stéphane et Stéphanie. Vous vous êtes toujours montrés intéressés et m'avez encouragée toutes ces années. Là, c'est vrai, j'ai enfin fini mes études!

En terminant, merci à Dominique pour ton aide si précieuse, ton immense patience et pour ta confiance inépuisable. Ta présence et ton amour m'ont permis de maintenir un bel équilibre. Merci d'être l'homme de ma vie depuis dix ans, et vivement les projets à venir maintenant que ma gestation de 91 mois a donné naissance à un beau Ph.D.!

## AVANT-PROPOS

Aude Caplette-Gingras, auteure principale, a réalisé la conception du projet de thèse et mené la collecte de données. 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. Marie-Hélène Savard, Ph.D., a participé à l'élaboration du projet et à la collecte de données. Hans Ivers, Ph.D., 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 deux articles.

Les résultats associés au premier article ont été présentés au congrès de la *Society of Behavioral Medicine* (Montréal, Canada, avril 2009) et au *6<sup>th</sup> annual conference of the American Psychosocial Oncology Society* (Charlotte, USA, février 2009). Les résultats associés au deuxième article ont été présentés au *12<sup>th</sup> World Congress of Psycho-Oncology* (Québec, Canada, mai 2010).

Le premier article scientifique a été soumis pour publication à la revue *Psycho-Oncology* et le second article sera soumis prochainement.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	ii
REMERCIEMENTS.....	iv
AVANT-PROPOS .....	vi
TABLE DES MATIÈRES .....	vii
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	x
INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	1
Cancer du sein.....	1
Nature et prévalence .....	1
Diagnostic et chirurgie.....	1
Traitements adjuvants .....	2
Cancer du sein et fonctionnement cognitif .....	4
Effet de l'hormonothérapie .....	10
Autres facteurs de risque possibles .....	12
Insomnie.....	15
Définition de l'insomnie .....	15
Prévalence de l'insomnie .....	16
Prévalence de l'insomnie comorbide au cancer du sein .....	17
Conséquences possibles de l'insomnie .....	18
Fonctionnement cognitif et insomnie .....	19
Insomnie primaire .....	19
Mesures subjectives du fonctionnement cognitif .....	19
Mesures objectives du fonctionnement cognitif .....	19
Insomnie comorbide .....	23
Modérateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif.....	25
Caractéristiques sociodémographiques.....	25
Statut ménopausique .....	26
Médication hypnotique .....	27
Médiateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif .....	28
Architecture du sommeil.....	28
Durée du sommeil.....	29
Fragmentation du sommeil.....	30
Détresse psychologique .....	30
Fatigue .....	31
Stress.....	32
Résumé et rationnel de la thèse.....	33
Objectifs et hypothèses de la thèse .....	35
Article 1 : L'insomnie est-elle associée aux altérations cognitives chez les femmes atteintes d'un cancer du sein? .....	36
Is Insomnia Associated with Cognitive Impairments in Breast Cancer Patients? .....	37
Abstract .....	38
Introduction.....	39
Methods .....	43
Participants.....	43
Recruitment.....	43

Sample Characteristics.....	45
Sleep Status Groups.....	46
Measures.....	46
Objective Measures of Cognitive Functioning.....	46
Subjective Measures of Cognitive Functioning.....	47
Sleep Measures.....	49
Demographics and Medical Data.....	49
Procedure.....	50
Statistical Analyses.....	51
Group Comparisons on Sleep Variables.....	51
Creation of Domains.....	51
Group Comparisons on Cognitive Functioning.....	52
Potential Moderators.....	52
Results.....	53
Demographic and Medical Characteristics.....	53
Group Comparisons on Sleep Variables.....	54
Group Comparisons on Cognitive Functioning.....	54
Moderators of the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning.....	55
Discussion.....	56
Acknowledgments.....	63
Article 2 : Facteurs médiateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.....	86
Mediating Factors in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning in Breast Cancer Patients.....	88
Abstract.....	89
Introduction.....	91
Methods.....	95
Participants.....	95
Recruitment.....	95
Sleep Status Groups.....	96
Measures.....	96
Objective Measures of Cognitive Functioning.....	96
Subjective Measures of Cognitive Functioning.....	97
Potential Mediators.....	98
Procedure.....	100
Statistical Analyses.....	100
Creation of Domains.....	101
Potential Mediators.....	101
Results.....	102
Demographic and Medical Characteristics.....	102
Group Comparisons on Potential Mediators.....	103
Mediators of the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning.....	103
Discussion.....	104
Acknowledgments.....	111
References.....	112
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	125

Bibliographie générale.....	147
ANNEXES.....	169
Annexe A : Modèles conceptuels .....	170
Annexe B : Formulaire de consentement .....	173
Annexe C : Entrevues d'évaluation .....	183
Annexe D : Questionnaires auto-rapportés .....	202
Annexe E : Description des mesures neuropsychologiques .....	216
Annexe F : Batterie de tests neuropsychologiques .....	221
Annexe G : Corrélations de Pearson entre les variables médiatrices potentielles .....	239
Annexe H : Critères d'assignation aux deux groupes selon la présence ou l'absence de symptômes d'insomnie .....	241

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### ARTICLE 1

Table 1. Description of Neuropsychological Measures.....	74
Table 2. Distribution of Neuropsychological Variables in Cognitive Domains.....	75
Table 3. Demographic and Medical Characteristics by Group.....	76
Table 4. Sleep Variables by Group.....	78
Table 5. Cognitive Functioning (z-Scores) by Sleep Status Group.....	79
Table 6. Moderating Effects in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning .....	81
Figure 1. Study procedures .....	83

### ARTICLE 2

Table 1. Pearson's Correlations Between Objective and Subjective Cognitive Measures .....	121
Table 2. Group Comparisons on Potential Mediating Factors.....	122
Table 3. Mediating Factors in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning .....	123
Figure 1. Multiple Mediating Model of the Relationship Between Insomnia and Actual State Scale.....	124

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### Cancer du sein

#### *Nature et prévalence*

Le cancer, actuellement la première cause de mortalité au Canada (Institut national du cancer du Canada, 2010), est une maladie causée par une prolifération anarchique de cellules anormales dans un tissu ou un organe, formant une tumeur maligne susceptible d'envahir les tissus avoisinants et de se propager à d'autres parties du corps (ex., cerveau, os, foie). Chez les Canadiennes, le cancer du sein constitue le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, avec une incidence estimée de 23 200 nouveaux cas pour l'année 2010 (Institut national du cancer du Canada, 2010). Selon les statistiques actuelles, une femme sur neuf en sera atteinte au cours de sa vie, et une femme sur 28 succombera à cette maladie. L'amélioration des méthodes de détection de même que l'efficacité accrue des thérapies adjuvantes ont contribué à la diminution constante des taux de mortalité due au cancer du sein depuis le milieu des années 80, et le taux de survie relative à cinq ans<sup>1</sup> est actuellement de 87% (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005; Institut national du cancer du Canada, 2010). Conséquemment, de plus en plus de femmes survivent de nombreuses années avec les conséquences à court et à long terme associées au cancer et à ses traitements, et certains auteurs considèrent désormais le cancer comme une maladie chronique (Naus, Ishler, Parrott, & Kovacs, 2009).

#### *Diagnostic et chirurgie*

La mammographie, principale méthode de dépistage du cancer du sein, a pour objectif de détecter la formation de masses anormales au sein. Des résultats suspects à la mammographie 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. Si tel est le cas, une ablation de la tumeur par chirurgie est habituellement effectuée. La chirurgie mammaire conservatrice (c.-à-d., tumorectomie ou mastectomie partielle ou segmentaire) est circonscrite à la tumeur et à certains tissus adjacents (afin de s'assurer d'avoir des

---

<sup>1</sup> Rapport de comparaison de la survie observée chez un groupe de personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein entre 2002 et 2004 et la survie attendue chez les membres de la population en général ayant le même profil sociodémographique.

marges négatives, dénuées de cellules cancéreuses), alors que la mastectomie totale implique l'ablation complète du sein atteint. La chirurgie peut être accompagnée d'une exérèse d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques sous l'aisselle. Une technique récente, appelée biopsie du ganglion sentinelle, permet de réduire le nombre de ganglions prélevés en identifiant le ganglion sentinelle, c'est-à-dire le premier ganglion lymphatique de la chaîne ganglionnaire avec lequel une cellule cancéreuse entre en contact et vers lequel elle se propagera probablement. Si certains ganglions contiennent des cellules cancéreuses, un évidement ganglionnaire axillaire complet est généralement effectué afin d'éviter la propagation de la tumeur via le réseau lymphatique. Le stade du cancer (variant de 0-4) est défini selon la taille de la tumeur, le degré de propagation dans les tissus adjacents, l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastases à distance. Un cancer est dit localisé ou de stade précoce (c.-à-d., stades 0<sup>2</sup> à 2) lorsqu'il ne s'est pas disséminé à d'autres parties du corps alors qu'il est considéré localement avancé lorsque les ganglions lymphatiques régionaux sont atteints (c.-à-d., stades 2 et 3). Un cancer de stade 4 se caractérise par la présence de métastases à distance. 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 (Société canadienne du cancer, 2010).

### *Traitements adjuvants*

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique, les traitements adjuvants, c'est-à-dire administrés après la chirurgie, visent à diminuer le risque de récurrence locale et systémique en détruisant les cellules cancéreuses restantes, et ainsi à réduire la mortalité. Les traitements adjuvants les plus fréquemment 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 (ex., rayons X, gamma) sur le lit tumoral et les marges environnantes afin d'endommager les cellules anormales restantes après la chirurgie et de contrer leur

---

<sup>2</sup> Au stade initial du cancer du sein, les cellules cancéreuses sont présentes seulement dans les canaux galactophores ou les lobules. On parlera alors d'un cancer *in situ*, canalaire ou lobulaire, ou de stade 0.

prolifération. Pratiquement toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein reçoivent de la radiothérapie adjuvante. 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, pour une durée de trois à six semaines.

La chimiothérapie implique, quant à elle, l'administration orale ou intraveineuse d'une combinaison de produits chimiques agissant de façon systémique (c.-à-d., qui s'étend au corps entier) afin d'empêcher l'accroissement des tumeurs malignes et la progression des cellules cancéreuses vers d'autres tissus ou organes. Ce traitement est généralement offert aux femmes présentant une tumeur de plus d'un centimètre de diamètre (Ganz, 2005). Compte tenu que la chimiothérapie agit de façon systémique, les agents toxiques utilisés sont susceptibles d'affecter toute cellule saine à croissance rapide, telles que celles du sang, du système gastro-intestinal et des cheveux. Conséquemment, certains effets secondaires temporaires peuvent survenir, tels que la neutropénie (c.-à-d., diminution du nombre de globules blancs dans le sang), l'anémie (c.-à-d., diminution de la concentration en hémoglobine dans le sang) et l'apparition de certaines infections, les nausées, vomissements et troubles intestinaux, ainsi que l'alopécie (c.-à-d., perte des cheveux et des poils corporels; DeVita et al., 2008; Partridge, Burstein, & Winer, 2001). De plus, la chimiothérapie adjuvante est susceptible d'aggraver les symptômes ménopausiques chez les femmes ménopausées (c.-à-d., en aménorrhée depuis au moins 12 mois) et provoque une aménorrhée prématurée chez environ 68 à 78% des patientes préménopausées (Lee et al., 2009; Perez-Fidalgo et al., 2009).

L'hormonothérapie, ou la thérapie endocrinienne, est un traitement systémique administré oralement qui permet de diminuer la sécrétion d'hormones sexuelles ou de bloquer leur action dans l'organisme. Elle est le plus souvent recommandée pour une période de 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 (œstrogènes, progestérone) pouvant stimuler sa croissance (70% à 75% des cas de cancer du sein; DeVita et al., 2008; Ganz, 2005). L'hormonothérapie est alors prescrite afin de réduire les risques de récurrence ou de ralentir la progression du cancer (DeVita et al., 2008). Les deux molécules d'hormonothérapie les plus fréquemment prescrites pour le

cancer du sein au Canada sont le tamoxifène (Nolvadex®), un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques visant à bloquer les effets de l'œstrogène sur les cellules mammaires, et l'anastrozole (Arimidex®), un inhibiteur de l'aromatase, dont l'action vise à supprimer la production d'œstrogènes (Institut national du cancer du Canada, 2010; Société canadienne du cancer, 2010). Le létrozole (Femara®) et l'exémestane (Aromasin®) sont deux autres inhibiteurs de l'aromatase qui, comme l'anastrozole, sont uniquement prescrits aux femmes postménopausées. Tout comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie est susceptible de provoquer une ménopause prématurée chez les femmes préménopausées. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés comptent les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les douleurs articulaires (Cella & Fallowfield, 2008).

L'immunothérapie, ou thérapie biologique, est une autre forme de traitement adjuvant systémique plus récente, qui consiste en l'administration de substances visant à renforcer le système immunitaire. Le trastuzumab (Herceptin®), de la classe des anticorps monoclonaux, est une immunothérapie fréquemment prescrite aux femmes dont le cancer du sein produit un excès de protéines HER2, un récepteur de facteurs de croissance (DeVita et al., 2008; Société canadienne du cancer, 2010). Il peut provoquer des effets secondaires semblables aux symptômes de la grippe (fièvre, frissons, nausées), des maux de tête, des éruptions cutanées ou des problèmes cardiaques (Société canadienne du cancer, 2010).

Chaque femme atteinte d'un cancer du sein se verra suggérer un plan de traitement personnalisé établi en fonction des caractéristiques spécifiques de son cancer et de ses besoins particuliers (Société canadienne du cancer, 2010). Le protocole de traitement impliquera le plus souvent une combinaison de chirurgie et de radiothérapie adjuvante, auquel pourront s'ajouter la chimiothérapie, l'hormonothérapie et/ou l'immunothérapie. Conséquemment, les femmes seront susceptibles de souffrir de nombreux effets secondaires associés à leurs différentes thérapies. Le développement d'altérations cognitives fait partie des effets secondaires potentiels de certains de ces traitements adjuvants.

#### *Cancer du sein et fonctionnement cognitif*

Le fonctionnement cognitif réfère à une variété de fonctions telles que la mémoire verbale et non-verbale, le langage, l'attention et la concentration, le fonctionnement psychomoteur, les habiletés visuo-spatiales et les fonctions exécutives, qui incluent entre

autres le raisonnement, la résolution de problèmes, la flexibilité mentale et la mémoire de travail (Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 2004). Le fonctionnement cognitif peut être évalué objectivement, c'est-à-dire en utilisant des tests neuropsychologiques standards, et subjectivement, c'est-à-dire en questionnant la personne sur la perception qu'elle a de ses capacités cognitives.

Au cours des quinze dernières années, de nombreux chercheurs se sont intéressés à documenter la présence de déficits cognitifs chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Plus du tiers des patientes rapportent une diminution de leurs capacités cognitives suite aux traitements contre le cancer, se plaignant principalement de difficultés quant à l'apprentissage de nouvelles informations et au rappel d'informations apprises récemment, d'une baisse de la capacité d'attention et de concentration et de difficultés à effectuer des tâches multiples (Bender, Paraska, Sereika, Ryan, & Berga, 2001; Brezden, Phillips, Abdoell, Bunston, & Tannock, 2000; Downie, Mar Fan, Houede-Tchen, Yi, & Tannock, 2006; Hurria et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Schagen et al., 1999; Shilling & Jenkins, 2007; van Dam et al., 1998). Plusieurs femmes ayant survécu au cancer du sein considèrent les difficultés cognitives comme leur symptôme posttraitement le plus dérangeant (Boykoff, Moieni, & Subramanian, 2009). Ces problèmes peuvent avoir d'importantes répercussions sur les personnes qui en souffrent mais aussi sur la société, en amenant, par exemple, des difficultés à accomplir ses tâches et responsabilités quotidiennes à la maison comme au travail, une diminution de la qualité de vie et le prolongement des congés de maladie, ce qui représente des coûts sociaux importants (Anderson-Hanley, Sherman, Riggs, Agocha, & Compas, 2003; Boykoff et al., 2009; Downie et al., 2006; Reid-Arndt, 2006; Reid-Arndt, Hsieh, & Perry, 2010; Von Ah, Russell, Storniolo, & Carpenter, 2009).

Les résultats d'un sondage récent effectué auprès de 471 répondants atteints de cancers variés ont révélé que la majorité des patients rapportaient des difficultés cognitives modérées à sévères (ex., diminution de la concentration : 81%; perte de mémoire à court terme : 79%; difficulté avec le rappel des mots : 78%). Aussi, plus de 60% des participants de cette étude jugeaient que les changements cognitifs survenus suite aux traitements avaient un impact sur leur fonctionnement quotidien et/ou au travail, et ce, jusqu'à plusieurs années après la fin des traitements (Hurricane Voices Breast Cancer Foundation, 2007). Les résultats de certaines études suggèrent que le fonctionnement cognitif

retournerait au niveau de base 6 à 12 mois après la fin des traitements (Collins, Mackenzie, Stewart, Bielajew, & Verma, 2009a; Fan et al., 2005; L. I. Wagner et al., 2006; Wefel, Lenzi, Theriault, Davis, & Meyers, 2004), alors que d'autres ont montré que les altérations cognitives peuvent persister jusqu'à cinq à dix ans plus tard chez certains patients (Ahles et al., 2002; Ganz et al., 2002; Kreukels, van Dam, Ridderinkhof, Boogerd, & Schagen, 2008; Yamada, Denburg, Beglinger, & Schultz, 2010).

### *Effet de la chimiothérapie*

Plusieurs effets secondaires associés à la toxicité de la chimiothérapie conventionnelle sont bien documentés dans la littérature (ex., nausées, alopecie). Plus récemment, de nombreux auteurs ont également suggéré que la chimiothérapie puisse être responsable de la détérioration du fonctionnement cognitif des patients, d'où l'appellation « *chemobrain* » communément utilisée par les scientifiques. Les premières études transversales ayant étudié la relation entre la chimiothérapie et le fonctionnement cognitif chez des femmes traitées pour un cancer du sein loco-régional supportaient fortement cette hypothèse, et des taux de prévalence d'altérations cognitives variant entre 16 et 75% ont été observés (Ahles et al., 2002; Brezden et al., 2000; Castellon et al., 2004; Fan et al., 2005; Kreukels et al., 2008; Schagen et al., 1999; Schilder et al., 2009; Tchen et al., 2003; van Dam et al., 1998; Wieneke & Dienst, 1995). Toutefois, les fonctions cognitives affectées variaient sensiblement d'une étude à l'autre (ex., attention, concentration, mémoire verbale, mémoire visuelle, langage, fonctions motrices, vitesse de traitement de l'information). Les résultats de certaines études indiquaient par ailleurs que les protocoles à haute-dose pourraient avoir des répercussions plus sévères sur les fonctions cognitives comparativement à la chimiothérapie conventionnelle, suggérant ainsi une relation dose-effet (van Dam et al., 1998).

Quatre méta-analyses ont recensé au total 34 études différentes ayant investigué la relation entre l'administration d'un traitement systémique, le plus souvent la chimiothérapie, et le fonctionnement cognitif de personnes atteintes de cancer (Anderson-Hanley et al., 2003; Falletti, Sanfilippo, Maruff, Weih, & Phillips, 2005; Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling, & Kramer, 2005a; Stewart, Bielajew, Collins, Parkinson, & Tomiak, 2006). Douze des études analysées ont inclut majoritairement des femmes traitées

pour un cancer du sein, et la majorité étaient transversales ( $n = 20$ ). Ces méta-analyses ont obtenu des tailles d'effet petites en utilisant comme groupe de comparaison des données normatives ou des groupes contrôles composés de personnes atteintes de cancer n'ayant jamais reçu de traitement systémique ou encore des personnes en bonne santé. Les résultats suggéraient un effet plus consistant sur les fonctions exécutives, la mémoire verbale, le fonctionnement psychomoteur et la vitesse de traitement de l'information.

Ces premières études comportaient toutefois d'importantes lacunes méthodologiques, telles que l'utilisation d'échantillons de petite taille, ainsi qu'une importante variabilité dans les méthodes d'évaluation et dans les critères employés pour conclure à un déficit cognitif. De plus, l'utilisation d'un devis de recherche le plus souvent transversal, sans évaluation cognitive avant le début des traitements, ne permettait pas d'émettre un lien de causalité entre le fait d'avoir reçu de la chimiothérapie et la détérioration subséquente du fonctionnement cognitif (Correa & Ahles, 2008; Shilling, Jenkins, & Trapala, 2006; Tannock, Ahles, Ganz, & Van Dam, 2004).

Comparativement aux études transversales, les études prospectives longitudinales plus récentes ont rapporté des effets encore plus subtils de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif (Bender et al., 2006; Collins et al., 2009a; Hermelink et al., 2007; Jansen, Dodd, Miaskowski, Dowling, & Kramer, 2008; Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh, & van Dam, 2006; Shilling & Jenkins, 2007; Stewart et al., 2008; Wefel et al., 2004). D'ailleurs, dans les méta-analyses citées plus haut, les tailles d'effet calculées à partir du niveau de base de la personne (c.-à-d., avant le début des traitements) étaient généralement plus faibles comparativement aux autres méthodes de comparaisons (c.-à-d., normes, groupe contrôle), suggérant un changement minimal entre les évaluations pré et posttraitement (Anderson-Hanley et al., 2003; Jansen et al., 2005a). À titre d'exemple, les résultats d'une étude longitudinale menée dans notre laboratoire ont montré que les femmes traitées par chimiothérapie et radiothérapie combinées présentaient un déficit spécifique à la fluidité verbale que l'on ne retrouvait pas chez un groupe contrôle composé de femmes ayant reçu uniquement de la radiothérapie et chez des femmes en bonne santé. Cependant, aucune différence entre ces groupes n'a été observée sur les 16 autres mesures neuropsychologiques administrées (Quesnel, Savard, & Ivers, 2009). Les résultats de Jansen et ses collaborateurs (2008) suggèrent, quant à eux, une détérioration du

fonctionnement cognitif global (c.-à-d., cote regroupant les résultats aux mesures de plusieurs fonctions cognitives) et des habiletés visuo-spatiales suite à l'administration de quatre cycles de chimiothérapie pour un cancer du sein. Par ailleurs, une amélioration des fonctions exécutives a également été observée chez ce même groupe de participantes. D'autres auteurs ont observé qu'une proportion équivalente d'individus atteints de cancer présentait un déclin cognitif entre une évaluation pré et postchimiothérapie comparativement à un groupe contrôle évalué dans le même intervalle de temps, composé d'individus en bonne santé et de personnes n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur cancer (Jenkins et al., 2006) ou de personnes souffrant de problèmes cardiaques (Mehlsen, Pedersen, Jensen, & Zachariae, 2009).

Il est intéressant de mentionner que la majorité des études ayant utilisé à la fois des mesures objectives et subjectives du fonctionnement cognitif ont révélé une association faible entre ces deux méthodes d'évaluation (Ahles et al., 2002; Castellon et al., 2004; Cimprich, So, Ronis, & Trask, 2005; Debess, Riis, Pedersen, & Ewertz, 2009; Hermelink et al., 2007; Jenkins et al., 2006; Schagen et al., 1999; van Dam et al., 1998). De plus, les plaintes subjectives d'altérations cognitives, et non les résultats obtenus à des tests neuropsychologiques, se sont avérées fortement corrélées à des facteurs d'ordre psychophysiologiques (ex., dépression, anxiété, fatigue). Il semble donc que la performance cognitive et la perception de ses propres capacités cognitives réfèrent à deux phénomènes passablement distincts (Lai et al., 2009).

En somme, la chimiothérapie pourrait contribuer à la détérioration du fonctionnement cognitif chez une certaine proportion de femmes traitées pour un cancer du sein, bien que les études ayant rigoureusement investigué ce phénomène, en employant des devis longitudinaux, observent un effet plutôt subtil. Les facteurs pouvant expliquer l'effet de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif sont actuellement méconnus, mais plusieurs hypothèses ont été suggérées (Ahles & Saykin, 2007).

*Mécanismes potentiellement impliqués.* Un des mécanismes soupçonnés impliquerait un effet direct de la toxicité de divers agents chimiothérapeutiques (ex., 5-fluorouracile, docétaxel, methotrexate, carboplatine) sur certaines structures cérébrales. Des chercheurs ayant utilisé des enregistrements électrophysiologiques et des techniques

d'imagerie ont en effet détecté des anomalies cérébrales, qui peuvent être d'ordre structurel (ex., atrophie de certaines régions du cerveau) ou fonctionnel (ex., modification de l'activité cérébrale lors d'un effort cognitif), et ce, jusqu'à dix ans après la fin des traitements (Inagaki et al., 2007; Kreukels et al., 2006; Schagen, Hamburger, Muller, Boogerd, & van Dam, 2001; Silverman et al., 2007).

Les produits toxiques dans la chimiothérapie pourraient également provoquer des dommages neuronaux par l'entremise de l'activation de cytokines pro-inflammatoires (Myers, 2010; Myers, Pierce, & Pazdernik, 2008). Ces cellules, qui seraient libérées en réaction au traitement (source de stress), provoqueraient une réaction du système immunitaire et l'apparition de symptômes tels que la fièvre, la fatigue, une perte d'appétit et des difficultés de concentration (sickness behavior syndrome; Meyers, Albitar, & Estey, 2005).

Tel que mentionné plus tôt, l'anémie compte parmi les effets secondaires potentiels de la chimiothérapie, particulièrement avec les protocoles à haute-dose. Les déficits neuropsychologiques associés à la chimiothérapie pourraient également être en partie explicables par l'anémie. En effet, cette anomalie sanguine a été associée à des risques accrus de dysfonctions cognitives conséquemment à une privation d'oxygène causant des dommages dans certaines régions cérébrales (Jacobsen et al., 2004; Shah et al., 2009).

Finalement, un autre mécanisme pouvant contribuer à la détérioration du fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein par la chimiothérapie pourrait être la diminution du niveau d'hormones reproductrices (c.-à-d., œstrogènes, progestérone) associée aux dommages causés aux tissus ovariens (Bines, Oleske, & Cobleigh, 1996; Goodwin, Ennis, Pritchard, Trudeau, & Hood, 1999). Des récepteurs œstrogéniques sont présents dans différentes structures cérébrales qui apparaissent particulièrement importantes pour l'apprentissage et la mémoire (ex., cortex cérébral, hypothalamus, amygdale, hippocampe; Ciocca & Roig, 1995; Sherwin, 2003). Chez les femmes en bonne santé, une association a été observée entre l'apparition de la ménopause, naturelle ou induite artificiellement, et des problèmes d'attention et de mémoire (Greendale et al., 2009; Vearncombe & Pachana, 2009). Par ailleurs, l'utilisation d'une hormonothérapie de remplacement dans le but de contrer les effets de la ménopause a

été associée à une amélioration de ces mêmes fonctions cognitives dans certaines études, particulièrement dans les cas où l'utilisation des hormones était débutée rapidement après le début de la ménopause (Greendale et al., 2009; Sherwin, 2006). De plus, il a été postulé que les œstrogènes puissent jouer un rôle protecteur dans le développement et l'aggravation de la maladie d'Alzheimer (Pike, Carroll, Rosario, & Barron, 2009; Yaffe, Sawaya, Lieberburg, & Grady, 1998), quoique certaines études n'ont pu confirmer cette hypothèse (Coker et al., 2010).

Ainsi, le mécanisme responsable de l'effet de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif des femmes traitées pour un cancer du sein loco-régional est vraisemblablement d'origine multifactorielle, et de futures études sont nécessaires afin de clarifier la contribution de chacun de ces facteurs (Ahles & Saykin, 2007; Hess & Insel, 2007; Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling, & Kramer, 2005b; Vodermaier, 2009). Par ailleurs, plusieurs autres facteurs associés au cancer ou à ses traitements pourraient également contribuer au développement d'altérations cognitives chez cette population. Dans une revue de la littérature, Hurria, Somlo et Ahles (2007) suggèrent que le terme « *chemobrain* » soit inadéquat pour décrire un phénomène beaucoup plus complexe. En effet, il apparaît clair que le déclin cognitif fréquemment observé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein soit dû à une combinaison de facteurs plutôt qu'à la contribution unique de la chimiothérapie. Compte tenu qu'une réduction du taux d'œstrogènes est susceptible de contribuer aux déficits cognitifs, l'hormonothérapie oncologique pourrait être un autre traitement pouvant entraîner des déficits cognitifs.

#### *Effet de l'hormonothérapie*

Certaines études ont montré que les femmes dont le protocole de traitement combinait la chimiothérapie et l'hormonothérapie présentaient davantage de déficits cognitifs comparativement aux femmes traitées par chimiothérapie seule (Bender et al., 2006; Castellon et al., 2004; Collins et al., 2009a). D'autres chercheurs n'ont toutefois pas observé cet effet additif de la thérapie endocrinienne sur l'effet délétère de la chimiothérapie (Ahles et al., 2002; Hermelink et al., 2008; Schagen et al., 1999). Très peu d'études prospectives ont étudié spécifiquement l'effet de l'hormonothérapie sur le fonctionnement cognitif. Collins et ses collaborateurs (Collins, Mackenzie, Stewart,

Bielajew, & Verma, 2009b) ont administré une batterie de tests neuropsychologiques à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein pour lequel une hormonothérapie, mais pas de chimiothérapie, était prévue. Les résultats obtenus à une seconde administration des mesures neuropsychologiques cinq à six mois après le début du traitement a montré une détérioration du fonctionnement cognitif chez une plus grande proportion de femmes utilisant le tamoxifène (39%) ou l'anastrozole (64%) comparativement à un groupe contrôle de femmes en bonne santé (7%) ayant été évaluées dans le même intervalle de temps. Quelques études ayant comparé les effets d'un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (tamoxifène) à un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou exémestane) ont suggéré que le tamoxifène puisse être plus néfaste sur les fonctions verbales alors que les inhibiteurs de l'aromatase nuiraient plus spécifiquement au fonctionnement psychomoteur (Bender et al., 2007; Schilder et al., 2009; Shilling, Jenkins, Fallowfield, & Howell, 2003).

Dans une étude randomisée en double aveugle, Jenkins et ses collègues (2008) ont évalué le fonctionnement cognitif de femmes ménopausées à risque de développer un cancer du sein avant la randomisation et 6 à 24 mois après le début de l'utilisation d'anastrozole ( $n = 111$ ) ou d'un placebo ( $n = 116$ ). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes à aucun temps de mesure sur les mesures objectives et subjectives du fonctionnement cognitif. Les auteurs ont également rapporté que peu de femmes se plaignaient d'altérations cognitives telles que mesurées par le *Cognitive Failures Questionnaires* (Broadbent, Cooper, Fitzgerald, & Parkes, 1982) aux deux temps de mesure, et ce, dans les deux groupes. Il est possible toutefois que certains facteurs associés à l'expérience des femmes traitées pour un cancer du sein influencent différemment l'évaluation subjective du fonctionnement cognitif comparativement aux femmes traitées préventivement pour un risque accru de développer la maladie.

Ainsi, il semble que l'utilisation d'une hormonothérapie oncologique puisse contribuer au développement d'altérations cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein loco-régional, et être un facteur confondant dans les études évaluant l'effet de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives. Toutefois, peu d'études ont jusqu'à maintenant exploré de manière rigoureuse cette relation, et certaines inconsistances sont observées dans les résultats obtenus (Jenkins, Atkins, & Fallowfield, 2007; Phillips & Bernhard, 2003; Vodermaier, 2009).

En somme, les femmes ayant été traitées pour un cancer du sein se plaignent fréquemment de difficultés attentionnelles et de mémoire. Suite aux résultats plus mitigés des études prospectives plus récentes, la communauté scientifique s'entend actuellement pour affirmer que la chimiothérapie conventionnelle aurait des répercussions néfastes mais néanmoins subtiles sur le fonctionnement cognitif. La prévalence de dysfonctions cognitives varie beaucoup d'une étude à l'autre, mais la majorité des auteurs suggèrent la présence d'un déclin cognitif chez environ un tiers des patientes ayant reçu de la chimiothérapie (Vodermaier, 2009). Lorsque des tests neuropsychologiques standards sont utilisés, les domaines cognitifs les plus touchés semblent être l'attention, la mémoire verbale, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. L'hormonothérapie pourrait également contribuer à exacerber les altérations cognitives, quoique cette question doive être étudiée plus à fond (Jenkins et al., 2007). Certains auteurs suggèrent qu'un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein pourrait être davantage à risque de développer des altérations cognitives (ex., caractéristiques socio-démographiques, prédisposition génétique, troubles médicaux comorbides, médicaments utilisés, détresse psychologique), mais ces caractéristiques demeurent à être étudiées rigoureusement (Kayl, Wefel, & Meyers, 2006; Reid-Armdt, 2006; Vardy & Tannock, 2007). Il est également plausible que d'autres facteurs puissent influencer les capacités cognitives indépendamment des traitements oncologiques systémiques reçus.

#### *Autres facteurs de risque possibles*

Plusieurs études ont révélé la présence d'altérations cognitives objectives ou de plaintes de problèmes cognitifs chez des patientes ayant seulement reçu des traitements localisés (c.-à-d., chirurgie, radiothérapie) ou avant même le début des traitements oncologiques (Ahles et al., 2008; Cimprich & Ronis, 2001; Cimprich et al., 2005; Hermelink et al., 2007; Hurria et al., 2006; Quesnel et al., 2009; L. I. Wagner et al., 2006; Wefel et al., 2004). Par exemple, Hemerlink et ses collègues (2007) ont obtenu des cotes moyennes inférieures à la norme pour 5 des 12 tests administrés à un groupe de patientes avant l'administration de la chimiothérapie adjuvante. Un groupe de chercheurs a récemment utilisé à la fois des tests neuropsychologiques et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) pour évaluer le fonctionnement cognitif de patientes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein avant la chimiothérapie, comparativement à un

groupe contrôle de femmes en bonne santé (Cimprich et al., 2009). En plus d'avoir obtenu des temps de réponse plus lents comparativement au groupe contrôle, les patientes ont présenté un patron d'activation cérébrale différent, suggérant le besoin de solliciter davantage de composantes cérébrales pour performer à une tâche complexe. Finalement, dans une étude ayant comparé le fonctionnement cognitif de femmes ayant subi une chirurgie pour un cancer du sein, mais n'ayant reçu aucun traitement adjuvant, avec celui d'un groupe contrôle de femmes en bonne santé, les auteurs n'ont observé aucune différence de groupes quant à leur performance mesurée objectivement. Toutefois, les patientes atteintes de cancer ont rapporté avoir perçu une plus grande détérioration de leurs fonctions cognitives au cours du dernier mois (c.-à-d., mémoire, concentration, fatigue mentale, vigueur) comparativement au groupe contrôle (Debess et al., 2009).

Une étude récente a cependant souligné la présence d'inconsistances méthodologiques qui pourraient être responsables des variations inter-études importantes obtenues quant aux taux de prévalence des altérations cognitives prétraitement, et d'une possible surestimation de ces taux (Schilder et al., 2010). Les auteurs ont évalué le fonctionnement cognitif de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein n'ayant reçu aucun traitement systémique. Les résultats de cette étude ont révélé que, selon le critère utilisé pour détecter la présence d'un déficit cognitif, les taux d'altérations cognitives variaient de 13,7 à 45,4% lorsque le groupe comparatif était composé d'individus en bonne santé et de 1,0 à 36,6% lorsque les résultats étaient comparés à des normes publiées. Schilder et ses collègues concluent qu'il est nécessaire qu'un consensus entre chercheurs soit établi quant aux mesures et aux méthodes utilisées pour étudier la présence d'altérations cognitives avant, pendant et après les traitements oncologiques.

Compte tenu que les traitements oncologiques ne semblent pas expliquer à eux seuls les altérations cognitives rapportées et observées chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, plusieurs chercheurs ont souligné l'importance d'évaluer le rôle de facteurs contributifs additionnels (Ahles & Saykin, 2007; Anderson-Hanley et al., 2003; Hede, 2008; Hess & Insel, 2007; Jansen et al., 2005b; Kayl et al., 2006; Marín, Sanchez, Arranz, Aunon, & Baron, 2009; Reid-Arndt, 2006; Vandenbossche, Fery, & Razavi, 2009; Vodermaier, 2009). À titre d'exemples, certains facteurs biologiques, tels que l'utilisation de médicaments pouvant affecter le système nerveux central (ex., opioïdes, corticostéroïdes,

psychotropes; Brooks & Hoblyn, 2007; Brown, 2009; Kurita, Lundorff, Pimenta, & Sjogren, 2009; Wolkowitz et al., 1990), le statut ménopausique avant le début des traitements (Cimprich et al., 2005; Greendale et al., 2009) et certaines vulnérabilités génétiques (ex., la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène apolipoprotéine E [APOE]; Ahles et al., 2003) pourraient contribuer aux déficits cognitifs rapportés et observés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Certaines caractéristiques sociodémographiques pourraient également augmenter le risque que le fonctionnement cognitif se détériore au cours de la trajectoire de soins, telles qu'un âge plus élevé, et un plus faible niveau d'éducation ou intellectuel (Cimprich et al., 2005; Ouimet, Stewart, Collins, Schindler, & Bielajew, 2009; Stewart et al., 2008). Finalement, des symptômes psychophysiologiques ont également été identifiés comme potentiellement contributives aux altérations cognitives, tels la dépression, l'anxiété et la fatigue (Castellon et al., 2004; Mehnert et al., 2007; Stewart et al., 2008; Vearncombe et al., 2009).

Un certain nombre de modèles multifactoriels ont été proposés pour expliquer la détérioration du fonctionnement cognitif chez les personnes atteintes de cancer (Ahles & Saykin, 2007; Hess & Insel, 2007; Jansen et al., 2005b; Vardy & Tannock, 2007; Vardy, Wefel, Ahles, Tannock, & Schagen, 2008; Vodermaier, 2009). Parmi ceux-ci, le modèle conceptuel proposé par Hess et ses collaborateurs (2007) apparaît particulièrement intéressant, car il tient compte à la fois des facteurs médiateurs physiologiques et psychologiques, et donc des mécanismes potentiellement impliqués dans la relation entre les traitements oncologiques et le fonctionnement cognitif, de même que des variables modératrices indépendantes du cancer ou de ses conséquences (voir Annexe A).

Quoique ne figurant dans aucun de ces modèles, l'insomnie pourrait également faire partie des facteurs contribuant aux détériorations cognitives associées au cancer (Castellon & Ganz, 2009; Marín et al., 2009). Toutefois, malgré qu'il s'agisse d'un problème particulièrement prévalent chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, aucune étude n'a jusqu'à maintenant évalué de façon systématique la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez cette population.

## Insomnie

### *Définition de l'insomnie*

L'insomnie se définit comme une plainte hétérogène d'un sommeil insatisfaisant quant à sa durée, son efficacité ou sa qualité. Le type d'insomnie est déterminé par le moment durant la nuit où les difficultés sont principalement vécues. Les personnes souffrant de ce problème peuvent avoir une difficulté marquée à l'endormissement (insomnie initiale), des éveils nocturnes fréquents ou prolongés avec une difficulté à se rendormir (insomnie de maintien) ou un réveil matinal précoce (insomnie terminale ou tardive). Plusieurs insomniaques présentent des difficultés mixtes, c'est-à-dire une combinaison d'insomnie initiale et d'insomnie de maintien et/ou terminale. D'autres se plaignent plutôt d'un sommeil non réparateur. L'insomnie peut être aiguë ou transitoire, c'est-à-dire que les difficultés de sommeil sont situationnelles et se résorbent en moins d'un mois. L'insomnie qui dure entre un et six mois est considérée à court terme, alors qu'elle est jugée comme étant chronique si elle persiste 6 mois ou plus (Morin, 1993).

Par ailleurs, le syndrome ou le trouble d'insomnie se distingue de la présence de difficultés de sommeil ou de symptômes d'insomnie sous cliniques (Ohayon, 2002). Selon les critères combinés de la deuxième édition de *l'International Classification of Sleep Disorders* (American Academy of Sleep Medicine, 2005), de la quatrième édition, texte révisé, du *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000) et ceux habituellement utilisés dans les recherches sur le sujet, le syndrome d'insomnie se définit par : (a) la plainte d'un sommeil insatisfaisant; (b) une latence de sommeil (i.e., temps avant l'endormissement depuis la fermeture des lumières) ou un temps éveillé durant la nuit supérieur à 30 minutes; (c) une efficacité du sommeil (durée totale du sommeil / temps passé au lit multiplié par 100) inférieure à 85%; (d) la présence de ces difficultés de sommeil au moins trois nuits par semaine; (e) et depuis au moins un mois; et (f) ces difficultés sont associées à une détérioration significative du fonctionnement social et/ou occupationnel (ex., fatigue, perturbation de l'humeur, problèmes de concentration) ou à une détresse marquée (Morin, 1993). Il est largement reconnu dans la littérature que les mesures subjectives (ex., questionnaires, auto-enregistrement du sommeil) et objectives (ex., enregistrement polysomnographique,

actigraphie) du sommeil sont généralement faiblement corrélées entre elles (Baker, Maloney, & Driver, 1999; Frankel, Coursey, Buchbinder, & Snyder, 1976; Rosa & Bonnet, 2000; Rotenberg, Indursky, Kayumov, Sirota, & Melamed, 2000; Spinweber, Johnson, & Chin, 1985; Young, Rabago, Zgierska, Austin, & Laurel, 2003). Compte tenu que l'aspect central du phénomène de l'insomnie demeure la perception d'un sommeil insatisfaisant de même que des impacts négatifs sur le fonctionnement qui en découlent, les critères diagnostiques ci-dessus sont généralement mesurés subjectivement (Morin, 2000).

Actuellement, le diagnostic d'insomnie primaire peut être posé lorsque les difficultés de sommeil ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un autre trouble mental ou d'un autre trouble du sommeil et ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale (American Psychiatric Association, 2000).

#### *Prévalence de l'insomnie*

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent dans la population en général. En effet, environ 30% de la population éprouverait des difficultés de sommeil, et 6 à 12% souffrirait d'un syndrome d'insomnie (Buysse et al., 2008; Ford & Kamerow, 1989; Kim et al., 2009; Mellinger, Balter, & Uhlenhuth, 1985; Morin, LeBlanc, Daley, Gregoire, & Merette, 2006; Ohayon, 2002; Ohayon, Caulet, & Guilleminault, 1997; Xiang et al., 2008). Il y a quelques années, des auteurs ont estimé que l'insomnie secondaire pourrait représenter jusqu'aux trois quarts des cas d'insomnie (McCrae & Lichstein, 2001). Contrairement à l'insomnie primaire, on considérait que l'insomnie était secondaire lorsqu'elle était directement liée à un autre trouble du sommeil ou à un trouble psychopathologique, ou était liée aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale (American Sleep Disorders Association, 1997). Cependant, les différents ouvrages de référence et les auteurs ne s'entendaient pas sur les critères opérationnels de l'insomnie secondaire et il apparaissait souvent difficile d'identifier une relation causale et sa direction lorsque l'insomnie était accompagnée d'une autre condition médicale ou psychologique (McCrae & Lichstein, 2001). Ainsi, les chercheurs en sommeil ont récemment fait consensus à l'effet d'utiliser l'appellation « insomnie comorbide » plutôt qu'« insomnie secondaire » pour désigner ce type de

problème (National Institutes of Health, 2005). En ce sens, l'*American Psychiatric Association* a rendu disponible au public les modifications qui sont susceptibles d'être apportées dans la cinquième édition du DSM. Il y est entre autres recommandé d'éliminer le terme « insomnie primaire » et d'utiliser plutôt la terminologie « trouble d'insomnie accompagné ou non d'un trouble comorbide », afin d'éviter que le clinicien ait à émettre une attribution causale entre l'insomnie et le trouble comorbide (American Psychiatric Association, 2010).

#### *Prévalence de l'insomnie comorbide au cancer du sein*

L'insomnie compte parmi les problèmes les plus fréquemment rapportés par les personnes atteintes de cancer. Les études effectuées auprès d'échantillons hétérogènes (types et stades de cancer confondus) suggèrent que de 30 à 60% des patients récemment diagnostiqués ou traités pour cette maladie (Davidson, MacLean, Brundage, & Schulze, 2002; Fortner, Stepanski, Wang, Kasprovicz, & Durrence, 2002; J. Savard & Morin, 2001; J. Savard, Villa, Ivers, Simard, & Morin, 2009) ou souffrant d'un cancer avancé (Mercadante, Girelli, & Casuccio, 2004) rapportent des difficultés de sommeil. Certains auteurs ont observé une prévalence de difficultés de sommeil plus élevée chez des patients atteints de cancers de types variés (40% et 45%) comparativement à un groupe contrôle formé d'individus en bonne santé (15% et 14%; Kaye, Kaye, & Madow, 1983; Malone, Harris, & Luscombe, 1994).

Une étude épidémiologique récente menée auprès de 991 patients atteints d'un cancer non métastatique (sites variés) pendant la phase péri-opératoire a révélé une prévalence du syndrome d'insomnie plus élevée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (36%) comparativement aux autres types de cancer (15,8% à 30,0%; J. Savard et al., 2009). C'est également chez cette population que la plus forte prévalence de symptômes d'insomnie sous-cliniques a été observée (70%). Les résultats de cette étude longitudinale indiquent que la prévalence de l'insomnie a décliné graduellement sur une période de 18 mois suivant la phase péri-opératoire, mais que les taux de prévalence du syndrome d'insomnie et des symptômes d'insomnie sous-clinique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein demeuraient tout de même très élevés (prévalence combinée de 42%; J. Savard, Villa, Caplette-Gingras, Ivers, & Morin, 2010). De plus, l'insomnie semble devenir

chronique dans une grande proportion des cas. En effet, tous sites de cancer confondus, 34% des patients présentant des symptômes d'insomnie au niveau de base ont développé un syndrome d'insomnie à un moment ou à un autre de l'étude, et 4% ont développé un syndrome d'insomnie chronique et persistant. De plus, chez les patients souffrant d'un syndrome d'insomnie au niveau de base, le syndrome a persisté tout au long de la période de 18 mois pour 38% d'entre eux. Les femmes atteintes d'un cancer du sein pourraient être particulièrement à risque de développer de l'insomnie compte tenu de certaines caractéristiques sociodémographiques (ex., genre, âge), des effets secondaires associés aux traitements oncologiques (ex., bouffées de chaleur associées au développement ou à l'aggravation de la ménopause) et de la détresse psychologique fréquemment observée chez cette population (ex., dépression, anxiété; Fiorentino & Ancoli-Israel, 2006).

#### *Conséquences possibles de l'insomnie*

De nombreuses répercussions peuvent découler de l'insomnie, particulièrement lorsque celle-ci est chronique (Drake, Roehrs, & Roth, 2003; Roth & Ancoli-Israel, 1999). La plainte subjective de conséquences diurnes associées à l'insomnie, telle qu'une détérioration du fonctionnement quotidien ou une détresse significative, fait d'ailleurs partie des critères diagnostiques du syndrome d'insomnie (American Academy of Sleep Medicine, 2005; American Psychiatric Association, 2000). Plusieurs auteurs se sont intéressés à mesurer ces conséquences. Certaines études menées dans la population en général ont notamment montré que l'insomnie augmente le risque de développer des troubles psychiatriques, comme les troubles anxieux, dépressifs et d'abus de substance (Ford & Kamerow, 1989; Ohayon & Roth, 2003) ou médicaux (Léger, Guilleminault, Bader, Levy, & Paillard, 2002). L'insomnie est également associée à une diminution de la qualité de vie dans la population en général (Léger, Scheuermaier, Philip, Paillard, & Guilleminault, 2001; Zammit, Weiner, Damato, Sillup, & McMillan, 1999) comme chez les patients atteints de cancer (Fortner et al., 2002). Par ailleurs, la fatigue représente une des plaintes les plus souvent rapportées par les personnes souffrant d'insomnie (Lichstein, Durrence, Bayen, & Riedel, 2001; Morin, 1993). Quoique certains auteurs suggèrent que l'insomnie et la fatigue consistent en des phénomènes indépendants (ex., Haghghat, Akbari, Holakouei, Rahimi, & Montazeri, 2003), la majorité des études ont montré une relation significative entre ces deux symptômes dans le contexte du cancer (Davidson et al.,

2002; Donovan & Jacobsen, 2007; Irvine, Vincent, Graydon, & Bubela, 1998; Redeker, Lev, & Ruggiero, 2000; Roscoe et al., 2007; Theobald, 2004). L'insomnie pourrait également résulter en une baisse de productivité et de la sécurité au travail et en une augmentation subséquente des coûts pour l'employeur et la société en général (Rosekind et al., 2010). Finalement, l'insomnie peut également contribuer à une altération des fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire et la vitesse psychomotrice (Riedel & Lichstein, 2000).

### *Fonctionnement cognitif et insomnie*

#### *Insomnie primaire*

*Mesures subjectives du fonctionnement cognitif.* Plusieurs études ont porté sur les conséquences potentielles des problèmes de sommeil sur les fonctions cognitives des personnes qui en souffrent. Quelques auteurs ont évalué le fonctionnement cognitif de manière subjective seulement, c'est-à-dire en utilisant des questionnaires évaluant la perception des individus quant à leurs capacités. Par exemple, Roth et Ancoli-Israel (1999) ont observé qu'une proportion plus faible de participants souffrant d'insomnie chronique rapportaient avoir une concentration « bonne » à « excellente » comparativement aux participants souffrant d'insomnie occasionnelle ou sans insomnie. Aussi, plus de la moitié des répondants qui présentaient des difficultés de sommeil chroniques ont signifié avoir des troubles de mémoire « parfois » ou « souvent ». Dans l'étude de Coyle (1998), les participants aux prises avec des difficultés de sommeil rapportaient davantage d'altérations cognitives perçues, mesurées à l'aide du *Cognitive Failures Questionnaire* (Broadbent et al., 1982), comparativement aux bons dormeurs. Une autre étude a évalué subjectivement le sommeil et le fonctionnement cognitif d'un échantillon normatif de 1026 personnes âgées de 60 ans et plus. Les résultats ont montré que la présence de difficultés cognitives était associée à une durée moyenne de sommeil nocturne de 6 heures ou moins, ainsi qu'à une durée moyenne de sommeil diurne (sieste) d'une heure ou plus (Ohayon & Vecchierini, 2005).

*Mesures objectives du fonctionnement cognitif.* Plusieurs auteurs ont tenté d'objectiver les déficits cognitifs dont se plaignent fréquemment les insomniaques. Toutefois, les résultats sont variables d'une étude à l'autre. Ces variations peuvent

s'expliquer en partie par le fait que les études n'ont pas toutes mesuré les mêmes fonctions et que, même dans ce cas, celles-ci n'étaient pas toujours évaluées avec les mêmes tests. L'absence de batterie standard de tests neuropsychologiques est donc un problème rendant les comparaisons inter-études difficiles. Néanmoins, plusieurs auteurs ont rapporté une performance altérée des personnes souffrant d'insomnie pour au moins un test neuropsychologique (Altena, Van Der Werf, Strijers, & Van Someren, 2008; Blackwell et al., 2006; Bonnet & Arand, 1995; Edinger et al., 1997b; Edinger, Means, Carney, & Krystal, 2008; Haimov, Hanuka, & Horowitz, 2008; Hauri, 1997; Mendelson, Garnett, Gillin, & Weingartner, 1984; Randazzo, Schweitzer, Stone, Compton, & Walsh, 2000; Schmutte et al., 2007; Schneider-Helmert, 1987; Schneider, Fulda, & Schulz, 2004; Sugerma, Stern, & Walsh, 1985; Szelenberger & Niemcewicz, 2000; Tworoger, Lee, Schernhammer, & Grodstein, 2006; Varkevisser & Kerkhof, 2005; Vignola, Lamoureux, Bastien, & Morin, 2000), alors que d'autres n'ont observé aucune différence significative entre des personnes aux prises avec des difficultés de sommeil et des bons dormeurs (Broman, Lundh, Aleman, & Hetta, 1992; Dorsey & Bootzin, 1997; Edinger et al., 2008; Haimov et al., 2008; Orff, Drummond, Nowakowski, & Perils, 2007; Schneider et al., 2004; Tworoger et al., 2006; Varkevisser, Van Dongen, Van Amsterdam, & Kerkhof, 2007).

Dans une revue de la littérature (11 études recensées) visant à comparer le fonctionnement diurne des personnes souffrant d'insomnie et des personnes sans plainte d'insomnie, Riedel et Lichstein (2000) ont conclu que les résultats ne montraient pas d'altération significative du fonctionnement chez les insomniaques sur la majorité des mesures neuropsychologiques utilisées. Des 54 comparaisons rapportées par les auteurs, 13 (24%) ont révélé un déficit chez les individus souffrant d'insomnie. Ces différences ont été observées sur une variété de mesures, différant d'une étude à l'autre (ex., mémoire à court terme, vitesse de traitement de l'information). Parmi les premières études effectuées, celle de Mendelson et ses collaborateurs (1984) a comparé la performance de dix insomniaques à celle de dix bons dormeurs sur une batterie de tests neuropsychologiques. Comparativement au groupe contrôle, les insomniaques ont présenté un déficit au test de fluidité verbale sémantique, alors qu'aucune différence de groupes n'a été observée quant aux tests d'attention, de vigilance et de mémoire épisodique. D'un autre côté, l'étude de

Broman et ses collègues (1992) n'a révélé aucune différence significative entre le fonctionnement cognitif mesuré objectivement de 20 insomniaques comparativement à celui de 20 bons dormeurs. La batterie de tests utilisée permettait d'évaluer le temps de réaction simple, la mémoire épisodique et les habiletés psychomotrices.

Dans une seconde recension des écrits visant à explorer les dysfonctions cognitives associées aux troubles du sommeil, Fulda et Schulz (2001) sont arrivés sensiblement aux mêmes conclusions après avoir recensé 18 études comparant la performance cognitive d'insomniaques comparativement à un groupe contrôle sans difficultés de sommeil, dont 9 études relevées précédemment par Riedel et Lichstein (2000). Parmi les études décrites dans cette recension, celle de Hauri et ses collaborateurs (1997) a montré que, comparativement à un groupe de bons dormeurs, les insomniaques présentaient des altérations cognitives significativement plus importantes sur le plan du temps de réaction simple et complexe ainsi que de la mémoire de travail. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre ces groupes quant aux habiletés psychomotrices et à l'attention divisée. De façon générale, Fulda et Schulz (2001) sont arrivés à la conclusion qu'il y a absence de dysfonctions cognitives consistantes chez les personnes souffrant d'insomnie. Toutefois, il apparaît que certains déficits neuropsychologiques soient plus fréquemment observés, notamment en ce qui concerne l'empan attentionnel et la vigilance. De plus, certains résultats, tels que ceux de Randazzo et ses collègues (2000), avancent que les fonctions verbales et exécutives pourraient également être altérées chez les personnes souffrant d'insomnie primaire bien que davantage d'études semblent nécessaires pour tirer une conclusion claire à cet effet. Parmi les études plus récentes qui ont paru après cette recension des écrits, Haimov et ses collègues (2008) ont partiellement corroboré ces conclusions en montrant une performance altérée des insomniaques comparativement aux bons dormeurs quant à l'empan mnésique, à l'attention soutenue, à l'estimation temporelle et aux fonctions exécutives, alors qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à leur performance à un test de nomination d'objets et aux habiletés psychomotrices.

Deux autres recensions de la littérature plus récentes ont été effectuées. Shekleton, Rogers et Rajaratnam (2010) ont procédé à une revue de 18 études ayant comparé la performance d'insomniaques à celle de bons dormeurs sur des mesures d'attention (sélective, soutenue, alternance), de vitesse psychomotrice, de mémoire de travail,

d'apprentissage et de fonctionnement exécutif. Environ 50% des études recensées n'avaient pas été incluses dans les relevés de la littérature précédents (c.-à-d., Fulda & Schulz, 2001; Riedel & Lichstein, 2000). Encore une fois, les auteurs soulignent la présence de résultats inconsistants et parfois même contradictoires. Néanmoins, les auteurs mentionnent que les insomniaques présentent davantage de difficultés lors de tâches attentionnelles impliquant des processus complexes (ex., attention soutenue, alternance) et la mémoire de travail. Finalement, les résultats d'une méta-analyse quantitative récente indiquent que, comparativement aux bons dormeurs, les individus souffrant d'insomnie présentent des altérations significatives de l'attention soutenue et de la vigilance, de la mémoire épisodique et de travail, de la fluidité verbale et des habiletés de résolution de problèmes (Fortier-Brochu, Beaulieu-Bonneau, Ivers, & Morin, in press). Les grandeurs d'effet obtenues étaient généralement de petites à modérées.

Dans les études ayant utilisé à la fois des mesures subjectives et objectives du fonctionnement cognitif, le groupe d'individus souffrant d'insomnie rapportait généralement des capacités cognitives significativement plus faibles comparativement au groupe de bons dormeurs, alors qu'aucune différence n'était observée entre les groupes quant à leur performance mesurée objectivement (Broman et al., 1992; Orff et al., 2007; Varkevisser et al., 2007). Les résultats de Vignola et ses collaborateurs (2000) ont révélé une performance significativement plus faible des insomniaques comparativement aux bons dormeurs sur deux des treize mesures neuropsychologiques administrées (attention/concentration) et sur douze des treize indices de fonctionnement cognitif subjectif utilisés. Les auteurs ont soulevé la possibilité que les différences observées entre les mesures objectives et subjectives du fonctionnement cognitif puissent refléter une perception erronée des insomniaques quant à leurs capacités. Dans une autre étude, Kronholm et ses collègues (2009) ont observé que les variables du sommeil (ex., fatigue, somnolence, durée du sommeil) contribuaient pour une faible proportion de la variance de la performance cognitive objective (1,4 – 3,8%), mais pour 10,2% de la variance de la mémoire évaluée subjectivement.

Il est intéressant de noter que certains auteurs ont suggéré que l'utilisation d'un enregistrement polysomnographique ambulatoire (c.-à-d., à la maison) plutôt qu'en laboratoire puisse contribuer à mieux détecter les altérations cognitives le jour suivant

l'enregistrement en favorisant une nuit de sommeil plus représentative du sommeil habituel (Edinger et al., 1997b). Cependant, la majorité des chercheurs ayant mesuré le sommeil objectivement ont utilisé un enregistrement polysomnographique en laboratoire (ex., Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008; Broman et al., 1992; Hauri, 1997; Mendelson et al., 1984; Schneider-Helmert, 1987; Schneider et al., 2004; Szelenberger & Niemcewicz, 2000; Vignola et al., 2000).

En résumé, malgré la présence de résultats inconsistants, il existe des preuves empiriques d'une relation entre l'insomnie primaire et une altération du fonctionnement cognitif. Les fonctions cognitives qui semblent les plus susceptibles d'être affectées sont l'attention soutenue et la vigilance, ainsi que la mémoire, particulièrement en ce qui concerne la mémoire de travail et le rappel d'informations verbales ou visuelles. Cependant, il faut noter que certains auteurs n'ont pas observé de relation significative entre l'insomnie et une altération de l'attention ou de la mémoire (Bonnet & Arand, 1995; Hauri, 1997; Mendelson et al., 1984; Orff et al., 2007; Randazzo et al., 2000; Varkevisser et al., 2007; Vignola et al., 2000), alors que d'autres ont conclu à un déficit des habiletés psychomotrices, des fonctions exécutives ou du langage (Blackwell et al., 2006; Haimov et al., 2008; Hauri, 1997; Mendelson et al., 1984; Randazzo et al., 2000; Schmutte et al., 2007; Varkevisser & Kerkhof, 2005). Ensemble, ces études suggèrent que, comme pour ceux associés aux traitements oncologiques, les déficits cognitifs liés à l'insomnie primaire soient plutôt subtils.

#### *Insomnie comorbide*

Malgré le fait que l'insomnie soit un phénomène commun chez les individus souffrant de troubles médicaux (McCrae & Lichstein, 2001; Sutton, Moldofsky, & Badley, 2001; Taylor et al., 2007), peu d'études ont jusqu'à maintenant investigué la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif dans ce contexte. Lichstein et ses collaborateurs (2001) ont mesuré subjectivement le fonctionnement cognitif d'adultes âgés de 58 ans et plus souffrant d'insomnie chronique secondaire à un trouble médical (ex., douleur chronique, maladie respiratoire) ou psychiatrique (ex., dépression, trouble anxieux) comparativement à des individus souffrant d'insomnie primaire et à des bons dormeurs. Les participants présentant de l'insomnie secondaire avaient un fonctionnement cognitif plus

altéré comparativement aux participants souffrant d'insomnie primaire, qui eux, rapportaient davantage de difficultés cognitives que les bons dormeurs. Quoique les conclusions que l'on puisse en tirer soient limitées par l'utilisation unique de mesures subjectives, cette étude suggère que l'insomnie comorbide puisse être associée à davantage de répercussions négatives que l'insomnie primaire sur le fonctionnement cognitif. À notre connaissance, une seule étude a évalué la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez des femmes traitées pour un cancer du sein. Shilling et Jenkins (2007) ont interviewé 142 femmes ayant reçu des traitements adjuvants afin d'évaluer la relation entre la perception des participantes quant à leurs fonctions cognitives, leur qualité de vie et leur niveau de détresse psychologique. Entre 61 et 72% des participantes se plaignaient de difficultés de sommeil. Aucune association n'a été observée entre ces difficultés et une plainte de difficultés cognitives quatre semaines après la fin de la chimiothérapie, alors qu'elles étaient significativement associées à des problèmes de concentration six mois après la fin des traitements.

En somme, il semble que certaines altérations cognitives mesurées objectivement (c.-à-d., par des tests neuropsychologiques standards) et subjectivement (c.-à-d., par des questionnaires auto-administrés) puissent être associées à l'insomnie dans la population en général. De plus, les données disponibles suggèrent que ces deux modalités d'évaluation du fonctionnement cognitif ne mesurent pas exactement le même construit puisque peu de relations sont observées entre ces deux types de mesures (Broman et al., 1992; Kronholm et al., 2009; Orff et al., 2007; Vignola et al., 2000). Il apparaît également que seules les mesures subjectives soient significativement associées à la détresse psychologique. L'attention et la mémoire semblent être des fonctions particulièrement vulnérables à l'insomnie, mais des altérations des fonctions motrices, exécutives et du langage ont également été observées. Il s'avère donc nécessaire que les études futures incluent une batterie de tests neuropsychologiques standards permettant d'évaluer une vaste étendue de fonctions cognitives, tout en privilégiant, pour chacune de ses fonctions, des tests neuropsychologiques sensibles aux altérations cognitives observées chez les individus souffrant d'insomnie. Par ailleurs, une étude suggère que la plainte subjective de difficultés cognitives soit plus sévère dans le contexte de l'insomnie comorbide que de l'insomnie primaire, mais cette question a reçu très peu d'attention jusqu'à présent. Une relation

significative a également été observée entre la présence de difficultés de sommeil et des problèmes de concentration tels que rapportés par des femmes ayant reçu de la chimiothérapie pour un cancer du sein (Shilling & Jenkins, 2007). Toutefois, aucune étude n'a encore évalué la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif mesuré objectivement dans le contexte d'une maladie physique comme le cancer du sein. Il s'agit de l'objectif principal de cette thèse. Un autre but de la thèse est d'identifier certaines caractéristiques sociodémographiques et cliniques qui augmentent le risque de difficultés cognitives associées à l'insomnie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. En effet, il a été mentionné précédemment que des femmes présentant certaines caractéristiques spécifiques pourraient être plus susceptibles de développer des altérations cognitives suite aux traitements oncologiques.

#### Modérateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif

Un modérateur est une variable qui peut affecter la direction et/ou la force d'une relation entre une variable indépendante et une variable dépendante (Baron & Kenny, 1986). Ainsi, la relation entre la variable indépendante (ex., insomnie) et la variable dépendante (ex., fonctionnement cognitif) varie selon les différents niveaux d'une troisième variable. Peu d'études ont évalué le rôle modérateur de certains facteurs pouvant influencer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif. Quelques hypothèses à cet effet peuvent être avancées sur la base de la littérature ayant étudié la population en général.

#### *Caractéristiques sociodémographiques*

Il est largement reconnu que certaines caractéristiques sociodémographiques sont susceptibles d'affecter le fonctionnement cognitif dans la population en général, telles l'âge, le niveau d'éducation ainsi que le quotient intellectuel (Lezak et al., 2004; Salthouse, 2009; Tucker-Drob, Johnson, & Jones, 2009). Dans le contexte du cancer du sein, il a été observé qu'un âge plus avancé, de même qu'un niveau d'éducation et intellectuel plus faibles, étaient associés à un risque plus élevé de présenter des déficits cognitifs (Cimprich et al., 2005; Jenkins et al., 2006; Ouimet et al., 2009; Stewart et al., 2008). Par ailleurs, ces mêmes variables sociodémographiques ont également été associées à l'insomnie dans la population en général (Gellis et al., 2005; Morin et al., 2009; Ohayon & Zulley, 2001; Xiang et al., 2008). Il est donc possible que les femmes présentant ces caractéristiques

soient davantage vulnérables à présenter des difficultés cognitives dans un contexte d'insomnie, comparativement aux femmes plus jeunes ou avec un plus haut niveau de scolarité ou intellectuel.

### *Statut ménopausique*

Tel que mentionné précédemment, il a été proposé que la diminution du niveau d'hormones reproductrices (ex., œstrogènes) engendrée par une ménopause naturelle ou induite artificiellement puisse résulter en une détérioration des capacités cognitives (Greendale et al., 2009; Vearncombe & Pachana, 2009) et certaines données de recherche supportent le rôle protecteur des œstrogènes contre le déclin cognitif associé au vieillissement normal (Erlanger, Kutner, & Jacobs, 1999; Janowsky, 2002; Norbury, Craig, Cutter, Whitehead, & Murphy, 2004; Sherwin & Henry, 2008). La chimiothérapie et l'hormonothérapie adjuvantes sont toutes deux susceptibles d'engendrer une chute abrupte des niveaux œstrogéniques chez les femmes préménopausées, comparativement à une diminution plus graduelle chez les femmes déjà ménopausées. Ainsi, certains auteurs ont suggéré que le statut ménopausique avant le début des traitements pourrait influencer la vulnérabilité des femmes à une détérioration subséquente de leurs fonctions cognitives (Bender et al., 2001; Cimprich et al., 2005; Greendale et al., 2009). Les résultats de Jenkins et ses collaborateurs (2006) vont dans le sens de cette hypothèse. Ils ont révélé que les femmes ayant subi une ménopause induite par des traitements systémiques pour un cancer du sein étaient plus susceptibles de présenter un déclin cognitif après la chimiothérapie.

Par ailleurs, les changements œstrogéniques qui surviennent pendant la période de transition ménopausique naturelle ont été associés à une détérioration de la qualité du sommeil chez les femmes en bonne santé (Dennerstein, Lehert, Guthrie, & Burger, 2007; Freedman, Benton, Genik, & Graydon, 2006; Kravitz et al., 2008). Dans le contexte du cancer du sein, les conséquences associées aux changements hormonaux dus à l'administration de traitements adjuvants systémiques, telles que les bouffées de chaleur, demeurent souvent non traitées compte tenu de la contre-indication pour cette population d'utiliser une hormonothérapie de remplacement (Harris, Remington, Trentham-Dietz, Allen, & Newcomb, 2002; Holmberg & Anderson, 2004). Des travaux empiriques ont montré que les bouffées de chaleur sont associées à des symptômes d'insomnie ou à une

détérioration de la qualité du sommeil mesurée objectivement par PSG chez les femmes traitées pour un cancer du sein (Carpenter, Johnson, Wagner, & Andrykowski, 2002; Mourits et al., 2002; J. Savard et al., 2004; M.H. Savard, Savard, Trudel-Fitzgerald, Ivers, & Quesnel, in press). Ensemble, ces résultats suggèrent un rôle modérateur possible du statut ménopausique dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein.

#### *Médication hypnotique*

Certaines médications fréquemment utilisées pour traiter les difficultés de sommeil chez les patients atteints de cancer (ex., benzodiazépines, hypnotiques non-benzodiazépines; Casault, Savard, Simard, & Ivers, 2008; Davidson et al., 2002) pourraient également influencer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif (Brooks & Hoblyn, 2007; Curran et al., 2003; Leufkens, Lund, & Vermeeren, 2009; Pat McAndrews et al., 2003; Tata, Rollings, Collins, Pickering, & Jacobson, 1994). Plusieurs recherches suggèrent un effet néfaste de la prise de benzodiazépines sur le fonctionnement cognitif mesuré subjectivement (Massin-Krauss, Bacon, & Danion, 2002; Rickels, Lucki, Schweizer, Garcia-Espana, & Case, 1999; Verster et al., 2002; Vignola et al., 2000) et objectivement (Brosan, Broadent, Nutt, & Broadent, 1986; Curran et al., 2003; Foy et al., 1995; Golombok, Moodley, & Lader, 1988; Gray et al., 2003; Massin-Krauss et al., 2002; Mintzer et al., 2001; Pat McAndrews et al., 2003; Rickels et al., 1999; Tata et al., 1994; Verster et al., 2002; Vignola et al., 2000) alors que d'autres n'ont pu répliquer cet effet (Allard, Artero, & Ritchie, 2003; Lucki, Rickels, & Geller, 1986; McAndrews, Kayumov, Phillipson, & Shapiro, 2000; Stip, Furlan, Lussier, Bourgouin, & Elie, 1999). Par ailleurs, lorsque des différences ont été observées entre les utilisateurs et les non-utilisateurs de benzodiazépines, celles-ci ne semblaient pas s'expliquer par la présence concomitante de détresse psychologique (Gray et al., 2003; Pat McAndrews et al., 2003; Stip et al., 1999; Vignola et al., 2000). Bien que certaines études suggèrent que les nouveaux hypnotiques non-benzodiazépines à courte action (c.-à-d., zolpidem, zopiclone) n'affecteraient pas le fonctionnement cognitif (Berthelon, Bocca, Denise, & Pottier, 2003; Hemmeter, Muller, Bischof, Annen, & Holsboer-Trachsler, 2000; Nakajima et al., 2000), d'autres auteurs ont observé certains effets néfastes de ces molécules sur la performance (Leufkens et al., 2009; Zammit, 2009). Finalement, il semble que l'utilisation d'antidépresseurs soit rarement

reliée à une altération du fonctionnement cognitif (Mellinger et al., 1985; Roehrs & Roth, 2004) et pourrait même être associée à une amélioration des capacités cognitives chez des personnes souffrant de dépression (Allard et al., 2003; Alves et al., 2007).

En somme, certaines variables ont été associées à un risque plus élevé de présenter, d'une part, des altérations cognitives et, d'autre part, de l'insomnie, dans la population en général et/ou chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Ainsi, l'âge, le niveau d'éducation, le potentiel intellectuel, le statut ménopausique avant le début des traitements et l'utilisation d'hypnotiques (benzodiazépines ou non-benzodiazépines) pourraient agir comme variables modératrices dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Ces variables augmenteraient ou diminueraient donc le risque que les patientes présentent des altérations cognitives associées à l'insomnie. Le mécanisme expliquant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif est un autre aspect qui demeure actuellement méconnu.

#### Médiateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif

Un médiateur est une variable qui contribue directement à la relation entre une variable indépendante et une variable dépendante (Baron & Kenny, 1986). Très peu d'études ont investigué l'apport de variables médiatrices dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, c'est-à-dire les mécanismes par lesquels l'insomnie pourrait contribuer à la détérioration des capacités cognitives. Quelques hypothèses ont été suggérées, principalement dans le contexte de l'insomnie primaire.

#### *Architecture du sommeil*

L'architecture du sommeil, telle que mesurée objectivement par un enregistrement polysomnographique (PSG), réfère à la structure du sommeil, composée de sommeil NREM (*non-rapid eye movement*) et de sommeil paradoxal ou REM (*rapid-eye-movement*), qui est organisée selon une série de cycles de sommeil durant la nuit. Le sommeil NREM se divise en quatre stades, allant d'un sommeil léger (stades 1 et 2) à un sommeil profond ou à ondes lentes (stades 3 et 4). Le sommeil REM est caractérisé par une activation cérébrale marquée mais une atonie musculaire. La durée moyenne de sommeil chez l'adulte varie entre 6,5 et 8 heures de sommeil. Au cours d'une nuit normale, les stades 1 à 4 se succèdent, passant graduellement d'un sommeil léger à un sommeil profond,

suivi d'un premier épisode de sommeil REM. Chaque cycle de sommeil NREM-REM, d'une durée d'environ 70 à 90 minutes chacun, est répété 4 à 6 fois dans la nuit. Les variables dérivées de la PSG permettent, entre autres, de déterminer la durée totale de sommeil (TST; *total sleep time*), la latence de sommeil (SOL; *sleep-onset latency*), le nombre et la durée des éveils nocturnes (WASO; *wake after sleep onset*), de même que la durée et le pourcentage de temps passé dans chacun des stades, incluant le sommeil REM (Rechtschaffen & Kales, 1968).

*Durée du sommeil.* De nombreux auteurs ont observé qu'une privation de sommeil expérimentale de même qu'une restriction partielle du sommeil pouvaient avoir un impact négatif sur la performance cognitive (Durmer & Dinges, 2005; Ratcliff & Van Dongen, 2009). Koslowsky et Babkoff (1992) ont effectué une méta-analyse à partir de 27 études et ont conclu que les fonctions psychomotrices des participants étaient plus affectées après des périodes de privation de sommeil de longue durée (> 45 heures) comparativement à celles de courte durée (< 45 heures). Il semble également qu'une restriction partielle chronique du sommeil ( $\leq 6$  heures par nuit,  $\geq 7$  nuits consécutives) soit associée à une dégradation de la performance, notamment en ce qui concerne la vigilance et la vitesse de traitement de l'information (Belenky et al., 2003; Van Dongen, Maislin, Mullington, & Dinges, 2003).

Parmi les études ayant porté sur les personnes souffrant d'insomnie, celle de Hart, Morin et Best (1995) a permis de conclure qu'un temps total de sommeil réduit, tel que mesuré à la PSG (moyenne de 350,7 minutes par nuit), permettait de prédire une performance altérée à un test de mémoire épisodique et de fonctions exécutives. Récemment, une équipe de chercheurs a comparé la performance d'insomniaques ( $n = 116$ ) à celles de bons dormeurs ( $n = 562$ ) sur une variété de tests neuropsychologiques, et aucune différence entre les groupes n'a été observée. Toutefois, les personnes souffrant d'insomnie chronique et ayant dormi moins de 6 heures lors d'une nuit d'enregistrement polysomnographique en laboratoire présentaient des déficits sur des mesures de vitesse de traitement de l'information, d'attention et de fonctionnement exécutif comparativement aux personnes sans insomnie et aux insomniaques ayant dormi plus de 6 heures (Fernandez-Mendoza et al., 2010). À l'inverse, d'autres études n'ont pu détecter de relation entre le temps total de sommeil et le fonctionnement cognitif (Bastien et al., 2003; Broman et al.,

1992; Mendelson et al., 1984). Le rôle du nombre réduit d'heures de sommeil sur le fonctionnement cognitif demeure donc incertain.

*Fragmentation du sommeil.* Certains auteurs ont suggéré que la fragmentation du sommeil associée à l'insomnie (i.e., perturbation de la continuité du sommeil et des cycles du sommeil) pourrait expliquer la détérioration du fonctionnement cognitif (Bonnet & Arand, 2003; Stone, Morin, Hart, Remsberg, & Mercer, 1994). L'insomnie est associée à une altération de l'architecture du sommeil, incluant une augmentation du temps passé dans les stades de sommeil léger et une réduction de la proportion de sommeil à ondes lentes et REM (Dorsey & Bootzin, 1997; Parrino et al., 2004). Dans le contexte de l'insomnie primaire, une relation a été observée entre une augmentation des périodes d'éveil et de sommeil de stade 1 et une réduction des performances psychomotrices (Bastien et al., 2003; Broman et al., 1992; Mendelson et al., 1984). Edinger et ses collègues (2008) ont, quant à eux, montré que le temps total d'éveil après l'endormissement (WASO), tel que mesuré par la PSG, constituait le meilleur prédicteur de la performance à des tâches complexes d'attention. De plus, certains auteurs ont observé une relation entre un sommeil à ondes lentes altéré et une plus faible performance à des mesures d'attention, de mémoire et/ou psychomotrices (Crenshaw & Edinger, 1999; Edinger, Glenn, Bastian, & Marsh, 2000; Huber, Ghilardi, Massimini, & Tononi, 2004; Stickgold, Scott, Rittenhouse, & Hobson, 1999). Des études ont suggéré que le sommeil paradoxal puisse également être impliqué dans certains aspects de la mémoire (Stickgold et al., 1999; U. Wagner, Gais, & Born, 2001), quoique certains auteurs n'ont observé aucun effet de la privation du sommeil REM sur cette fonction cognitive (Saxvig et al., 2008). Il semble donc que la performance cognitive puisse être influencée par plusieurs paramètres de sommeil (ex., temps total de sommeil, durée des éveils nocturnes, temps passé dans les stades de sommeil à ondes lentes et REM) mais davantage d'études sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions claires sur ce sujet.

#### *Détresse psychologique*

La détresse psychologique (ex., anxiété, dépression) est fréquente chez les femmes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein (Breitbart & Payne, 1998; Cimprich, 1999). Quelques études ont évalué l'effet de la détresse psychologique sur le

fonctionnement cognitif des femmes traitées pour ce type de cancer et les résultats suggèrent généralement que la détresse puisse être associée à des perturbations du fonctionnement cognitif perçu, mais pas à des déficits mesurables objectivement (Brezden et al., 2000; Castellon et al., 2004; Cimprich, 1999; Jenkins et al., 2008; Lehto & Cimprich, 1999; Shilling & Jenkins, 2007; Shilling et al., 2003; van Dam et al., 1998; Wefel et al., 2004). Dans le contexte de l'insomnie primaire, peu d'auteurs ont étudié rigoureusement la relation entre la détresse psychologique et le fonctionnement cognitif. Certaines études montrent que les personnes qui présentent un niveau élevé d'anxiété ou de dépression pourraient également être susceptibles de percevoir leurs fonctions cognitives comme étant plus altérées, notamment en ce qui concerne les capacités spatiales, d'attention, de concentration et d'alerte (Coyle, 1998; McAndrews et al., 2000). D'autres études ont révélé à la fois un niveau plus élevé de détresse psychologique et de déficits cognitifs chez les insomniaques comparativement aux bons dormeurs (Szelenberger & Niemcewicz, 2000; Vignola et al., 2000), sans qu'une relation n'ait pu être établie entre ces deux symptômes. Quant à Schmutte et ses collègues (2007), ils ont observé une relation significative entre, d'une part, certains paramètres de sommeil (SOL plus long et TST pour court) et un niveau plus élevé de dépression et, d'autre part, une plus faible performance cognitive (ex., tests de mémoire verbale, attention, fonctions exécutives, habiletés verbales) et un niveau plus élevé de dépression. Cependant, une fois la portion de variance expliquée par la covariable « dépression » retirée, la relation entre les variables du sommeil et la performance cognitive demeurait significative. Globalement, ces résultats suggèrent que la détresse psychologique puisse contribuer à expliquer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, du moins lorsque mesuré subjectivement.

### *Fatigue*

La fatigue est une des plaintes les plus fréquemment rapportées, à la fois par les personnes souffrant d'insomnie (Morin, 1993) et par les personnes atteintes de cancer (Bower, 2008; Prue, Rankin, Allen, Gracey, & Cramp, 2006; Roscoe et al., 2007). Il a été suggéré que la fatigue puisse avoir un impact négatif sur le fonctionnement cognitif, en réduisant notamment la capacité attentionnelle (Cimprich, 1992; Cimprich & Ronis, 2001; Kahol et al., 2008; Kaplan, 1995). De plus, l'attention sélective est essentielle au bon fonctionnement d'autres capacités cognitives, telles que la mémoire de travail,

l'apprentissage et le raisonnement (Lezak, 1995). Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, quelques études révèlent une association entre la fatigue et la perception subjective de difficultés cognitives (Castellon et al., 2004; Downie et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Shilling & Jenkins, 2007). Ancoli-Israel, Natarajan, Palmer et Parker (2010) mènent actuellement une étude auprès de femmes ayant été évaluées avant le début et après la fin du quatrième et dernier cycle de chimiothérapie pour le traitement d'un cancer du sein. À chaque temps de mesure, les participantes ont complété des mesures subjectives de fatigue, de qualité du sommeil, d'anxiété, de dépression, de symptômes ménopausiques et de qualité de vie, de même qu'une batterie de tests neuropsychologiques. Les résultats préliminaires suggèrent que seule une augmentation de la fatigue entre les évaluations pré et postchimiothérapie prédierait une détérioration du fonctionnement cognitif au cours de cette même période. Tchen et ses collaborateurs (2003) n'ont toutefois pas observé de relation entre la fatigue et la présence de dysfonctions cognitives chez un groupe de femmes ayant reçu de la chimiothérapie pour un cancer du sein. En somme, l'insomnie pourrait contribuer partiellement à une détérioration du fonctionnement cognitif via l'effet de la fatigue, bien que son rôle demeure à être précisé.

### *Stress*

Finalement, certains auteurs ont suggéré que le stress puisse être en lien avec l'insomnie, comme facteur de risque et/ou comme conséquence (Rodenbeck & Hajak, 2001). Le stress est associé à une modification de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal (HHS) impliquant, entre autres, une augmentation des taux de cortisol. Dans la littérature scientifique, l'augmentation des taux de cortisol a été associée à des déficits cognitifs, notamment en ce qui concerne la mémoire et l'attention (Beluche, Carriere, Ritchie, & Ancelin, 2010; Lupien et al., 2005; Lupien & McEwen, 1997; McEwen & Sapolsky, 1995; Oei, Everaerd, Elzinga, van Well, & Bermond, 2006). Par ailleurs, une activation accrue de l'axe HHS a été observée chez des personnes privées totalement ou partiellement de sommeil (Leproult, Copinschi, Buxton, & Van Cauter, 1997), tout comme chez des patients souffrant d'insomnie chronique (Rodenbeck & Hajak, 2001; Rodenbeck, Huether, Rüther, & Hajak, 2002; Vgontzas & Chrousos, 2002). De plus, une étude a révélé que des perturbations du sommeil étaient également associées à une augmentation du niveau de cortisol salivaire chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique

(Koopman et al., 2002). Ainsi, si l'insomnie contribue à une augmentation du stress et à une dérégulation de l'axe HHS et des taux de cortisol, et que des taux de cortisol élevés sont en relation avec le développement d'altérations cognitives, il est possible que les difficultés neuropsychologiques observées chez les personnes souffrant d'insomnie soient en partie attribuables au stress. Cette hypothèse est partiellement confirmée par les résultats de Backhaus et son équipe (2006) qui ont observé qu'une augmentation des taux de cortisol pendant la nuit était associée à un déficit de consolidation en mémoire déclarative chez des patients souffrant d'insomnie primaire.

En bref, bien que davantage d'études soient nécessaires, il semble que les difficultés cognitives qui seraient associées à l'insomnie puissent être expliquées par plusieurs mécanismes, incluant une perturbation de l'architecture du sommeil (ex., durée du sommeil insuffisante ou sommeil fragmenté), la détresse psychologique (ex., anxiété, dépression), la fatigue et le stress. Il n'est pas exclu que ces différents mécanismes puissent interagir ensemble pour expliquer la relation entre l'insomnie et un fonctionnement cognitif altéré. Il est à noter qu'aucune étude n'a jusqu'à maintenant porté sur les médiateurs possibles de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif dans le contexte de l'insomnie comorbide à une maladie comme le cancer. Il est vraisemblable que les mécanismes impliqués puissent être les mêmes que pour l'insomnie primaire, quoique des facteurs associés à la maladie ou à ses traitements pourraient aussi s'ajouter.

#### Résumé et rationnel de la thèse

Une Canadienne sur neuf recevra un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie. Compte tenu, d'une part, du vieillissement de la population qui explique la hausse d'incidence de ce type de cancer et, d'autre part, de l'amélioration des taux de survie, de plus en plus de femmes sont dorénavant susceptibles de survivre plusieurs années avec les répercussions négatives du cancer et de ses traitements. Parmi ces conséquences, la présence d'altérations cognitives a suscité un intérêt marqué de la communauté scientifique au cours de la dernière décennie. Plus du tiers des femmes atteintes d'un cancer du sein rapporteraient des difficultés cognitives, principalement en ce qui concerne leurs capacités attentionnelles et mnémoniques. De nombreux facteurs pouvant être associés directement ou indirectement au cancer du sein ou à ses traitements sont susceptibles de causer ces

altérations cognitives. La majorité des chercheurs s'entendent actuellement pour affirmer que la chimiothérapie peut avoir des répercussions néfastes sur le fonctionnement cognitif des patientes. L'hormonothérapie pourrait également contribuer à exacerber les altérations cognitives. Cependant, les traitements oncologiques systémiques ne semblent pas expliquer à eux seuls la diminution de la performance des patientes et leurs plaintes subjectives au sujet de leurs fonctions cognitives. Par exemple, il a été fréquemment observé que les femmes n'ayant pas encore reçu de traitement systémique pour leur cancer du sein présentaient déjà des difficultés cognitives. D'autres facteurs pourraient donc jouer un rôle dans la modification du fonctionnement cognitif des femmes atteintes d'un cancer du sein, et l'insomnie pourrait être l'un d'entre eux. Dans la population en général, plusieurs études supportent le rôle de l'insomnie dans le développement d'altérations cognitives malgré plusieurs inconsistances quant aux fonctions touchées. Bien que l'insomnie soit une problématique très fréquente et souvent chronique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, aucune étude n'a jusqu'à aujourd'hui étudié rigoureusement le lien potentiel entre la présence de difficultés de sommeil et le fonctionnement cognitif chez cette population, en utilisant des mesures objectives et subjectives.

Par ailleurs, très peu d'auteurs se sont intéressés aux facteurs modérateurs, c'est-à-dire aux variables pouvant influencer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif. Or, il s'avère que certaines caractéristiques sociodémographiques et médicales pourraient augmenter le risque de présenter des altérations cognitives associées à l'insomnie, tel qu'un âge avancé, un niveau d'éducation et un potentiel intellectuel plus faible, les changements brusques des niveaux œstrogénique et l'utilisation de médication hypnotique. Ces relations n'ont pas été rigoureusement étudiées jusqu'à maintenant, tant dans la population en général souffrant d'insomnie que chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Finalement, le mécanisme qui pourrait expliquer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif a été très peu documenté et les hypothèses suggérées proviennent majoritairement de la littérature sur l'insomnie primaire qui demeure parcellaire. Certains facteurs associés à l'insomnie pourraient expliquer, du moins en partie, le développement de déficits cognitifs subséquents, tels que la perturbation de l'architecture du sommeil, la détresse psychologique, la fatigue et le stress. Le rôle médiateur de ces variables nécessite

d'avantage d'investigation, particulièrement dans le contexte du cancer du sein. Le but général de cette thèse est d'évaluer si l'insomnie est associée à la présence d'altérations cognitives chez des femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique, et d'investiguer les rôles modérateurs et médiateurs de certaines variables dans cette relation.

### Objectifs et hypothèses de la thèse

L'objectif principal de cette thèse, dont les résultats sont présentés dans l'article 1, est d'évaluer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement (c.-à-d., par des tests neuropsychologiques) et subjectivement (c.-à-d., par des questionnaires auto-administrés), chez des femmes traitées par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie pour un cancer du sein non métastatique. Il est attendu que les patientes présentant des symptômes d'insomnie auront davantage d'altérations cognitives, telles que mesurées objectivement et subjectivement, comparativement aux bonnes dormeuses. Le deuxième objectif de cette étude, dont les résultats sont également présentés dans l'article 1 de la thèse, est d'évaluer le rôle potentiellement modérateur : (a) de l'âge; (b) du niveau d'éducation; (c) du potentiel intellectuel (approximation du quotient intellectuel); (d) du statut ménopausique avant le début des traitements; et (e) de l'utilisation d'une médication hypnotique (benzodiazépine ou non-benzodiazépine), dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement. Il est attendu que la relation entre l'insomnie et un fonctionnement cognitif altéré soit plus forte chez les femmes plus âgées, moins scolarisées, avec un plus faible potentiel intellectuel, préménopausées avant le début de leurs traitements oncologiques (davantage de changements hormonaux sont attendus chez ces participantes) et utilisant une médication hypnotique au moins trois nuits par semaine. Le troisième et dernier objectif, constituant le second article de la thèse, vise à évaluer le rôle médiateur des facteurs suivants dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, chez des femmes traitées pour un cancer du sein : (a) une perturbation de l'architecture du sommeil, telle que mesurée par une nuit de PSG ambulatoire; (b) la détresse psychologique (c.-à-d., dépression et anxiété); (c) la fatigue; et (d) le stress.

## ARTICLE 1

### **L'insomnie est-elle associée aux altérations cognitives chez les femmes atteintes d'un cancer du sein?**

Une proportion significative de femmes traitées pour un cancer du sein se plaint de difficultés attentionnelles et de mémoire. Plusieurs recherches ont montré que la chimiothérapie et l'hormonothérapie étaient associées à la présence de telles difficultés. Cependant, le fonctionnement cognitif semble altéré même avant le début des traitements adjuvants, ce qui suggère le rôle de facteurs additionnels. L'insomnie, un trouble particulièrement prévalent chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, a été associée à un fonctionnement cognitif altéré dans la population en général. Cette étude transversale, menée auprès de femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique, visait à évaluer la relation entre l'insomnie et fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, et à évaluer le rôle modérateur de l'âge, du niveau éducationnel, du potentiel intellectuel, du statut ménopausique prétraitement et de l'utilisation de médication hypnotique. Soixante-trois femmes traitées pour un cancer du sein par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie ont participé à cette étude. Elles ont complété une batterie de tests neuropsychologiques, trois questionnaires auto-rapportés mesurant la perception du fonctionnement cognitif, un auto-enregistrement quotidien du sommeil (deux semaines) et un questionnaire sociodémographique et médical. Des différences significatives entre les patientes souffrant d'insomnie et les bonnes dormeuses ont été observées sur les mesures objectives de mémoire épisodique verbale et de fonctionnement exécutif ainsi que sur certains aspects du fonctionnement cognitif subjectif. De plus, certaines caractéristiques des patientes, majoritairement un âge plus avancé et un plus haut niveau d'éducation, étaient associées à un effet négatif accru de l'insomnie sur le fonctionnement cognitif (fonctionnement exécutif, attention/vitesse de traitement de l'information, fonctionnement cognitif subjectif). Les résultats de cette étude suggèrent que l'insomnie est associée à certaines altérations cognitives objectives et subjectives chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Cette relation semble modérée en partie par l'âge et le niveau éducationnel des patients.

Is Insomnia Associated with Cognitive Impairments in  
Breast Cancer Patients?

Aude Caplette-Gingras, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Josée Savard, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Marie-Hélène Savard, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, &  
Hans Ivers, Ph.D.<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>École de psychologie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, Québec, Canada

<sup>3</sup>Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec, Québec, Québec, Canada

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](mailto:josee.savard@psy.ulaval.ca)

Abstract

*Rationale.* A significant proportion of women treated for breast cancer complain of attention and memory difficulties. Cognitive functioning appears to be altered even prior receiving cancer treatments, which suggests that other factors may play a role. Insomnia, a condition highly prevalent in breast cancer patients, has been found to be associated with cognitive impairments in the general population. *Goal.* This cross-sectional study, conducted among women treated for non-metastatic breast cancer, aimed at assessing the relationship between insomnia and cognitive functioning, measured objectively and subjectively, and to evaluate the moderating role of age, educational level, intellectual potential, menopausal status and hypnotic usage. *Methods.* Sixty-three breast cancer women treated with surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy took part in this study. They completed a neuropsychological battery, three self-report scales of cognitive functioning, two weeks of daily sleep diary and a demographic and medical questionnaire. *Results.* Significant differences between patients with insomnia and good sleepers were found on verbal episodic memory and executive functioning assessed objectively and some aspects of subjective cognitive functioning. Moreover, various characteristics of patients, mainly older age and a higher education, appeared to be associated with an increased negative effect of insomnia on cognitive functioning. *Conclusions.* These study findings suggest that insomnia is associated with certain objective and subjective cognitive impairments in women treated for breast cancer. These relationships appear to be moderated to some extent by age and education level.

Keywords: breast cancer; insomnia; cognitive functioning; memory; attention; neuropsychological assessment.

### Is Insomnia associated with Cognitive Impairments in Breast Cancer Patients?

Up to 30% of patients report difficulties with attention and memory following breast cancer treatments (Bender et al., 2001; Brezden et al., 2000; Downie et al., 2006; Hurria et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Schagen et al., 1999; Shilling & Jenkins, 2007; van Dam et al., 1998). These difficulties may have profound consequences both for the individual and society, including impaired daily functioning (e.g., problems completing complex tasks), poorer quality of life and delayed return to work (Anderson-Hanley et al., 2003; Boykoff et al., 2009; Reid-Arndt et al., 2010; Von Ah et al., 2009). Some research findings have suggested that cognitive function return to baseline levels 6 to 12 months after treatments (Collins et al., 2009a; Fan et al., 2005; L. I. Wagner et al., 2006), while others have revealed that cognitive impairments can persist up to five years following their treatment, at least for some patients (Ahles et al., 2002; Ganz et al., 2002; Kreukels et al., 2008; Yamada et al., 2010).

Systemic treatments, mainly chemotherapy but also hormone therapy, for early stage breast cancer have been found to be associated with impairments of attention, executive function, verbal memory, verbal fluency and psychomotor functions (Ahles et al., 2002; Brezden et al., 2000; Castellon et al., 2004; Eberling, Wu, Tong-Turnbeaugh, & Jagust, 2004; Schagen et al., 1999; Schilder et al., 2009; van Dam et al., 1998; Wieneke & Dienst, 1995). Meta-analyses of early cross-sectional studies obtained small to medium effect sizes for the effect of chemotherapy on cognitive functions (Anderson-Hanley et al., 2003; Falletti et al., 2005; Jansen et al., 2005a; Stewart et al., 2006). However, more recent prospective studies have revealed smaller effects and that cognitive alterations are fairly subtle following chemotherapy for breast cancer (Bender et al., 2006; Collins et al., 2009a; Hermelink et al., 2007; Jansen et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Schagen et al., 2006;

Shilling & Jenkins, 2007; Stewart et al., 2008; Wefel et al., 2004). For example, a longitudinal study by our research team found that chemotherapy had a negative effect on verbal fluency but that other cognitive functions were not more affected than with radiation therapy (Quesnel et al., 2009). Moreover, some levels of cognitive impairment have also been observed in breast cancer women treated with localized treatments only (e.g., surgery, radiotherapy) and even before their cancer treatments (Ahles et al., 2008; Cimprich & Ronis, 2001; Cimprich et al., 2005; Hermelink et al., 2007; Hurria et al., 2006; Jenkins et al., 2006; Mulrooney, 2008; Quesnel et al., 2009; L. I. Wagner et al., 2006; Wefel et al., 2004). Given that cancer treatments do not seem to fully explain patients' cognitive deficits, several authors have called for research evaluating the role of additional factors that may influence neuropsychological function (Anderson-Hanley et al., 2003; Hede, 2008; Hess & Insel, 2007; Kayl et al., 2006; Vandebossche et al., 2009; Vodermaier, 2009).

Insomnia symptoms affect between 30 to 60% of cancer patients and are more frequent in breast cancer patients compared to patients with other types of cancer (Davidson et al., 2002; J. Savard & Morin, 2001; J. Savard et al., 2009). In spite of inconsistent findings, there is empirical evidence of a relationship between primary insomnia (i. e., not associated with any medical or psychological condition) and impaired cognitive functioning (Edinger et al., 1997a; Edinger et al., 2008; Haimov et al., 2008; Hauri, 1997; Schneider et al., 2004; Sugerman et al., 1985; Szelenberger & Niemcewicz, 2000; Tworoger et al., 2006; Vignola et al., 2000). A recent meta-analysis review indicated that, compared to good sleepers, individuals with insomnia exhibit significant impairments of sustained attention and vigilance, working and episodic memory, verbal fluency and

problem solving abilities, with effect-sizes ranging from small to moderate (Fortier-Brochu et al., in press).

Even though insomnia is common in people with medical conditions (McCrae & Lichstein, 2001; Sutton et al., 2001; Taylor et al., 2007), few studies have investigated the relationship between insomnia and cognitive functioning in the context of comorbid insomnia. One study showed that patients with insomnia secondary<sup>3</sup> to a psychiatric or a medical (e.g., chronic pain) disorder had poorer cognitive functioning in comparison to good sleepers and even patients with primary insomnia (Lichstein et al., 2001). Although strongly limited by the sole use of subjective measures, this study suggests that comorbid insomnia could lead to more severe cognitive impairments. In the only study conducted in cancer patients, Shilling and Jenkins (2007) found a relationship between self-reports of sleep disturbances and subjective complaints of concentration difficulties 12 months following the last chemotherapy cycle for breast cancer. However, because subjective measures of cognitive functioning are poorly correlated with objective measures (Orff et al., 2007), this issue needs to be further investigated.

Another interesting question is to what extent the relationship between insomnia and cognitive functioning is moderated by some demographic and clinical variables. A moderator is a variable that affects the direction and/or strength of the relationship between an independent and a dependent variable (Baron & Kenny, 1986). Little is known on moderating factors that could influence the relationship between insomnia and cognitive

---

<sup>3</sup> This designation implying a causality between the comorbid condition and insomnia has since been abandoned (National Institutes of Health, 2005) and replaced by « comorbid insomnia ». In the fifth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, planned for publication in May 2013, the *American Psychiatric Association* has proposed the term “Insomnia Disorder”, with or without comorbidities,

functioning. Some hypotheses have been suggested, mostly based on the general population literature. It is well established that variables, such as age, education and intelligence are related to both cognitive performance and insomnia (Gellis et al., 2005; Lezak et al., 2004; Morin et al., 2009; Ohayon & Zulley, 2001; Salthouse, 2009; Tucker-Drob et al., 2009; Xiang et al., 2008) and each of these variables can play a moderating role in the relationship between insomnia and cognitive functioning. In the context of breast cancer, advanced age and lower education level and intellectual potential have been found to be related to a higher risk of cognitive impairments (Cimprich et al., 2005; Ouimet et al., 2009; Stewart et al., 2008). Another factor that may act as a moderator is hormonal changes caused by chemotherapy and hormone therapy. It has been proposed that decreased levels of reproductive hormones (e.g., oestrogens) may result in cognitive decline in women and some evidence supports the protecting role of oestrogen against age-related cognitive decline (Erlanger et al., 1999; Greendale et al., 2009; Janowsky, 2002; Norbury et al., 2004; Sherwin & Henry, 2008). In cancer, there is some indications of a detrimental effect of tamoxifen and anastrozole on cognition (Castellon et al., 2004; Collins et al., 2009b; Legault et al., 2009; Paganini-Hill & Clark, 2000; Shilling et al., 2003). Moreover, chemotherapy is known to affect ovarian function, leading to amenorrhea in premenopausal women (Fenlon, Corner, & Haviland, 2009; M.H. Savard et al., in press; Walshe, Denduluri, & Swain, 2006). Finally, pharmacotherapy (e.g., benzodiazepines), by far the treatment option the most commonly used by cancer patients with insomnia (Casault et al., 2008; Davidson et al., 2002), may also influence the relationship between insomnia and cognitive functions. In primary insomnia, there is evidence that benzodiazepine use is

---

instead of “Primary Insomnia” or “Insomnia Related to...”, to avoid causal attributions (American Psychiatric Association, 2010).

associated with objectively-assessed cognitive impairments (Curran et al., 2003; McAndrews et al., 2000; Tata et al., 1994). Although some authors have suggested that newer non-benzodiazepine short-acting hypnotics (i.e., zolpidem, zopiclone) do not affect cognitive functioning (Berthelon et al., 2003; Hemmeter et al., 2000; Nakajima et al., 2000), others have found some residual effects on diurnal performance (Leufkens et al., 2009).

The main goal of this study conducted among women undergoing treatments for a non-metastatic breast cancer was to evaluate the relationship between insomnia and objective (i.e., neuropsychological tests) and subjective (i.e., questionnaires) measures of cognitive functioning. It was hypothesized that patients with insomnia symptoms would display greater cognitive deficits, both assessed objectively and subjectively. The secondary goal of this study was to assess the potential moderating role of age, education level, intellectual potential, pre-treatment menopausal status (because there are more changes in hormonal levels in these women) and hypnotic usage, in the relationship between insomnia and cognitive functioning, both assessed objectively and subjectively. It was hypothesized that insomnia would be related to more severe cognitive alterations in women older, less educated, with a lower intellectual potential, who were premenopausal prior to receiving their cancer treatments and currently using hypnotics.

## Methods

### *Participants*

#### *Recruitment*

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, proximity with the research center, 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 and ACG). Approximately two thirds of the participants were recruited this way. The remaining participants were solicited 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, and eligible patients interested in receiving further information about the study were contacted by phone by one of the research coordinators. 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 65 years of age; (b) 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; (c) have been receiving hormone therapy, for a minimum of five weeks; (d) understand and read French fluently; and (e) be living within 50 km of the research center. 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 cognitive impairments (Stewart et al., 2006; Vodermaier, 2009).

Exclusion criteria were to: (a) be on a rotary-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 adjuvant treatments for another cancer in the past; (d) have any medical, neurological or psychological disorder that is known to significantly alter sleep or cognitive functioning (e.g., multiple sclerosis, major depression) as noted in the medical chart, evaluated at recruitment or reported by the patient; (e) have obtained a score < 24 on the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, &

McHugh, 1975), which suggests the presence of significant cognitive impairments (Cossa, Della Sala, Musicco, Spinnler, & Ubezio, 1997); and (f) be occasionally or regularly using any medication (other than psychotropic medications) 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 (Casault et al., 2008) and in order to increase the sample size and the generalization of the findings. The potential confounding effect of this factor was rather investigated in the statistical analyses.

#### *Sample Characteristics*

The initial recruitment pool was composed of 368 patients. Among those, 148 did not meet the initial eligibility criteria based on their medical chart or data from the demographic and medical questionnaire of the epidemiological study and were therefore excluded. Of the 220 patients solicited, 55 were excluded. Overall, the reasons for being ineligible were geographical distance ( $n = 88$ ), older age ( $n = 55$ ), the treatment protocol ( $n = 41$ ), the presence of a medical or use of a medication known to affect sleep ( $n = 15$ ), or insufficient French literacy ( $n = 4$ ). Among the 165 eligible patients, 90 refused to take part in the study. The main reasons included lack of time or interest ( $n = 39$ ), study judged too burdensome ( $n = 36$ ), the wish to stop thinking about cancer ( $n = 13$ ), or unknown ( $n = 2$ ). Of the 75 women who had initially accepted to participate, five dropped out because they did not want to take part to the neuropsychological evaluation at the Research Center and three were excluded because they were no longer eligible (alcohol/medication use:  $n = 2$ ; presence of a psychological disorder;  $n = 1$ ). Four participants were excluded of the analyses because they did not meet the criteria of any group. Thus, the final sample was composed of 63 participants (participation rate = 41.4%).

### *Sleep Status Groups*

Following their evaluation, participants were classified into one of two groups according to the presence/absence of insomnia symptoms. Criteria used to define insomnia were based on the algorithm proposed by LeBlanc et al. (LeBlanc et al., 2009), except for the use of sleep-promoting products that was not taken into account in the present study. In spite of the relatively liberal criteria used to categorize the participants, the terms “Insomnia” and “Good Sleepers”, are used hereafter to facilitate reading.

Insomnia group: insomnia symptoms at least three nights per week, defined by a sleep-onset latency and/or a wake after sleep-onset of at least 30 minutes, as assessed using a daily sleep diary. In order to be the most inclusive possible, patients with a subjective complaint of sleep difficulties were also included in this group, as defined by: (a) a score of 3 (much) or 4 (extremely) on the dissatisfaction item of the *Insomnia Severity Index* (ISI); AND (b) a total ISI score of 15 or higher, a cut-off score suggesting the presence of an insomnia syndrome.

Good Sleepers group: (a) insomnia symptoms less than three nights per week, as defined above; (b) a score of 2 or less on the dissatisfaction item of the ISI; and (c) a score lower than 8 on the ISI, a cut-off score suggesting the presence of clinical levels of insomnia symptoms.

### *Measures*

#### *Objective Measures of Cognitive Functioning*

A comprehensive neuropsychological battery was carefully selected to assess a broad range of cognitive functions, including verbal and visual memory (encoding, consolidation, recognition, learning), attention and concentration (working memory, selective attention, divided attention, vigilance), executive functions (inhibition, cognitive

flexibility), speed of information processing, and verbal fluency (see Table 1 for a brief description of each test). A French-Canadian version of these 11 neuropsychological tests, yielding 25 indices, was administered in the following order for all participants (approximately 90 min): (1) Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF; Osterrieth, 1944); (2) Logical Memory I and II (LM-I and LM-II; Wechsler, 1997b); (3) Digit Symbol (Wechsler, 1997a); (4) Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1964); (5) Trail Making Test A and B (TMT; Reitan, 1958); (6) Verbal Fluency Test (Delis & Kaplan, 2001); (7) Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT; Gronwall, 1977); (8) Color-Word Interference Test (CWIT; Delis & Kaplan, 2001); (9) Spatial Span (Wechsler, 1997b); (10) Digit Span (Wechsler, 1997a); and (11) Ruff 2 & 7 Selective Attention Test (Ruff, Niemann, Allen, Farrow, & Wylie, 1992).

Additionally, the National Adult Reading test (NART; Nelson & O'Connell, 1978) was administered at the beginning of the evaluation to provide an estimate of the verbal intellectual potential. It consists of 50 phonetically irregular words. The correct pronunciation of these words supposes a prior knowledge of them and NART scores are highly correlated with measures of intellectual quotient (multiple correlation coefficient = 0.63 for the French version). Accordingly, this test is often used to provide an estimate of pre-morbid intellectual ability of participants (i.e., before cognitive impairments; Crawford, Deary, Starr, & Whalley, 2001; A. Mackinnon & Mulligan, 2005; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

#### *Subjective Measures of Cognitive Functioning*

Participants completed three subjective cognitive measures to assess their own perception of their cognitive capacities in general, and of their performance at the neuropsychological assessment.

*Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ; Broadbent et al., 1982). The CFQ is a subjective measure designed to assess a person's likelihood of committing an error in the completion of an everyday task (e.g., memory, distractibility). It is composed of 25 items corresponding to possible slips in attention and failures of memory in everyday life of the past six months. Questions are rated on a five-point scale ranging from 0 (never) to 4 (always), and the total score ranges between 0 to 100. The CFQ is highly correlated ( $r = .57$  to  $.74$ ) with other self-report measures of attention and memory functioning (e.g., Short Inventory of Memory Experiences, Absent-Mindedness Questionnaire, Slips of Action; Wallace, Kass, & Stanny, 2002). The French-Canadian version used in this study was elaborated by Baillargeon and Bourassa (1994).

*Actual State Scale* (ASS). This 100-mm visual analogue self-rating scale, inspired by the one developed by Broman, Lundh, Aleman and Hetta (1992), was completed just before the neuropsychological evaluation to assess: (a) tiredness (very alert – very tired); (b) tension (very relaxed – very tensed); (c) excitation (slowed down – keyed up); (d) stress (very calm – very stressed); (e) concentration (very unconcentrated – very concentrated); and (f) performance expectancy (very badly – very well). The AAS was translated in French-Canadian by Vignola and colleagues (Vignola et al., 2000).

*Performance Rating Scale* (PRS). This 100-mm visual analogue self-rating scale, inspired by the one created by Broman and colleagues (1992), was administered just after the end of the neuropsychological evaluation to assess the: (a) self-perceived performance (very badly – very well); (b) satisfaction with performance (very unsatisfied – very satisfied); (c) self-perceived performance in comparison with others of the same age (much worse – much better); and (d) self-perceived performance in comparison to own real

capacity (much worse – equal to). The French-Canadian version was elaborated by Vignola and colleagues (2000).

### *Sleep Measures*

*Insomnia Severity Index (ISI; Morin, 1993).* The ISI is a seven-item questionnaire designed to evaluate the severity of: (a) difficulties falling asleep; (b) night-time awakenings; (c) early morning awakenings; (d) sleep satisfaction; (e) impairment of daytime functioning due to sleep problems; (f) noticeability of sleep problems by others; and (g) distress or worry caused by sleep difficulties. Each item is rated using a five-point Likert scale (0 = not at all to 4 = extremely). The total score ranges from 0 to 28. The French-Canadian version was validated by Blais, Gendron, Mimeault, and Morin (1997), and validated with cancer patients by our research team (M. H. Savard, Savard, Simard, & Ivers, 2005). Cut-off scores of 8 or higher and 15 or higher are suggested to indicate, respectively, the presence of clinically significant insomnia symptoms and of an insomnia syndrome in cancer patients.

*Daily Sleep Diary (Morin, 1993).* This form provides a subjective measure of sleep-onset latency (SOL), number and duration of nocturnal awakenings (WASO), duration of early morning awakenings (EMA), total wake and sleep time (TWT; TST), sleep efficiency (SE), and sleep medication usage. While subjective data obtained from a sleep diary do not always correspond to polysomnographic sleep data, they still provide a reliable index of insomnia (Coates et al., 1982).

### *Demographics and Medical Data*

*Demographic and Medical Questionnaire (DMQ).* This questionnaire, developed for the purpose of this study, provided information on age, marital status, education level, socioeconomic status, 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 and menopausal status prior to cancer treatments.

#### *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 at the research office. A 30-min phone interview then took place during which the Insomnia Interview Schedule (IIS; Morin, 1993) was administered in order to exclude patients with evidence of a sleep disorder other than insomnia and to gather more information on patients' sleep quality, as well as the Prime-MD (Spitzer, Kroenke, & Williams, 1999) to screen out patients with psychiatric disorders, such as mood, anxiety, substance-related, eating and somatoform disorders. After the phone interview, patients had to complete the daily sleep diary for at least 14 days. When those two weeks were completed, the research coordinator administered the MMSE at patients' home, and participants completed a battery of self-report scales, which included the CFQ, the ISI and the DMQ. A one-night ambulatory polysomnographic recording (PSG; Notta device®, Stellate Systems, Montréal, QC, Canada) was then performed to screen out patients with obstructive sleep apnea. The sleep apnea index associated with arousals ranged from 0.0 to 2.2, hence no patient was excluded on this basis. It has been suggested that the use of ambulatory PSG recording prior to daytime testing may provide an enhanced detection of insomniacs' cognitive impairments in allowing an usual home sleeping environment, compared to laboratory PSG (Edinger et al., 1997b).

The next morning, between 8:00 and 11:00 a.m., participants came to the research center to complete the neuropsychological battery. This evaluation (90 minutes),

administered by a graduate student in psychology trained in the administration of neuropsychological tests, was preceded by the administration of the ASS and followed by the administration of the PRS. At the end of their participation, women received a monetary compensation of 50\$ CAN. Figure 1 summarizes the study's procedure.

### *Statistical Analyses*

Data were entered by a research assistant and verified by a second independent assistant. They were then examined for missing data, outliers and distributions using standard procedures (Tabachnick & Fidell, 2006). Descriptive and inferential statistics were conducted using the SAS 9.1.3 software (SAS Institute, 2004). The alpha level was set at 5% (two-sided). Comparisons of groups on demographic and medical characteristics were completed using one-way ANOVAs and chi-square tests.

### *Group Comparisons on Sleep Variables*

To assess the integrity of the independent variable, that is the repartition of women in both groups (insomniacs and good sleepers), group comparisons were completed using one-way ANOVAs on subjective sleep measures derived from the sleep diary (i.e., SOL, number of awakenings, WASO, EMA, TWT, TST, SE) and the ISI. Comparisons of groups on clinical thresholds (i.e.,  $SE < 85\%$ ,  $ISI \geq 8$ ,  $ISI \geq 15$ ) were completed using chi-square tests.

### *Creation of Domains*

To reduce the number of objective indices of cognitive functioning while decreasing the probability of a type I error, we created "cognitive domains" based on information from the general neuropsychology literature (Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006), the opinion of an expert in this field and results from correlational analyses using the current data (not

reported here). Specifically, scores measuring similar cognitive functions (i.e., theoretically related and item-total correlation  $\geq .30$ ) were transformed in z-scores (based on means and SDs from the total sample) and averaged to create four cognitive domains: (a) visual episodic memory (Cronbach's  $\alpha = .93$ ); (b) verbal episodic memory ( $\alpha = .88$ ); (c) attention/processing speed ( $\alpha = .74$ ); and (d) executive functioning ( $\alpha = .73$ ). Table 2 presents how all objective indices were categorized into the four cognitive domains. These four composite z-scores, and the three z-scores for subjective measures of cognitive functioning (i.e., CFQ, ASS, PRS), were used as dependent variables for all subsequent analyses described here after.

#### *Group Comparisons on Cognitive Functioning*

To evaluate the relationship between insomnia and cognitive functioning, one-way ANOVAs with one between-subject factor (sleep status) were conducted for each dependent variable. When a between-groups difference was found on a cognitive domain, ANOVAs were then conducted on each neuropsychological variable and a Bonferroni correction was applied to control for the number of objective indices included in each cognitive domain. To assess the relative magnitude of differences between groups, effect sizes were calculated (d; Cohen, 1992).

#### *Potential Moderators*

ANOVAs using a completely randomized factorial design were used to assess the moderating role of age, educational level, intellectual potential, pre-treatment menopausal status and benzodiazepine usage in the relationship between insomnia and cognitive functioning. Participants were categorized into two subgroups (level) for each of the moderating variable: (a) using a median split, participants aged between 30 and 49 were

categorized as younger ( $n = 33$ ), and participants aged 50 or older were categorized as older ( $n = 30$ ); (b) the two education groups selected were elementary, secondary or collegial diploma ( $n = 38$ ) versus university diploma ( $n = 25$ ); (c) based on a median split, a cut-off score of 18 errors or more ( $n = 33$ ) versus less than 18 errors ( $n = 28$ ) on the NART was used to create two groups of intellectual quotient; (d) menopausal status prior to cancer treatment was divided into pre-menopausal group ( $n = 40$ ) and peri- or postmenopausal group ( $n = 23$ ); and (e) participants having used a hypnotic medication (i.e., benzodiazepine or zopiclone) in the past 24 hours (i.e., the night before the neuropsychological assessment) were categorized as hypnotic users ( $n = 7$ ; 11.1% versus  $n = 56$ ; 88.9% non-users). Based on Baron and Kenny's (1986) statistical approach, a significant moderator X insomnia interaction was used as an evidence of the moderating role of that variable on the relationship between insomnia and cognitive functioning.

## Results

### *Demographic and Medical Characteristics*

The sample was composed of 63 French-Canadian, Caucasian, women having received treatment for a first breast cancer diagnosis. The age of participants ranged from 30 to 65 years ( $M = 50.3$  years;  $SD = 6.4$ ). Twenty-five participants had completed a university degree (40%) and the majority of the sample was married ( $n = 38$ ; 60%). Other participants' characteristics are shown in Table 3. Using criteria described above, 47 participants were classified in the Insomnia group, while 16 were included in the Good Sleepers group. A significant between-groups difference was observed only on the type and on the number of chemotherapy cycles, with good sleepers having received on average one additional chemotherapy cycle compared to patients with insomnia symptoms.

*Group Comparisons on Sleep Variables*

Sleep data for each group and results of group comparisons are presented in Table 4. Significant between-groups differences were found on the total ISI score and on all variables derived from the daily sleep diary (i.e., SOL, number of awakenings, WASO, TWT and SE), except on EMA ( $p = .51$ ) and TST ( $p = .21$ ). Moreover, a significantly greater proportion of patients in the insomnia group reported a sleep efficiency below 85% on the daily sleep diary. Among patients with insomnia, 72.4% had a score higher than 7 but lower than 15 on the ISI, and 21.3% obtained a score of 15 or higher.

*Group Comparisons on Cognitive Functioning*

Cognitive functioning data are presented in Table 5 as a function of sleep status.

*Objective Measures.* A significant difference between insomnia patients and good sleepers was found on the verbal episodic memory domain ( $p < .004$ ). After a Bonferroni correction was applied ( $p = .05/8 \text{ variables} = .006$ ), ANOVAs revealed that patients with insomnia symptoms performed significantly worse on the immediate and on the delayed recall task of the LM (mean score of stories I and II). For the verbal episodic memory domain ( $d = 0.88$ ) and its specific measures, effect sizes were mostly of a moderate to large magnitude ( $d = 0.51$  to  $0.89$ ), except for two RAVLT subtests (fifth trial and recognition;  $d = 0.20$  and  $0.27$ ). A significant between-groups difference was also found on the executive functioning domain ( $p = .02$ ), but after a Bonferroni correction was applied ( $p = 0.05/8 \text{ variables} = .006$ ), differences on each individual test pertaining to this domain were non-significant. However, moderate effect sizes were found for the executive functioning domain ( $d = 0.70$ ) and for three specific measures (CWIT-Inhibition:  $d = 0.79$ ; Spatial Span Backward:  $d = 0.50$ ; Verbal Fluency Test-Fruits/Furniture:  $d = 0.58$ ), while small effect sizes were obtained for three others measures (CWIT-Alternate:  $d = 0.29$ ; Digit

Span Backward:  $d = 0.45$ ; Verbal Fluency Test-Animals:  $d = 0.45$ ). No significant difference was found between insomnia patients and good sleepers on the visual episodic and the attention and processing speed measures ( $ps$  from .29 to .89) and effect sizes were mostly of a small magnitude or less.

*Subjective Measures.* Participants with insomnia symptoms obtained significantly lower scores on the ASS ( $p = .005$ ), which corresponded to a large effect size ( $d = 0.84$ ). Other group differences were not significant (CFQ:  $p = .41$ ; PRS:  $p = .42$ ), and effect sizes were small ( $ds = 0.24$ ).

#### *Moderators of the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning*

Table 6 presents results of the seven factorial ANOVAs (four for the objective domains and three for the subjective measures) for each potential moderating variable: age, education level, intellectual potential, pre-treatment menopausal status and hypnotic usage. Significant age X insomnia interactions were found on the executive functioning domain ( $p = .01$ ; see Figure 2) and on PRS scores ( $p = 0.05$ ; see Figure 3). In both cases, the results indicated that insomnia was related to a poorer performance that was significantly greater in patients older than 50 years. In addition, significant education X insomnia interactions were found on the attention and processing speed domain ( $p = .05$ ; see Figure 4), on the executive functioning domain ( $p = .05$ ; see Figure 5) and on the PRS ( $p = .05$ ; see Figure 6). More precisely, insomnia was associated with greater objectively-assessed and self-perceived cognitive deficits as compared to good sleepers, but only in women with a university diploma. A significant pre-treatment menopausal status X insomnia interaction was also found on the visual episodic memory domain ( $p = .01$ ; see Figure 7), with insomnia being related to greater cognitive impairment in peri- or postmenopausal women. Finally, a significant hypnotic usage X insomnia interaction was obtained on the ASS score

( $p = .04$ ; see Figure 8). Results indicated that insomnia was associated with greater self-perceived cognitive impairments, but only in non-users. No significant interaction was found between intellectual potential ( $ps = .32$  to  $.78$ ) and sleep for any of the objective and subjective measures of cognitive functioning.

### Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to assess the relationship between insomnia and cognitive functioning, using both objective and subjective measures, in women treated for breast cancer. Overall, results provided some support to the hypothesis that women reporting insomnia symptoms would display greater objective and subjective cognitive impairments than patients without insomnia symptoms. In addition, this relationship appeared to be mainly moderated by age and education level, with results indicating that the deleterious effect of insomnia on some cognitive functions would be particularly important in older and highly educated women.

With regards to the relationship between insomnia and the four objective cognitive domains (visual episodic memory, verbal episodic memory, attention/speed processing and executive functioning), a significant between-groups difference was found on verbal episodic memory and on executive functioning. However, after a Bonferroni correction was applied, ANOVAs revealed that the performance of insomnia patients and good sleepers differed on two of the eight verbal episodic memory measures (i.e., LM – IR and LM – DR), while non-significant between-groups differences were found on individual neuropsychological tests of executive functioning. Despite these seemingly limited significant findings, it is noteworthy that women with insomnia symptoms obtained a poorer result, as compared to good sleepers, on all of the 25 cognitive variables derived from the neuropsychological battery. Moreover, medium or large effect sizes ( $d = .50$  and

.80; Cohen, 1992) were found on the general domain and six specific measures of verbal episodic memory (LM-IR, LM-DR, LM-Recognition, RAVLT-5 Trials, RAVLT-IR, RAVLT-DR) and on the general domain and three specific measures of executive functioning (CWIT-Inhibition, Spatial Span Backward, Verbal Fluency Test-Fruits/Furniture). Small effect sizes ( $d = .20$ ; Cohen, 1992) were also found for two other measures of verbal episodic memory (RAVLT-5<sup>th</sup> Trial, RAVLT-Recognition), for the domain and two specific measures of attention and processing speed (PASAT, Ruff 2&7-Numbers) and for three specific measures of executive functioning (CWIT-Alternate, Digit Span Backward, Verbal Fluency Test-Animals). These results suggest that insomnia could be related to other cognitive alterations but that the statistical power of this study was insufficient to detect such more subtle effects.

A recent meta-analysis of 17 studies (Fortier-Brochu et al., in press) concluded that individuals with primary insomnia exhibit small to moderate impairments in memory, executive and attentional domains. More specifically, the authors report a significant difference between individuals with primary insomnia and good sleepers on sustained attention and vigilance, working and episodic memory, verbal fluency and problem solving, but no significant differences on alertness, choice reaction time, visual scanning, procedural memory, motor and reading speed, cognitive flexibility, and selective and divided attention. Consistently with this meta-analysis conducted in healthy individuals, the present study results indicated that the cognitive domains most altered in breast cancer patients with insomnia symptoms are verbal episodic memory and executive functioning. Impairments of verbal functions have also been consistently reported in association with cancer treatments such as chemotherapy (Ahles et al., 2008; Bender et al., 2006; Jenkins, Shilling, Fallowfield, Howell, & Hutton, 2004; Quesnel et al., 2009; Vearncombe et al., 2009; Weis,

Poppelreuter, & Bartsch, 2009), which suggests that these functions could be particularly sensitive to change in this population. Executive functioning has been studied less frequently in both populations (primary insomnia and cancer patients), but meta-analyses have reported a consistent effect of chemotherapy on executive functioning (Anderson-Hanley et al., 2003; Falletti et al., 2005; Jansen et al., 2005a; Stewart et al., 2006).

The absence of significant impairments on attention and processing speed is consistent with some studies on primary insomnia (Hauri, 1997; Orff et al., 2007; Varkevisser et al., 2007), but not all (Edinger et al., 2003; Haimov et al., 2008; Schneider et al., 2004; Vignola et al., 2000). Although this lack of differences may reflect an absence of negative effect on these functions, it has been postulated that neuropsychological measures used in this study and others to assess sustained attention, vigilance and memory span (mainly PASAT, spatial span and digit span) are not sensitive enough to detect differences between groups. Accordingly, some authors have suggested that complex vigilance tasks, with an increased cognitive demand (e.g., research of targets with similar distractors), could yield a more sensitive and robust measure of cognitive sequelæ of insomnia (Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008). Another explanation for this lack of association between insomnia and attentional and speed processing functions is that patients may have been able to compensate for the negative effect of insomnia by producing greater mental efforts, as it has been observed in sleep deprivation and obstructive sleep apnea studies (Drummond, Meloy, Yanagi, Orff, & Brown, 2005; Yaouhi et al., 2009). Another possible conclusion is that sleep disturbances do not add any deleterious effect on these neuropsychological measures over-and-above that of cancer treatments.

For subjective measures of cognitive functioning, findings indicated that breast cancer patients with insomnia perceived their actual state (tiredness, tension, excitement,

stress and concentration level) and their performance expectancies to be lower than good sleepers just before the neuropsychological evaluation, as measured by the ASS. However, no significant difference was obtained between groups on their self-perceived performance on the neuropsychological tests (PRS), and on the frequency of daily cognitive slips reported (CFQ). The absence of differences on these two self-report scales appears surprising, given the numerous studies reporting subjectively-assessed cognitive impairments in association with insomnia in the general population (Broman et al., 1992; Edinger et al., 2008; Orff et al., 2007; Roth & Ancoli-Israel, 1999; Vignola et al., 2000). However, this may be explained by a ceiling effect given that many breast cancer patients at that stage already assess poorly their cognitive functions because of the systemic treatments they received (Brezden et al., 2000; Downie et al., 2006; Hurria et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Quesnel et al., 2009; Schagen et al., 1999; Shilling & Jenkins, 2007; van Dam et al., 1998; Weis et al., 2009). This self-perceived effect of cancer treatments could be of such a magnitude that a possible additive effect of insomnia would not be detectable by the patient. There is some support for this hypothesis. In the two studies which compared primary insomniacs and good sleepers on the PRS (Broman et al., 1992; Vignola et al., 2000), the mean score obtained by good sleepers was, respectively, 68 and 76 on the item: “performance in comparison to my own real capacity”, while an average of 57 was found in this study for both groups. This suggests greater self-perceived cognitive alterations in breast cancer women, independently of sleep difficulties.

Concerning the identification of moderators in the relationship between insomnia and cognitive functioning, we found evidence that age and education level could exert such an influence but only on some objective and subjective cognitive functions. Among objective cognitive domains, a moderating effect of older age on executive functioning was

observed. Specifically, the association between insomnia and impaired executive functioning was significantly greater in older women. Age was also a significant moderator of the relationship between insomnia and scores obtained on the PRS. Among patients with insomnia, the older ones rated their performance as being significantly more impaired than their younger counterparts. These results could indicate an additive effect of insomnia on normal age-related cognitive declines generally observed from early adulthood in processing speed, reasoning, memory and executive functions (Buckner, 2004; Deary et al., 2009).

Significant interactions were also observed between insomnia and education level on the attention and processing speed and the executive functioning domains, and on PRS scores. Specifically, the association between insomnia and impaired executive functioning was significantly greater in highly educated women. Because no overall significant difference was found between insomniacs and good sleepers on the two other measures (attention/processing speed and PRS), these findings suggest that insomnia symptoms are associated with lower attentional and self-perceived cognitive functioning, but only in women with a university diploma. It is possible that participants with a university degree are more likely to have occupations involving intellectually challenging tasks. They may therefore tend to suffer more from a small reduction in their cognitive functioning because of insomnia. Interestingly, a qualitative study indicated that women treated for breast cancer and holding professional positions report worries about their cognitive capacities (Boykoff et al., 2009).

This study also revealed a significant interaction between pre-treatment menopausal status and insomnia on visual episodic memory. Contrary to our hypothesis, insomnia was related to greater impairments in peri- or postmenopausal women. This unexpected finding

may be explained by the confounding effect of hormone replacement therapy (HRT) used before the cancer diagnosis by many study participants. The abrupt cessation of HRT at the time of cancer diagnosis is associated with a dramatic reduction of oestrogen levels, that could contribute to cognitive impairments (Greendale et al., 2009; Vearncombe & Pachana, 2009). Future studies are necessary to confirm this hypothesis. Another counterintuitive result of this study is the significant moderation found for hypnotic use in the relationship between insomnia and the ASS, a subjective measure. More precisely, this finding suggests that insomnia is related to greater self-perceived cognitive impairments in non-users. However, because only one good sleeper used a hypnotic medication within the 24 hours preceding the experimentation, this result needs to be interpreted cautiously.

This study is characterized by several strengths, including the utilization of a battery of objective tests assessing a broad range of cognitive functions. The creation of domains, which yields a stringent control of type I errors, is another strength. The recruitment of a homogeneous sample of women with the same cancer site and treated with the same treatment regimen (surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy) also controlled for such confounding variables. Moreover, groups were created using operational criteria of insomnia symptoms and the integrity of this definition was empirically supported.

However, this study is not without limitations. First, participants were categorized into insomnia symptoms or good sleepers groups according to relatively liberal criteria. Despite having found significant between-groups differences on all sleep variables, the mean severity of insomnia remained relatively low in insomnia patients. For example, the mean sleep-onset latency was of 25 minutes, the mean total sleep time was of 7 hr 27 min and the sleep efficiency of approximately 82%. More severe insomnia symptoms might

have been associated with greater impairments of cognitive functions. Indeed, some studies have revealed that insomnia severity correlates positively with levels of cognitive impairments (Szelenberger, 2000). Future studies should use more stringent criteria to define insomnia such as those that are usually used to diagnose an insomnia syndrome (American Academy of Sleep Medicine, 2005; American Psychiatric Association, 2000). The sole use of subjective measures to assess insomnia (ISI and sleep diary) could be viewed as another limitation. For the purpose of another study conducted with the same sample of women, one-night of polysomnography (PSG) recording was conducted the night before the neuropsychological evaluation, but we decided not to use these objective data to create insomnia groups for two reasons: (a) insomnia has an important subjective component that PSG does not take into account (Morin, 2000); and (b) insomnia patients and good sleepers of this study did not differ significantly on variables derived from the PSG recording (i.e., SOL, number of awakenings, WASO, EMA, TWT, TST, SE, stage 2%, stages 3-4 %, REM %). The inclusion of patients using an antidepressant medication could also be viewed as a limitation, but a similar proportion of patients taking such medication was categorized in each group thus reducing the confounding effect of this variable. The participation rate of 41.4% could also be considered as a limitation. However, the various objectives conducted by this study, including some goals not presented here (M. H. Savard, Savard, Caplette-Gingras, Ivers, & Bastien, submitted), reduce the possibility of selection bias. Finally, although the sample size appeared acceptable compared to previous studies on insomnia and cognitive functioning, the statistical power might still have been insufficient to detect some of the group differences, as suggested by the effect size values obtained.

Studies using a prospective longitudinal design are now needed to better ascertain the presence of a causal link between insomnia and cognitive impairments in women treated for breast cancer. Also, many authors have called for the development of more sensitive and ecological neuropsychological measures to improve the detection of subtle but otherwise clinically relevant insomnia-related cognitive impairments (Buysse, Ancoli-Israel, Edinger, Lichstein, & Morin, 2006; Orff et al., 2007). The use of tests known to be sensitive to more subtle changes in performance (e.g., Stroop; Strauss et al., 2006) instead of measures developed to assess brain injury (e.g., TMT; Reitan, 1958), and involving tasks of increased complexity should also be privileged (Altena, Van Der Werf, Sanz-Arigita et al., 2008; Shekleton et al., 2010). Given that little is known about the possible mechanism explaining the effect of insomnia on subjective and objective measures of cognitive functioning, there is also a need to study other mediating factors that would explain this relationship both in the general population and in the context of cancer (e.g., treatment regimens, concomitant medications, medical comorbidities). At least one study demonstrated that sleep therapy, including cognitive-behavioral interventions, sleep hygiene and sleep restriction, bright light therapy and body temperature manipulation, can effectively restore normal cognitive performance in primary insomnia (Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008; Omvik et al., 2008). It would also be interesting to verify whether treating efficaciously sleep difficulties in cancer patients, using cognitive-behavioral therapy (J. Savard, Simard, Ivers, & Morin, 2005), would help in reducing objective and self-perceived cognitive impairments.

#### Acknowledgments

This study was supported, partly by research awards from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the National Cancer Institute of Canada (NCIC) and the *Fonds de*

*la recherche en santé du Québec* (FRSQ) held by the first author, by a research grant from the Canadian Breast Cancer Research Alliance (DEX # 017529), and by a research scientist award from the FRSQ awarded to the second author. We sincerely thank Célyne Bastien, Caroline Desautels, Julie Dumont, Manon Lamy, Michel Leblond, Marie-Ève Lemay, Charles Morin, Sylvie Perron, Marie-Ève Rochon, Isabelle Rouleau, Julie Roy, Sophie Savard, Sébastien Simard, Claudia Trudel-Fitzgerald, Julie Villa, and Maude Villeneuve for their contribution to the project, and Fred Sengmueller for his assistance in the revision of the manuscript.

## References

- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., et al. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(2), 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., et al. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, *110*(1), 143-152.
- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Voorn, T. A., Rombouts, S. A., Kuijter, J. P., et al. (2008). Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, *31*(9), 1271-1276.
- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Strijers, R. L., & Van Someren, E. J. (2008). Sleep loss affects vigilance: Effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of Sleep Research*, *17*(3), 335-343.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Text revision* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2010). American Psychiatric Association DSM-5 Development: Sleep Disorders. Retrieved November, 2010, from <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/SleepDisorders.aspx>
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M. L., Riggs, R., Agocha, V. B., & Compas, B. E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(7), 967-982.
- Baillargeon, J., & Bourassa, P. (1994). *Adaptation française du Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)*. Université du Québec à Trois-Rivières.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*, 1173-1183.
- Bender, C. M., Paraska, K. K., Sereika, S. M., Ryan, C. M., & Berga, S. L. (2001). Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: A critical review. *Journal of Pain and Symptom Management*, *21*(5), 407-424.
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska, K. K., et al. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-oncology*, *15*(5), 422-430.
- Berthelon, C., Bocca, M. L., Denise, P., & Pottier, A. (2003). Do zopiclone, zolpidem and flunitrazepam have residual effects on simulated task of collision anticipation? *Journal of Psychopharmacology*, *17*(3), 324-331.
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale*, *23*(6), 447-453.

- Boykoff, N., Moieni, M., & Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivor, 3*(4), 223-232.
- Brezden, C. B., Phillips, K.-A., Abdolell, M., Bunston, T., & Tannock, I. F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 18*(14), 2695-2701.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fitzgerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology, 21*, 1-16.
- Broman, J. E., Lundh, L. G., Aleman, K., & Hetta, J. (1992). Subjective and objective performance in patients with persistent insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy, 21*, 115-126.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron, 44*(1), 195-208.
- Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2006). Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep, 29*(9), 1155-1173.
- Casault, L., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2008). *Frequency and risk factors for the use of hypnotic medications in cancer patients*. Paper presented at the 5th annual conference of the American Psychosocial Oncology Society.
- Castellon, S. A., Ganz, P. A., Bower, J. E., Petersen, L., Abraham, L., & Greendale, G. A. (2004). Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 26*(7), 955-969.
- Cimprich, B., & Ronis, D. L. (2001). Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nursing Research, 50*(2), 86-94.
- Cimprich, B., So, H., Ronis, D. L., & Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-oncology, 14*(1), 70-78.
- Coates, T. J., Killen, J. D., George, J., Marchini, E., Silverman, S., & Thoresen, C. (1982). Estimating sleep parameters: A multitrait-multimethod analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 50*, 345-352.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin, 112*(1), 155-159.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009a). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-oncology, 18*(2), 134-143.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009b). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology, 18*(8), 811-821.
- Cossa, F. M., Della Sala, S., Musicco, M., Spinnler, H., & Ubezio, M. C. (1997). Comparison of two scoring systems of the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *Journal of Clinical Epidemiology, 50*(8), 961-965.
- Crawford, J. R., Deary, I. J., Starr, J., & Whalley, L. J. (2001). The NART as an index of prior intellectual functioning: a retrospective validity study covering a 66-year interval. *Psychological medicine, 31*(3), 451-458.
- Curran, H. V., Collins, R., Fletcher, S., Kee, S. C., Woods, B., & Iliffe, S. (2003). Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on

- cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychological medicine*, 33(7), 1223-1237.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social science & medicine*, 54, 1309-1321.
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., et al. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*.
- Delis, D. C., & Kaplan, E. F. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Downie, F. P., Mar Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q., & Tannock, I. F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology*, 15(10), 921-930.
- Drummond, S. P., Meloy, M. J., Yanagi, M. A., Orff, H. J., & Brown, G. G. (2005). Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. *Psychiatry Research*, 140(3), 211-223.
- Eberling, J. L., Wu, C., Tong-Turnbeaugh, R., & Jagust, W. J. (2004). Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *NeuroImage*, 21(1), 364-371.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, J. R., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (1997a). Sleep in the laboratory and sleep at home: Comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep*, 20(11), 1119-1126.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, R. J., Jr., Marsh, G. R., Dailey, D. S., Hope, T. V., et al. (1997b). Do our methods lead to insomniacs' madness?: Daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*, 20(12), 1127-1134.
- Edinger, J. D., Glenn, D. M., Bastian, L. A., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (2003). Daytime testing after laboratory or home-based polysomnography: Comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Journal of Sleep Research*, 12(1), 43-52.
- Edinger, J. D., Means, M. K., Carney, C. E., & Krystal, A. D. (2008). Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep*, 31(5), 599-607.
- Erlanger, D. M., Kutner, K. C., & Jacobs, A. R. (1999). Hormones and cognition: current concepts and issues in neuropsychology. *Neuropsychology Review*, 9(4), 175-207.
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, 59(1), 60-70.
- Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., et al. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of clinical oncology*, 23(31), 8025-8032.
- Fenlon, D. R., Corner, J. L., & Haviland, J. (2009). Menopausal hot flushes after breast cancer. *European Journal of Cancer Care*, 18(2), 140-148.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.

- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (in press). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*.
- Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, *94*(1), 39-49.
- Gellis, L. A., Lichstein, K. L., Scarinci, I. C., Durrence, H. H., Taylor, D. J., Bush, A. J., et al. (2005). Socioeconomic status and insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(1), 111-118.
- Greendale, G. A., Huang, M. H., Wight, R. G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N. E., et al. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*, *72*(21), 1850-1857.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, *44*(2), 367-373.
- Haimov, I., Hanuka, E., & Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behavioral Sleep Medicine*, *6*(1), 32-54.
- Hauri, P. J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica*, *97*(2), 113-117.
- Hede, K. (2008). Chemobrain is real but may need new name. *Journal of the National Cancer Institute*, *100*(3), 162-163, 169.
- Hemmeter, U., Muller, M., Bischof, R., Annen, B., & Holsboer-Trachsler, E. (2000). Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology*, *147*(4), 384-396.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., et al. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*, *109*(9), 1905-1913.
- Hess, L. M., & Insel, K. C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncology Nursing Forum*, *34*(5), 981-994.
- Hurria, A., Goldfarb, S., Rosen, C., Holland, J., Zuckerman, E., Lachs, M. S., et al. (2006). Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, *98*(3), 343-348.
- Janowsky, J. S. (2002). The role of ovarian hormones in preserving cognition in aging. *Curr Psychiatry Rep*, *4*(6), 467-473.
- Jansen, C. E., Dodd, M. J., Miaskowski, C. A., Dowling, G. A., & Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-oncology*, *17*(12), 1189-1195.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., & Kramer, J. (2005). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, *104*(10), 2222-2233.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., et al. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British journal of cancer*, *94*(6), 828-834.
- Jenkins, V., Shilling, V., Fallowfield, L., Howell, A., & Hutton, S. (2004). Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, *13*(1), 61-66.

- Kayl, A. E., Wefel, J. S., & Meyers, C. A. (2006). Chemotherapy and cognition: effects, potential mechanisms, and management. *American Journal of Therapeutics*, *13*(4), 362-369.
- Kreukels, B. P., van Dam, F. S., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W., & Schagen, S. B. (2008). Persistent neurocognitive problems after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, *8*(1), 80-87.
- LeBlanc, M., Merette, C., Savard, J., Ivers, H., Baillargeon, L., & Morin, C. M. (2009). Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, *32*(8), 1027-1037.
- Legault, C., Maki, P. M., Resnick, S. M., Coker, L., Hogan, P., Bevers, T. B., et al. (2009). Effects of tamoxifen and raloxifene on memory and other cognitive abilities: Cognition in the study of tamoxifen and raloxifene. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(31), 5144-5152.
- Leufkens, T. R., Lund, J. S., & Vermeeren, A. (2009). Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *Journal of Sleep Research*, *18*(4), 387-396.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Bayen, U. J., & Riedel, B. W. (2001). Primary versus secondary insomnia in older adults: subjective sleep and daytime functioning. *Psychology and aging*, *16*(2), 264-271.
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *Encephale*, *31*(1 Pt 1), 31-43.
- McAndrews, M. P., Kayumov, L., Phillipson, R., & Shapiro, C. M. (2000). Self-report of memory and affective dysfunction in association with medication use in a sample of individuals with chronic sleep disturbance. *Human Psychopharmacology*, *15*, 583-587.
- McCrae, C. S., & Lichstein, K. L. (2001). Secondary insomnia: Diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Medicine Reviews*, *5*(1), 47-61.
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., et al. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns*, *66*(1), 108-118.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Morin, C. M. (2000). The nature of insomnia and the need to refine our diagnostic criteria. *Psychosomatic Medicine*, *62*(4), 483-485.
- Morin, C. M., Belanger, L., LeBlanc, M., Ivers, H., Savard, J., Espie, C. A., et al. (2009). The natural history of insomnia: A population-based 3-year longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*, *169*(5), 447-453.
- Mulrooney, T. (2008). Cognitive impairment after breast cancer treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *12*(4), 678-680.
- Nakajima, T., Takazawa, S., Hayashida, S., Nakagome, K., Sasaki, T., & Kanno, O. (2000). Effects of zolpidem and zopiclone on cognitive and attentional function in young

- healthy volunteers: an event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54(1), 37-40.
- National Institutes of Health. (2005). National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, 28(9), 1049-1057.
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14(2), 234-244.
- Norbury, R., Craig, M., Cutter, W. J., Whitehead, M., & Murphy, D. G. (2004). Oestrogen: brain ageing, cognition and neuropsychiatric disorder. *Journal of the British Menopause Society*, 10(3), 118-122.
- Ohayon, M. M., & Zulley, J. (2001). Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep*, 24(7), 780-787.
- Omvik, S., Sivertsen, B., Pallesen, S., Bjorvatn, B., Havik, O. E., & Nordhus, I. H. (2008). Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: Treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone. *Behaviour Research Therapy*, 46(5), 623-641.
- Orff, H. J., Drummond, S. P., Nowakowski, S., & Perils, M. L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep*, 30(9), 1205-1211.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 205-353.
- Ouimet, L. A., Stewart, A., Collins, B., Schindler, D., & Bielajew, C. (2009). Measuring neuropsychological change following breast cancer treatment: An analysis of statistical models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 73-89.
- Paganini-Hill, A., & Clark, L. J. (2000). Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 64, 165-176.
- 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(1), 113-123.
- Reid-Arndt, S. A., Hsieh, C., & Perry, M. C. (2010). Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-oncology*.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Roth, T., & Ancoli-Israel, S. (1999). Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep*, 22(suppl 2), S354-S358.
- Ruff, R. M., Niemann, H., Allen, C. C., Farrow, C. E., & Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 selective attention test: A neuropsychological application. *Perceptual and Motor Skills*, 75, 1311-1319.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507-514.
- SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.

- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(3), 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). 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*(25), 6083-6095.
- 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*(31), 5233-5239.
- Savard, M. H., Savard, J., Caplette-Gingras, A., Ivers, H., & Bastien, C. (submitted). Characteristics of hot flashes and their association with polysomnographic and spectral measures of sleep among breast cancer patients. *Sleep*.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-Oncology*, *14*(6), 429-441.
- Savard, M. H., Savard, J., Trudel-Fitzgerald, C., Ivers, H., & Quesnel, C. (in press). Changes in hot flashes are associated with concurrent changes in insomnia symptoms among breast cancer patients. *Menopause*.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: A prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, *98*(23), 1742-1745.
- Schagen, S. B., van Dam, F. S., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., & Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, *85*(3), 640-650.
- Schilder, C. M., Eggens, P. C., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Gundy, C. M., et al. (2009). Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: Cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncologica*, *48*(1), 76-85.
- Schneider, C., Fulda, S., & Schulz, H. (2004). Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *Journal of Sleep Research*, *13*(4), 373-383.
- Shekleton, J. A., Rogers, N. L., & Rajaratnam, S. M. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(1), 47-60.
- Sherwin, B. B., & Henry, J. F. (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(1), 88-113.
- Shilling, V., & Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, *11*(1), 6-15.
- Shilling, V., Jenkins, V., Fallowfield, L., & Howell, T. (2003). The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *86*, 405-412.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. W. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD. *Journal of the American Medical Association*, *282*(18), 1737-1744.

- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., & Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clinical Neuropsychologist*, *20*(1), 76-89.
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S., & Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: A prospective study. *Psycho-Oncology*, *17*(2), 122-130.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3rd. ed). *New York, NY, US: Oxford University Press*.
- Sugerman, J. L., Stern, J. A., & Walsh, J. K. (1985). Daytime alertness in subjective and objective insomnia: Some preliminary findings. *Biological Psychiatry*, *20*, 741-750.
- Sutton, D. A., Moldofsky, H., & Badley, E. M. (2001). Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep*, *24*(6), 665-670.
- Szelenberger, W., & Niemcewicz, S. (2000). Severity of insomnia correlates with cognitive impairment. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *60*(3), 373.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). New-York: Allyn & Bacon.
- Tata, P. R., Rollings, J., Collins, M., Pickering, A., & Jacobson, R. R. (1994). Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychological medicine*, *24*(1), 203-213.
- Taylor, D. J., Mallory, L. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, *30*(2), 213-218.
- Tucker-Drob, E. M., Johnson, K. E., & Jones, R. N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental Psychology*, *45*(2), 431-446.
- TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(1), 41-48.
- van Dam, F. S. A. M., Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., van den Wall, E., Fortuyn, M. E. D., et al. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, *90*(3), 210-218.
- Vandenbossche, S., Fery, P., & Razavi, D. (2009). Cognitive impairments and breast cancer: A critical review of the literature. *Bull Cancer*, *96*(2), 239-248.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H. P., Van Amsterdam, J. G., & Kerkhof, G. A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning: An ambulatory assessment. *Behavioral Sleep Medicine*, *5*(4), 279-296.
- Vearncombe, K. J., & Pachana, N. A. (2009). Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause*, *16*(1), 188-198.
- Vearncombe, K. J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N. A., Andrew, B., & Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of International Neuropsychological Society*, 1-12.
- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C. H., & Morin, C. M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journal of Gerontology*, *55b*(1), 54-62.

- Vodermaier, A. (2009). Breast cancer treatment and cognitive function: The current state of evidence, underlying mechanisms and potential treatments. *Women's Health, 5*(5), 503-516.
- Von Ah, D., Russell, K. M., Storniolo, A. M., & Carpenter, J. S. (2009). Cognitive Dysfunction and Its Relationship to Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum, 36*(3), 326-336.
- Wagner, L. I., Sweet, J. J., Butt, Z., Beaumont, J., Havlin, K. A., Sabatino, T., et al. (2006). *Trajectory of cognitive impairment during breast cancer treatment: A prospective analysis*. Paper presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Atlanta, GA.
- Wallace, J. C., Kass, S. J., & Stanny, C. J. (2002). The cognitive failures questionnaire revisited: dimensions and correlates. *Journal of General Psychology, 129*(3), 238-256.
- Walshe, J. M., Denduluri, N., & Swain, S. M. (2006). Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 24*(36), 5769-5779.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale III*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N., & Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer, 100*(11), 2292-2299.
- Weis, J., Poppelreuter, M., & Bartsch, H. H. (2009). Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'Subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psycho-oncology, 18*(7), 775-782.
- Wieneke, M. H., & Dienst, E. R. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-oncology, 4*, 61-66.
- Xiang, Y. T., Ma, X., Cai, Z. J., Li, S. R., Xiang, Y. Q., Guo, H. L., et al. (2008). The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: A general population-based survey. *Sleep, 31*(12), 1655-1662.
- Yamada, T. H., Denburg, N. L., Beglinger, L. J., & Schultz, S. K. (2010). Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: Cognitive features ten or more years after chemotherapy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 22*(1), 48-54.
- Yaouhi, K., Bertran, F., Clochon, P., Mezenge, F., Denise, P., Foret, J., et al. (2009). A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research, 18*(1), 36-48.

Table 1. Description of Neuropsychological Measures

Measures	Task	Cognitive functions assessed	Derived variables
ROCF	Reproduce a complex figure (copy), reproduce without model immediately after (IR), and 30 min later (DR)	Visuo-spatial abilities	IR and DR
LM I and II	Recall detailed information following auditory presentation of story I and II immediately after (IR) and 30 minutes later (DR), and respond to 10 response-choice questions about both stories (recognition)	Visual episodic memory Episodic verbal memory of contextual information	Mean score (I and II) on IR, DR and recognition
Digit Symbol	Paring numbers and symbols, using a key, as quick and accurate as possible for 120 seconds	Sustained visual memory Response speed	No. correct symbol drawn
RAVLT	Remember as many words as possible (out of 15) for 5 trials, immediately after an interference list, and 30 min later. Recognise the 15 words in a 50-words list	Visuo-motor coordination Auditive-verbal learning and memory	No. words recalled at the 5 <sup>th</sup> trial, total 5 trials, IR, DR and recognition
TMT-A and -B	Draw lines to connect in ascending order a series of consecutive digits (A) and alternating between two sequences (B)	Psychomotor speed Divided attention	Time (sec) for Part A and Part B
Verbal Fluency	Produce, in 60 sec, as many words as possible beginning with a specific letter (phonetic), in a category (semantic) of switching between two categories (alternate)	Cognitive flexibility Phonetic and semantic verbal fluency Cognitive flexibility	No. correct words in a phonetic and in the alternate category
PASAT	Add 60 pairs of randomly digits pre-recorded on audiotape at 3 and 2 sec intervals	Speed processing Divided and sustained attention Working memory.	No. correct additions in the 3 sec interval
Color-Word	In 45 sec, name the color of dots, read a word (a colour), name the color of a word (a colour, printed in a different ink) and switching condition	Inhibition Selective attention Cognitive flexibility	No. correct responses for the inhibition and switching conditions
Spatial Span	Reproduce a sequence-pattern on a board, forward, and backward	Visual attention Concentration	No. correct sequences forward and backward
Digit Span	Repeat a sequence of numbers, forward and backward	Working memory Auditory attention Concentration	No. correct sequences forward and backward
Ruff 2 & 7	On 20 15-sec of visual search, mark two targets embedded among letters or numbers	Working memory Visual sustained and selective attention	No. correct cancellations in letters and numbers

Note. ROCF= Rey-Osterrieth Complex Figure; IR=Immediate recall; DR=Delayed recall; LM=Logical Memory; RAVLT=Rey Auditory-Verbal Learning Test; TMT=Trail Making Test; PASAT= Paced Auditory Serial Addition Task

Table 2. *Distribution of Neuropsychological Variables in Cognitive Domains*

Cognitive Domains	Neuropsychological Variables
Visual Episodic Memory	ROCF – IR
	ROCF – DR
Verbal Episodic Memory	LM-I and LM-II– IR
	LM-I and LM-II – DR
	LM-I and LM-II – Recognition
	RAVLT – Fifth trial
	RAVLT – Total of five trials
	RAVLT – IR
	RAVLT – DR
	RAVLT – Recognition
Attention/Processing speed	PASAT – 3 seconds trial
	Spatial Span – Forward
	Digit Span – Forward
	Digit Symbol
	Ruff 2 & 7 – Automatic (letters)
	Ruff 2 & 7 – Controlled (numbers)
	TMT – A
Executive functioning	TMT – B
	Color-Word Interference Test – Inhibition
	Color-Word Interference Test – Inhibition/Alternate
	Spatial Span – Backward
	Digit Span – Backward
	Verbal Fluency Test – Phonetic (letter P)
Verbal Fluency Test – Categories (animals)	
Verbal Fluency Test – Alternate (fruits/furniture)	

ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; IR = Immediate Recall; DR = Delayed Recall; LM = Logical Memory; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task; TMT = Trail Making Test

Table 3. Demographic and Medical Characteristics by Group

Variables	Insomnia Patients ( <i>n</i> = 47)		Good Sleepers ( <i>n</i> = 16)		<i>F</i> (1, 61)	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Age	49.9	6.6	51.3	5.7	0.61	.44
No. errors on the NART	18.5	3.9	16.4	4.5	2.99	.09
No. surgeries	1.4	0.5	1.4	0.5	0.01	.93
No. chemotherapy cycles	5.4	1.3	6.3	1.9	4.55	.04
No. days between the end of chemotherapy and the evaluation	132.1	25.0	133.1	22.3	0.02	.88
No. days between the end of radiation therapy and the evaluation	72.4	25.9	72.5	24.7	0.00	.99
No. days between the beginning of hormone therapy and evaluation	83.6	33.8	86.5	27.3	0.10	.76
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	$\chi^2$ (1, <i>n</i> =63)	<i>p</i>
Marital status					0.04	.99
Married/Cohabiting	28	59.6	10	62.5		
Other	19	40.4	6	37.5		
Education					0.95	.38
College degree or less	30	63.8	8	50.0		
University degree	17	36.2	8	50.0		
Pre-treatment menopausal status					1.69	.43
Premenopausal	32	68.1	8	50.0		
Peri-menopausal	4	8.5	2	12.5		
Postmenopausal	11	23.4	6	37.5		
Psychotropic users ( $\geq 1/\text{week}$ ) <sup>a</sup>	15	31.9	4	25.0	0.27	.76
Benzodiazepine	7	14.9	2	12.5	0.06	.99
Zopiclone	3	6.4	0	0.0	1.07	.56
Antidepressant	11	23.4	2	12.5	0.87	.49
Cancer stage					1.91	.39
I	12	25.5	2	12.5		
II	22	46.8	7	43.8		
III	13	27.7	7	43.8		

Variables	Insomnia Patients		Good Sleepers		$\chi^2$	<i>p</i>
	(n = 47)		(n = 20)			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Chemotherapy regimen					10.37	.04
FEC	3	6.4	0	0.0		
FEC+T	16	34.0	2	12.5		
AC	19	40.4	5	31.3		
AC+T	9	19.1	8	50.0		
AC+PG	0	0.0	1	6.3		

<sup>a</sup> Psychotropics are non-mutually exclusive

NART = National Adult Reading Test; FEC = fluorouracil (5-FU) + epirubicin + cyclophosphamide; T = Taxotere® (docetaxel); AC = Adriamycin® (doxorubicin) + cyclophosphamide; PG = paclitaxel (Taxol®) + gemcitabine

Table 4. *Sleep Variables by Group*

Variables	Insomnia Patients ( <i>n</i> = 47)		Good Sleepers ( <i>n</i> = 16)		<i>F</i> (1, 61)	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Sleep Diary						
SOL (minutes)	25.1	16.7	9.1	4.1	14.20	.0001
Number of awakenings	2.5	1.0	1.6	0.8	11.39	.001
WASO (minutes)	48.6	29.5	16.4	9.3	18.32	.0001
EMA (minutes)	27.2	22.0	23.2	13.7	0.45	.51
TWT (minute)	100.9	50.7	48.7	18.7	16.02	.0002
TST (minutes)	446.8	51.0	464.0	32.8	1.58	.21
SE (%)	81.8	8.5	90.6	3.4	16.24	.0002
ISI Total Score	10.2	4.4	3.2	2.0	36.79	.0001
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	$\chi^2$ (1, <i>n</i> =63)	<i>p</i>
ISI Score $\geq$ 8	34	72.4	0	0.0	25.1	.0001
ISI Score $\geq$ 15	10	21.3	0	0.0	4.1	.04
SE < 85% (sleep diary)	28	59.6	1	6.3	13.7	.0002

SOL = Sleep-Onset Latency; WASO = Wake After Sleep Onset; EMA = Early Morning Awakening; TST = Total Sleep Time; SE = Sleep Efficiency, ISI = Insomnia Severity Index

Table 5. *Cognitive Functioning (z-Scores) by Sleep Status Group*

Variables	Insomnia Patients ( <i>n</i> = 47)		Good Sleepers ( <i>n</i> = 16)		<i>F</i> (1,61)	<i>p</i>	<i>d</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
Visual Episodic Memory	-0.02	0.97	0.05	1.05	0.05	.82	0.07
ROCT – IR	-0.02	1.00	0.06	1.04	0.08	.78	0.08
ROCT – DR	-0.01	0.98	0.04	1.08	0.03	.86	0.05
Verbal Episodic Memory	-0.16	0.71	0.46	0.68	9.19	.004	0.88
LM – IR	-0.21	0.91	0.62	1.02	9.22	.004*	0.88
LM – DR	-0.21	0.86	0.62	1.14	9.47	.003*	0.89
LM – Recognition	-0.18	1.01	0.54	0.75	6.82	.01	0.76
RAVLT – 5 <sup>th</sup> Trial	-0.05	1.01	0.15	0.98	0.48	.49	0.20
RAVLT – 5 Trials	-0.13	1.00	0.37	0.90	3.12	.08	0.51
RAVLT – IR	-0.19	0.96	0.59	0.90	7.66	.008	0.82
RAVLT – DR	-0.18	1.01	0.51	0.78	6.14	.02	0.72
RAVLT – Recognition	-0.07	1.07	0.21	0.75	0.85	.36	0.27
Attention / Processing Speed	-0.04	0.63	0.10	0.61	0.59	.45	0.22
PASAT	-0.05	1.01	0.15	0.98	0.51	.48	0.21
Spatial Span Forward	-0.02	0.97	0.06	1.11	0.07	.79	0.05
Digit Span Forward	-0.01	1.04	0.40	0.92	0.03	.87	0.08
Digit Symbol	-0.04	1.02	0.10	0.95	0.23	.64	0.14
Ruff 2&7 – Letters	-0.04	1.03	0.11	0.94	0.26	.61	0.15
Ruff 2&7 – Numbers	-0.08	0.97	0.23	1.08	1.16	.29	0.31
TMT – A	-0.01	1.07	0.03	0.80	0.02	.89	0.04
Executive Functioning	-0.10	0.55	0.30	0.62	5.85	.02	0.70
TMT – B	-0.02	1.05	0.06	0.88	0.08	.78	0.08
CWIT – Inhibition	-0.19	1.05	0.56	0.55	7.50	.008	0.79
CWIT – Alternate	-0.07	1.07	0.21	0.75	0.97	.33	0.29
Spatial Span Backward	-0.11	1.01	0.33	0.90	2.43	.12	0.50
Digit Span Backward	-0.12	1.02	0.36	0.85	2.93	.09	0.45
Verbal Fluency Test – Letter P	-0.03	0.89	0.08	1.30	0.12	.73	0.10
Verbal Fluency Test – Animals	-0.11	0.90	0.33	1.23	2.45	.12	0.45

Variables	Insomnia Patients ( <i>n</i> = 47)		Good Sleepers ( <i>n</i> = 16)		<i>F</i> (1,61)	<i>p</i>	<i>d</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
	Verbal Fluency Test – Fruits/Furniture	-0.14	0.92	0.42			
<b>Subjective Functioning</b>							
CFQ	-0.06	0.99	0.18	1.03	0.70	.41	0.24
ASS	-0.20	0.93	0.59	1.00	8.49	.005	0.84
PRS	-0.06	0.97	0.18	1.10	0.67	.42	0.24

*d*: Small Effect = .20; Medium Effect = .50; Large Effect = .80

ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; IR = Immediate Recall; DR = Delayed Recall; LM = Logical Memory; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task; TMT = Trail Making Test; CWIT = Color-Word Interference Test; CFQ = Cognitive Failures Questionnaire; ASS = Actual State Scale; PRS = Performance Rating Scale

\* *p* < .05/8 = .006

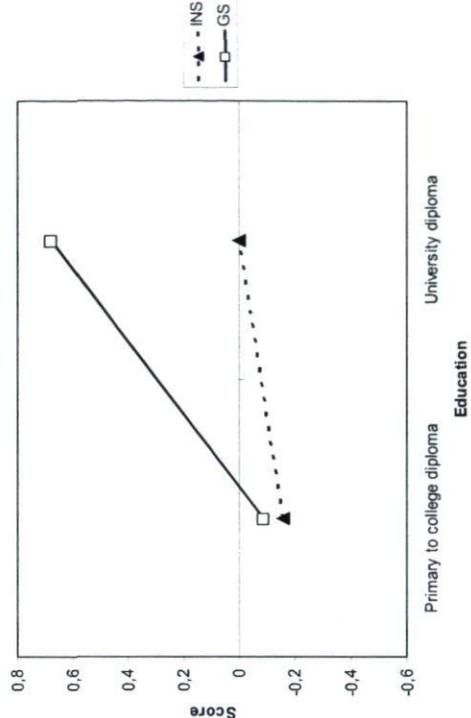
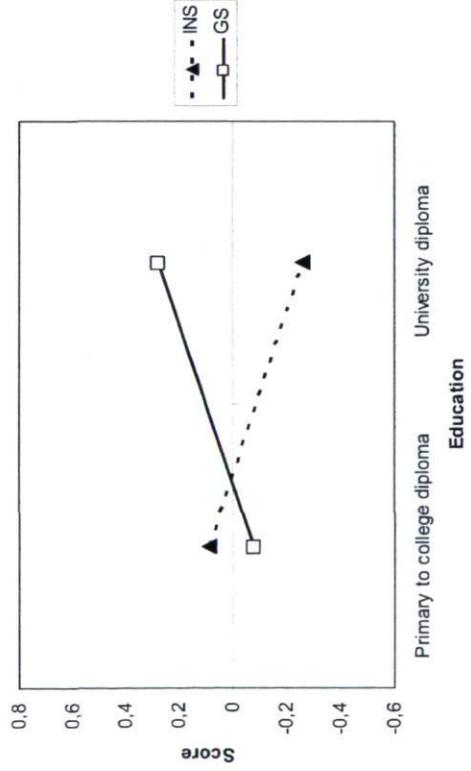
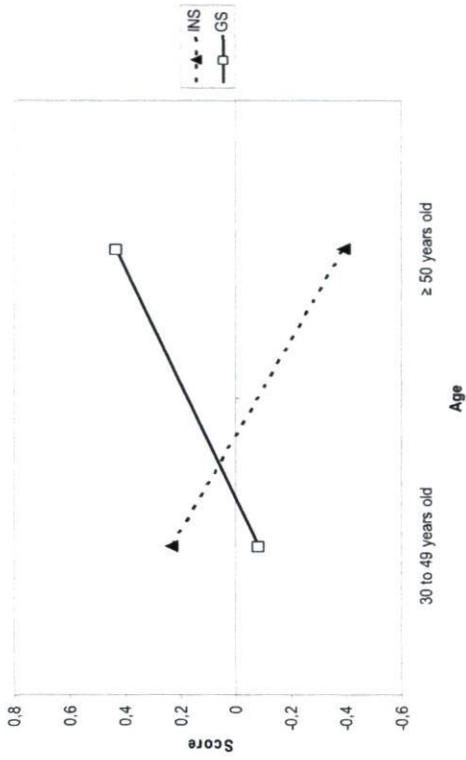
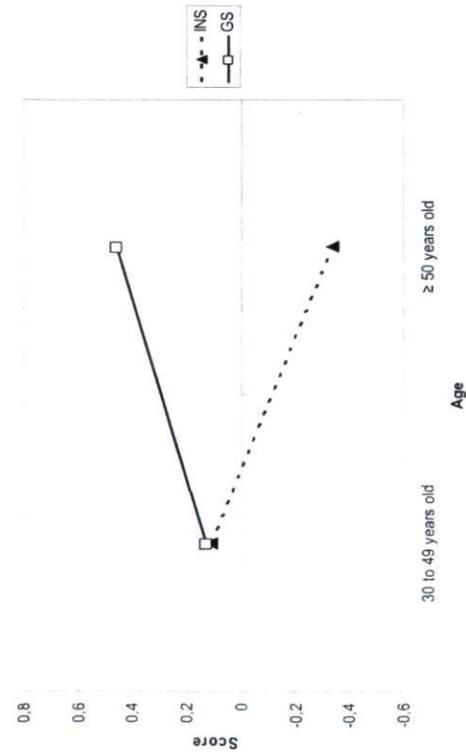
Table 6. *Moderating Effects in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning*

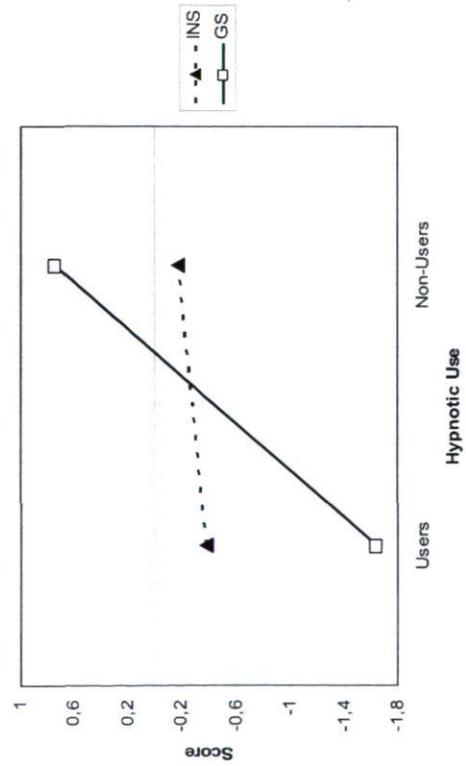
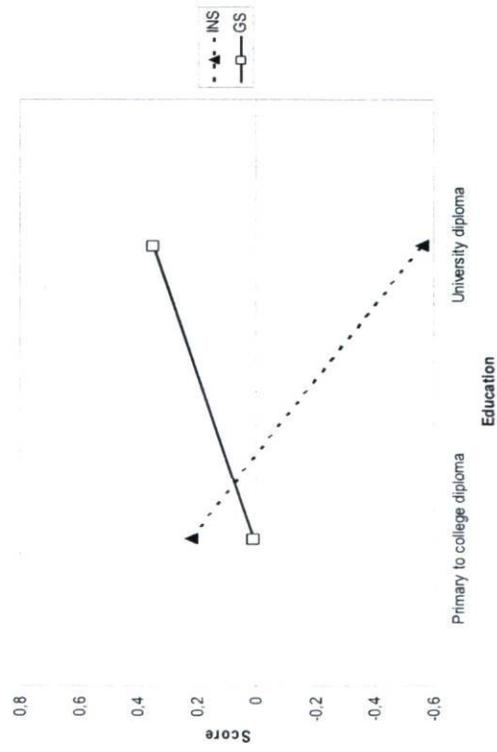
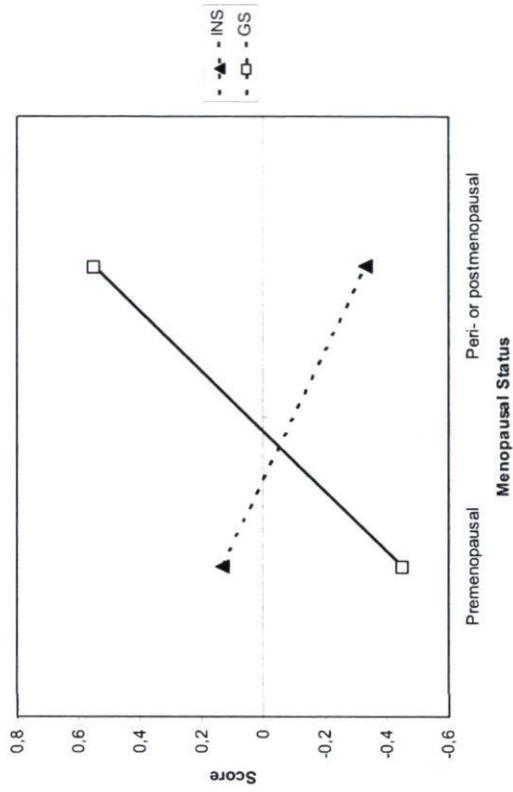
Variables	Insomnia Patients	Good Sleepers	Insomnia Patients	Good Sleepers		
	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)		
	> 50 Years Old		30-50 Years Old		Interaction	
	( <i>n</i> = 22)	( <i>n</i> = 8)	( <i>n</i> = 25)	( <i>n</i> = 8)	<i>F</i> (1,59)	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	-0.18	0.08	0.13	0.01	0.42	.52
Verbal Episodic Memory	-0.21	0.29	-0.12	0.62	0.37	.55
Attention/Processing speed	-0.21	-0.01	0.12	0.21	0.09	.76
Executive Functioning	-0.34	0.46	0.11	0.13	6.56	.01
CFQ	0.04	0.02	-0.15	0.34	0.80	.38
ASS	-0.29	0.51	-0.12	0.68	0.00	.99
PRS	-0.39	0.43	0.23	-0.08	4.05	.05
	College Degree or less		University Degree			
	( <i>n</i> = 30)	( <i>n</i> = 8)	( <i>n</i> = 17)	( <i>n</i> = 8)	<i>F</i> (1,59)	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	-0.02	0.04	-0.01	0.06	0.00	.99
Verbal Episodic Memory	-0.29	0.09	0.07	0.82	0.91	.34
Attention/Processing speed	0.09	-0.08	-0.26	0.28	3.91	.05
Executive Functioning	-0.16	-0.09	0.00	0.68	3.77	.05
CFQ	0.10	-0.09	-0.35	0.46	2.98	.09
ASS	0.00	1.13	-0.56	0.06	0.99	.32
PRS	0.22	0.01	-0.56	0.35	3.99	.05
	≥ 18 Errors (NART)		< 17 Errors (NART)			
	( <i>n</i> = 26)	( <i>n</i> = 7)	( <i>n</i> = 20)	( <i>n</i> = 8)	<i>F</i> (1,59)	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	-0.11	-0.20	0.09	0.24	0.16	.69
Verbal Episodic Memory	-0.37	0.09	0.07	0.67	0.14	.71
Attention/Processing speed	0.00	-0.07	-0.08	0.22	1.02	.32
Executive Functioning	-0.25	0.06	0.11	0.51	0.08	.78
CFQ	-0.16	0.16	0.03	0.15	0.11	.74
ASS	-0.03	0.64	-0.03	0.68	0.59	.45
PRS	0.06	0.14	-0.17	0.30	0.41	.52

	Insomnia Patients	Good Sleepers	Insomnia Patients	Good Sleepers		
	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)	<i>M</i> (z-Score)		
	Premenopausal		Peri- or Postmenopausal		Interaction	
	( <i>n</i> = 32)	( <i>n</i> = 8)	( <i>n</i> = 15)	( <i>n</i> = 8)	<i>F</i> (1,59)	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	0.13	-0.45	-0.33	0.55	6.72	.01
Verbal Episodic Memory	-0.12	0.46	-0.24	0.45	0.08	.78
Attention/Processing speed	0.01	0.24	-0.14	-0.03	0.10	.75
Executive Functioning	0.02	0.36	-0.35	0.23	0.50	.48
CFQ	-0.04	0.37	-0.10	-0.01	0.30	.59
ASS	-0.14	0.76	-0.33	-0.30	0.43	.82
PRS	0.06	0.20	-0.32	0.16	0.33	.57
	Hypnotic Users		Non-Users			
	( <i>n</i> = 6)	( <i>n</i> = 1)	( <i>n</i> = 41)	( <i>n</i> = 15)	<i>F</i> (1,59)	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	-0.02	1.18	-0.02	-0.03	1.10	.30
Verbal Episodic Memory	-0.15	1.23	-0.16	0.40	0.99	.32
Attention/Processing speed	-0.52	0.52	0.01	0.08	1.85	.18
Executive Functioning	0.04	1.20	-0.11	0.24	1.58	.21
CFQ	-0.48	0.74	-0.02	0.14	0.80	.37
ASS	-0.39	-1.64	-0.18	0.74	4.25	.04
PRS	-0.18	0.91	-0.05	0.13	0.61	.44

CFQ = Cognitive Failures Questionnaire; ASS = Actual State Scale; PRS = Performance Rating Scale; NART= National Adult Reading Test

*Figure 1.* Study procedures





## ARTICLE 2

### **Facteurs médiateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez des patientes atteintes d'un cancer du sein**

Les résultats de cette thèse (article 1) suggèrent que les femmes traitées pour un cancer du sein et souffrant d'insomnie ont davantage d'altérations cognitives comparativement aux bonnes dormeuses. Cependant, les facteurs expliquant cette relation demeure méconnus. Une analyse secondaire de cette étude transversale, menée auprès de femme atteintes d'un cancer du sein non métastatique, a été effectuée afin d'évaluer le rôle médiateurs des facteurs suivants dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement : (a) une perturbation de l'architecture du sommeil; (b) la détresse psychologique; (c) la fatigue; et (d) le stress. Soixante-trois femmes ayant été traitées pour un cancer du sein par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, et recevant actuellement une hormonothérapie oncologique, ont complété une batterie de tests neuropsychologiques ainsi que les questionnaires auto-rapportés suivants : le *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ), l'Échelle d'évaluation de l'état actuel (EEEEA), l'Échelle d'évaluation de la performance (EEP), l'Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression (ÉHAD), l'Inventaire multidimensionnel de la fatigue (IMF) et deux mesures de stress perçu. Les perturbations objectives du sommeil ont été évaluées à l'aide d'une nuit d'enregistrement polysomnographique ambulatoire. Le nombre d'éveils de plus d'une minute (perturbation de l'architecture du sommeil) a contribué significativement à la relation de l'insomnie avec les indices objectifs de mémoire verbale et visuelle et d'attention et de vitesse de traitement de l'information, ainsi qu'à la relation entre l'insomnie et les cotes au CFQ. L'anxiété (détresse psychologique) et la fatigue se sont avérés être des médiateurs significatifs de la relation entre l'insomnie et certains indices cognitifs objectifs (mémoire épisodique verbale, attention et vitesse de traitement de l'information ainsi que fonctionnement exécutif) et subjectifs (CFQ, EEEA, EEP). Le stress ne s'est toutefois pas avéré un médiateur significatif de la relation entre l'insomnie et aucune mesure de fonctionnement cognitif objectif ou subjectif. Les résultats de cette étude suggèrent que l'insomnie peut induire des altérations cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein via l'influence de plusieurs variables, incluant une perturbation de

l'architecture du sommeil, la détresse psychologique et la fatigue. Les médiateurs significatifs ont varié selon la fonction cognitive mesurée, les indices objectifs du sommeil étant davantage associés au fonctionnement cognitif objectif, alors que les indices subjectifs du fonctionnement psychologiques et psychophysiologiques étaient généralement plus associés aux mesures subjectives.

Mediating Factors in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning in  
Breast Cancer Patients

Aude Caplette-Gingras, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Josée Savard, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Marie-Hélène Savard, Ph.D.<sup>1,2,3</sup> &  
Hans Ivers, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>École de psychologie, Université Laval, Québec, Québec, Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval, Québec, Canada

<sup>3</sup>Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec, Québec, Québec, Canada

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](mailto:josee.savard@psy.ulaval.ca)

## Abstract

*Introduction.* Recent data from our research team suggest that breast cancer patients with insomnia have poorer cognitive functioning compared with good sleepers, but little is known about the factors that could explain this relationship. This secondary analysis of a cross-sectional study conducted among women with non-metastatic breast cancer was aimed at assessing the mediating role of: (a) objectively-assessed sleep alterations; (b) psychological distress; (c) fatigue; and (d) stress in the relationship between insomnia and cognitive functioning, measured objectively and subjectively. *Methods.* Sixty-three women treated for breast cancer with surgery, chemotherapy and radiation therapy and currently receiving hormone therapy completed a battery of neuropsychological tests and self-report scales: *Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)*, *Actual State Scale (ASS)*, *Performance Rating Scale (PRS)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Multidimensional Fatigue Inventory* and several measures of perceived stress. Sleep alterations were assessed using one-night of ambulatory polysomnography. *Results.* The objective number of awakenings (sleep architecture) contributed significantly to the relationship between insomnia and objective indices of verbal and visual memory and of attention and processing speed, as well as between insomnia and CFQ scores. Anxiety and fatigue were significant mediators in the relationship between insomnia and both objective (verbal episodic memory, attention/processing speed and executive functioning) and subjective (CFQ, ASS, PRS) cognitive indices. *Conclusions.* This study's findings suggest that insomnia may induce cognitive impairments in women with breast cancer through the influence of numerous variables, including alterations of sleep architecture, psychological distress and fatigue. Significant mediators vary according to the cognitive variable measured, with objective

sleep indices being most importantly associated with objective cognitive functioning, and subjective indices of psychological functioning being most consistently associated with subjective measures of cognitive functioning.

Keywords: breast cancer; insomnia; cognitive functioning; mediators.

### Mediating Factors in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning in Breast Cancer Patients

A significant proportion of patients treated for breast cancer complain of attention and memory difficulties (Bender et al., 2001; Downie et al., 2006; Mehnert et al., 2007). Although earlier cross-sectional studies revealed marked objectively-assessed cognitive impairments (Falletti et al., 2005; Jansen et al., 2005a; Stewart et al., 2006), recent prospective studies have shown more limited cognitive alterations associated with systemic adjuvant treatment (i.e., chemotherapy, hormone therapy) for early stage breast cancer (Collins et al., 2009a, 2009b; Hermelink et al., 2007; Jansen et al., 2008; Jenkins et al., 2008; Quesnel et al., 2009; Schagen et al., 2006; Shilling & Jenkins, 2007; Stewart et al., 2008). The cognitive functions that have been found to be the most consistently affected include verbal memory and attention and executive functioning. While objective and subjective measures of cognitive functioning are not correlated with each other, the subjective complaint of cognitive impairments, but unaccompanied by objective results on neuropsychological tests, is strongly associated with subjective indices of psychophysiological symptoms (e.g., depression, anxiety, fatigue; Ahles et al., 2002; Castellon et al., 2004; Cimprich et al., 2005; Debess et al., 2009; Hermelink et al., 2007; Jenkins et al., 2006; Schagen et al., 1999; van Dam et al., 1998). Importantly, several studies have revealed the presence of cognitive alterations in breast cancer patients treated with localized treatments only (e.g., surgery, radiation therapy) and even in patients prior to receiving any cancer treatment (e.g., Ahles et al., 2008; Cimprich et al., 2009; Debess et al., 2009; Hermelink et al., 2007; Mulrooney, 2008; Wefel et al., 2004). These data suggest that cognitive alterations are not solely attributable to cancer treatments.

Sleep difficulties are common in people with cancer, particularly in breast cancer patients (J. Savard et al., 2009). In spite of inconsistent findings, there is empirical evidence of a relationship between primary insomnia (i.e., not associated with any medical or psychological condition) and impaired cognitive functioning (Edinger et al., 1997a; Edinger et al., 2008; Haimov et al., 2008; Hauri, 1997; Schneider et al., 2004; Tworoger et al., 2006; Vignola et al., 2000). Recently, our research team conducted a cross-sectional study to assess the relationship between insomnia and cognitive functioning in women treated for breast cancer with surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy (Caplette-Gingras, Savard, Savard, & Ivers, submitted). Results showed that patients suffering from insomnia symptoms ( $n = 47$ ) had poorer cognitive functioning as compared with good sleepers ( $n = 16$ ), particularly on objective indices of verbal episodic memory and executive functioning, and on one subjective measure of cognitive functioning (Actual State Scale; Broman et al., 1992). However, little is known about the mechanisms of this relationship.

Several studies suggest that total sleep deprivation and partial sleep restriction have a negative impact on cognitive performance (Belenky et al., 2003; Durmer & Dinges, 2005; Ratcliff & Van Dongen, 2009; Van Dongen et al., 2003). In insomnia patients, significant correlations have been obtained between reduced total sleep time and poorer cognitive performance (Fernandez-Mendoza et al., 2010; Hart et al., 1995), although other studies did not replicate this relationship (Bastien et al., 2003; Broman et al., 1992; Mendelson et al., 1984). Insomnia has also been shown to be related to indices of disrupted sleep architecture, such as reduced slow-wave sleep (SWS or stage 3-4) and rapid-eye-movement (REM) sleep, that may also influence cognitive functioning (Bonnet & Arand, 2003;

Crenshaw & Edinger, 1999; Tan, Uchida, Matsuura, Nishihara, & Kojima, 2003). Indeed, in the context of primary insomnia, increased stage 1 sleep (light sleep) and decreased SWS and REM sleep have been found to be linked to impaired performance on attention, memory, and psychomotor tasks (Bastien et al., 2003; Broman et al., 1992; Crenshaw & Edinger, 1999; Dorsey & Bootzin, 1997; Edinger et al., 2000; Huber et al., 2004; Koslowsky & Babkoff, 1992; Parrino et al., 2004; Stickgold et al., 1999; U. Wagner et al., 2001). Edinger and colleagues (2008) showed that PSG-assessed wake time after sleep-onset (WASO) was the best single predictor of scores obtained on a complex task of attention. Therefore, the relationship between insomnia and cognitive functioning might be explained, at least in part, by alterations of sleep architecture.

Psychological distress (e.g., anxiety, depression) is highly prevalent in recently diagnosed breast cancer patients (Breitbart & Payne, 1998; Cimprich, 1999) as well as in patients with insomnia (Ford & Kamerow, 1989; Ohayon & Roth, 2003). Available data suggest that psychological distress is associated with perceived cognitive deficits, but less with the actual performance on neuropsychological tests in breast cancer patients (Brezden et al., 2000; Castellon et al., 2004; Cimprich, 1999; Lehto & Cimprich, 1999; Shilling & Jenkins, 2007; Shilling et al., 2003; van Dam et al., 1998; Wefel et al., 2004). On the other hand, research findings indicated that individuals with insomnia displaying high levels of anxiety or depression symptoms could be at a higher risk of cognitive impairments (McAndrews et al., 2000; Schmutte et al., 2007). Thus, it is possible that psychological distress contributes to the relationship between insomnia and cognitive functioning (Ford & Kamerow, 1989; Ohayon & Roth, 2003).

Fatigue is also a symptom frequently observed both in insomnia (Lichstein et al., 2001; Morin, 1993) and breast cancer patients (Bower, 2008; Prue et al., 2006; Roscoe et al., 2007). Fatigue may result in a reduced attentional capacity, and thereby lead to more general cognitive impairments (Cimprich, 1992; Cimprich & Ronis, 2001; Kahol et al., 2008; Kaplan, 1995). In breast cancer patients, a handful of studies have suggested a relationship between fatigue and subjectively-assessed cognitive functioning (Castellon et al., 2004; Downie et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Shilling & Jenkins, 2007). Some study findings also suggest an association between fatigue and objective cognitive performance in patients treated for breast cancer (Ancoli-Israel et al., 2010). Hence, insomnia could contribute to cognitive impairments through increases in fatigue.

Finally, some studies have revealed strong associations between insomnia and stress levels (Rodenbeck & Hajak, 2001). Stress is associated with alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), including higher cortisol levels. Moreover, attention and memory deficits are associated with increased cortisol levels (Beluche et al., 2010; Lupien et al., 2005; Lupien & McEwen, 1997; McEwen & Sapolsky, 1995; Oei et al., 2006). Insomnia is also associated with HPA activation and increased cortisol levels (Backhaus et al., 2006; Koopman et al., 2002; Rodenbeck & Hajak, 2001; Rodenbeck et al., 2002; Vgontzas & Chrousos, 2002). Therefore, cognitive impairments observed in people suffering from insomnia could be partly attributable to greater stress levels.

This secondary analysis of a cross-sectional study conducted among women undergoing treatments for non-metastatic breast cancer was aimed at evaluating the mediating role of : (a) objectively-assessed sleep alterations; (b) psychological distress; (c) fatigue; and (d) stress in the relationship between insomnia and cognitive functioning

measured objectively (i.e., by neuropsychological tests) and subjectively (i.e., by questionnaires).

### *Methods*

#### *Participants*

##### *Recruitment*

The main inclusion criteria were to: (a) be between 30 and 65 years of age; (b) 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 (c) have been receiving hormone therapy for a minimum of five weeks. Participants were excluded if they: (a) had received a diagnosis of a sleep disorder other than insomnia or of any medical, neurological or psychological disorder that is known to significantly alter sleep or cognitive functioning (e.g., sleep apnea, multiple sclerosis, major depression); (b) had received adjuvant treatments for another cancer in the past; (c) obtained a score < 24 on the *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975); and (d) were occasionally or regularly using any medication (other than psychotropic medications) known to significantly affect sleep (e.g., corticosteroids, opioids). Of the 220 patients solicited, 55 did not meet the eligibility criteria and were excluded. Among the 162 eligible patients, 90 refused to take part in the study. Of the 75 women who had initially accepted to participate, five dropped out because they did not want to take part to the neuropsychological evaluation at the Research Center and three were excluded because they were no longer eligible. Four participants were excluded of the analyses because their sleep quality was not classifiable. Thus, the final sample was composed of 63 participants (participation rate = 41.4%). The polysomnographic recording was unavailable for six of them because of

technical problems with the device. More details about recruitment are available in Caplette-Gingras et al. (submitted).

### *Sleep Status Groups*

Following their evaluation, participants were classified into two groups according to the presence/absence of insomnia symptoms. In spite of the relatively liberal criteria used to categorize the participants, the terms “Insomnia” and “Good Sleepers”, are used hereafter to facilitate reading.

Insomnia group: insomnia symptoms at least three nights per week, defined by a sleep-onset latency and/or a wake after sleep-onset of at least 30 minutes, as assessed using a daily sleep diary. In order to be as inclusive as possible, patients with a subjective complaint of sleep difficulties were also included in this group, as defined by: (a) a score of 3 (much) or 4 (extremely) on the dissatisfaction item of the *Insomnia Severity Index* (ISI; Morin, 1993); and (b) a total ISI score of 15 or higher, a cut-off score suggesting the presence of an insomnia syndrome (M. H. Savard et al., 2005).

Good Sleepers group: (a) insomnia symptoms less than three nights per week, as defined above; (b) a score of 2 or less on the dissatisfaction item of the ISI; and (c) a score lower than 8 on the ISI, a cut-off score suggesting the presence of clinical levels of insomnia symptoms.

### *Measures*

#### *Objective Measures of Cognitive Functioning*

More details about measures administered are provided elsewhere (Caplette-Gingras et al., submitted). Briefly, a comprehensive neuropsychological battery was carefully selected to assess a broad range of cognitive functions, including verbal and visual memory

(encoding, consolidation, recognition, learning), attention and concentration (working memory, selective attention, divided attention, vigilance), executive functions (inhibition, cognitive flexibility), speed of information processing, and verbal fluency. The French-Canadian version of 11 neuropsychological tests, yielding 25 indices, was administered in the following order to all participants (approximately 90 min): (1) *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (ROCF; Osterrieth, 1944); (2) *Logical Memory I and II* (LM-I and LM-II; Wechsler, 1997b); (3) *Digit Symbol* (Wechsler, 1997a); (4) *Rey Auditory-Verbal Learning Test* (RAVLT; Rey, 1964); (5) *Trail Making Test A and B* (TMT; Reitan, 1958); (6) *Verbal Fluency Test* (Delis & Kaplan, 2001); (7) *Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT; Gronwall, 1977); (8) *Color-Word Interference Test* (Delis & Kaplan, 2001); (9) *Spatial Span* (Wechsler, 1997b); (10) *Digit Span* (Wechsler, 1997a); and (11) *Ruff 2 & 7 Selective Attention Test* (Ruff et al., 1992). Additionally, the *National Adult Reading test* (NART; Nelson & O'Connell, 1978) was administered at the beginning of the assessment session to provide an estimate of the verbal intellectual potential.

#### *Subjective Measures of Cognitive Functioning*

Participants completed three subjective cognitive measures to assess their own perception of their cognitive capacities in general, and of their performance at the neuropsychological assessment. The *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ; Baillargeon & Bourassa, 1994; Broadbent et al., 1982) was used to assess the patient's likelihood of committing an error in the completion of an everyday task (e.g., memory, distractibility) for the past six months. The *Actual State Scale* (ASS) and the *Performance Rating Scale* (PRS) are both 100-mm visual analogue self-rating scales, adapted from those developed by Broman, Lundh, Aleman and Hetta (1992). The French-Canadian version was developed

by Vignola and colleagues (2000). The ASS, completed just before the neuropsychological evaluation, assessed: (a) tiredness; (b) tension; (c) excitement; (d) stress; (d) concentration; and (e) performance expectancy. The PRS, administered just after the end of the neuropsychological evaluation, assessed: (a) performance evaluation; (b) satisfaction with performance; (c) performance in comparison to others of same age; and (d) performance in comparison to own real capacity.

#### *Potential Mediators*

*Polysomnography (PSG)*. Objective sleep alterations were measured using home-based polysomnography (Notta device®, Stellate Systems, Montreal, QC, Canada). Ambulatory PSG appears to be associated with less sleep disruption related to adaptation to the sleep monitoring procedure (i.e., reduced “first-night-effect”) than laboratory PSG (Edinger et al., 1997a). It has also been suggested that the use of ambulatory PSG recording prior to daytime testing may increase the probability of detecting insomnia-related cognitive impairments by allowing patients to sleep in their natural environment and to better reproduce their usual sleep patterns (Edinger et al., 1997b).

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 detect the presence of sleep apnea and periodic limb movements. 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 used in mediational analyses: (a) total sleep time (TST); (b) Wake After Sleep Onset (WASO); (c) number of awakenings

longer than 1 minute; (d) sleep efficiency (SE; total sleep time divided by total time spent in bed X 100); (d) percentage of stage 2 sleep; (e) percentage of stage 3-4 sleep (combined); and (e) percentage of REM sleep.

*Psychological Distress.* The *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Zigmond & Snaith, 1983) contains 14 items, 7 assessing depression (HADS-D) and 7 evaluating anxiety (HADS-A). None of these items assess somatic symptoms of anxiety and depression that may be confounded with symptoms of physical illnesses. The respondent evaluates the severity of each symptom felt in the past week using a four-point scale ranging from 0 to 3. Scores obtained for each subscale range from 0 to 21. The French-Canadian version used in this study has been validated and found to have psychometric properties equivalent to those of the English version (J. Savard, Laberge, Gauthier, Ivers, & Bergeron, 1998).

*Fatigue.* The French-Canadian version of the *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI; Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995) contains 15 items divided into the following 4 subscales: general/physical fatigue, reduction in activities, reduction in motivation, and mental fatigue (Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003). Items are evaluated on a Likert scale ranging from 0 (not at all) to 4 (extremely). For the purpose of this study, scores were calculated for each subscale, and a total score was also obtained by summing up ratings of the 15 items (possible range = 0-60).

*Stress.* Stress was assessed using two measures. The *List of Life Events (LLE)* is a 19-item questionnaire adapted from the *Inventory of Recent Life Experiences for Cancer Patients* (IRLEC; Fillion, Kohn, Gagnon, Van Wijk, & Cunningham, 2001), which is a measure of cancer-related life events, and from the *List of Threatening Experiences*

(Brugha & Cragg, 1990), which provides a measure of general stressful life events of the past six months. The total LLE score was one of the possible mediators investigated. In addition, one item of a health habits questionnaire developed by our research team (HHQ), which was completed by participants the night before the assessment, was also used to measure stress. This item assessed the perceived severity of stressful events experienced the day before, with scores ranging from 0 (no stress event) to 4 (event extremely stressful).

#### *Procedure*

The detailed procedure is available in Caplette-Gingras et al. (submitted). In brief, participants completed a daily sleep diary for at least 14 days, followed by the administration of the MMSE and the completion of a battery of self-report scales (i.e., ISI, CFQ, HADS, MFI, LLE, and HHQ). A one-night ambulatory PSG recording was then performed. The next morning, participants came to the research center to complete, in this order, the ASS, the neuropsychological battery and the PRS. At the end of their participation, women received a monetary compensation of \$50 CAD.

#### *Statistical Analyses*

Data were entered by a research assistant and verified by a second independent assistant. Distributions were then examined for missing data, outliers and normality using standard procedures (Tabachnick & Fidell, 2006). Descriptive and inferential statistics were conducted using the SAS 9.1.3 software (SAS Institute, 2004). The alpha level was set at 5% (two-sided). Group comparisons on demographic and medical characteristics were completed using one-way ANOVAs and chi-square tests.

*Creation of Domains*

To reduce the number of objective indices of cognitive functioning, while decreasing the probability of a type I error, the following “cognitive domains” were created: (a) visual episodic memory (Cronbach’s  $\alpha = .93$ ); (b) verbal episodic memory ( $\alpha = .88$ ); (c) attention/processing speed ( $\alpha = .74$ ); and (d) executive functioning ( $\alpha = .73$ ). These four composite z-scores, and the three z-scores for subjective measures of cognitive functioning (i.e., CFQ, ASS, PRS), were used as dependent variables for subsequent analyses described hereafter. For more details on how domains were created, see Caplette-Gingras and colleagues (submitted). Pearson’s correlations were computed to assess the relationship between the four objective and the three subjective indices of cognitive functioning.

*Potential Mediators*

Mediating models were developed to explore to what extent: (a) alterations of sleep architecture; (b) psychological distress; (c) fatigue; and (d) stress mediated the relationship between insomnia symptoms and cognitive functioning. Inspired by the two-step methodology proposed by Baron and Kenny (1986), linear mixed-model analyses were first conducted to obtain the total effect. Among all variables measured, one was selected to represent each of the four possible mediating factors (sleep architecture: TST, WASO, number of awakenings longer than 1 minute, % of stage 2, % of stage 3-4 sleep, and % of REM sleep; psychological distress: HADS-total score, HADS-A, and HADS-D; fatigue: MFI-total score, MFI-General/physical, MFI-Activities, MFI-Motivation, and MFI-Mental; and stress: LLE-total score and stress related to events of the past day [HHQ]). To identify the best mediating variable for each factor, a series of unique mediation models were

estimated using regression techniques (results not reported here), and the mediator explaining the largest mediating variance was selected (see variables in bold characters in Table 2)<sup>4</sup>. The direct effect of insomnia symptoms was obtained after the best variable was introduced for each mediating factor and this analysis was repeated for each of the seven cognitive variables (i.e., four objective domains and three subjective measures). Secondly, multivariate path analyses (using SAS CALIS) estimated the final multiple mediation model. An indirect effect was computed for each potential mediator as the product of the covariate parameter and the group effect on the covariate (see Figure 1 for an example). The significance of the indirect effect was tested using the  $z'$  statistic (D. P. MacKinnon, Lockwood, Hoffman, West, & Sheets, 2002).

## Results

### *Demographic and Medical Characteristics*

The sample was composed of 63 French-Canadian, Caucasian, women having received treatment for a first breast cancer diagnosis. The age of participants ranged from 30 to 65 years ( $M = 50.3$  years;  $SD = 6.4$ ). Twenty-five participants had completed a university degree (40%) and the majority of the sample was married ( $n = 38$ ; 60%). Other participants' characteristics are presented in Caplette-Gingras et al. (submitted). Using the criteria described above, 47 participants were classified in the insomnia group, while 16 were included in the good sleepers group. A significant between-groups difference was observed only on the type and on the number of chemotherapy cycles, with good sleepers

---

<sup>4</sup> It has recently been proposed that significant between-groups differences are not necessary on variables to test their mediating effect (D. P. MacKinnon, Fairchild, & Fritz, 2007).

having received on average one additional chemotherapy cycle compared to patients with insomnia symptoms.

#### *Correlations between Objective and Subjective Cognitive Measures*

Table 1 presents correlations obtained between the four objective domains and the three subjective measures of cognitive functioning. None of the objective measures was significantly associated with subjective measures ( $r$ s between .08 and .21).

#### *Group Comparisons on Potential Mediators*

Table 2 presents mean scores and results of group comparisons obtained for each potential mediating variable. Significant between-groups difference were found on HADS-total and HADS-A scores, as well as on MFI-total, MFI-General/physical and MFI-Motivation scores, revealing higher anxiety and fatigue levels in insomnia patients.

#### *Mediators of the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning*

Table 3 presents standardized regression coefficients for the total relationship (i.e., between insomnia and each cognitive variable), the indirect relationships (i.e., the product of the relationship between insomnia and each mediating variable, and between each mediating variable and each cognitive variable) and the direct relationship (i.e., the remaining unexplained relationship). A significant indirect relationship means that the mediating variable (e.g., anxiety) contributes significantly in explaining the relationship between insomnia and cognitive functioning, whether the initial total relationship is significant (e.g., verbal episodic memory) or not (e.g., CFQ score). The PSG-assessed number of awakenings longer than one minute (which best represented sleep architecture) contributed significantly to the relationship between insomnia and the visual ( $\beta = .09$ ,  $p < .05$ ) and the verbal ( $\beta = .04$ ,  $p < .05$ ) episodic memory domains, the attention and

processing speed domain ( $\beta = -.03, p < .05$ ) as well as CFQ scores ( $\beta = .07, p < .01$ ).

HADS-A scores (which best represented psychological distress) significantly mediated the association between insomnia and the verbal episodic memory ( $\beta = -.09, p < .01$ ) and the executive functioning domains ( $\beta = -.09, p < .01$ ), as well as scores on the CFQ ( $\beta = .31, p < .01$ ) and the PRS ( $\beta = -.09, p < .05$ ). The total fatigue score on the MFI (which best represented the fatigue construct) was a significant mediator of the relationship between insomnia and the attention and processing speed domain ( $\beta = .05, p < .05$ ), as well as scores on the CFQ ( $\beta = .09, p < .01$ ), the ASS ( $\beta = .16, p < .01$ ) and the PRS ( $\beta = .08, p < .05$ ). Finally, the total perceived stress score on the LLE (which best represented the stress construct) did not significantly mediate the relationship between insomnia and any objective or subjective cognitive variable.

### Discussion

This study aimed at identifying possible mediating factors in the relationship between insomnia and cognitive functioning, using both objective and subjective measures, in women treated for breast cancer. Overall, results suggest that insomnia may induce cognitive impairments in women with breast cancer through the influence of numerous variables, including alterations of sleep architecture, psychological distress and fatigue. Significant mediators appear to vary according to the cognitive variable measured, with objective sleep indices (PSG-assessed number of awakenings) being mostly associated with objective measures of cognitive functioning (visual and verbal episodic memory and attention and processing speed domains), and subjective indices of psychological and psychophysiological functioning (psychological distress and fatigue) being most

consistently associated with subjective measures of cognitive functioning (CFQ, ASS and PRS).

Pearson's correlations revealed no significant relationship between objective and subjective cognitive measures. This result is consistent with previous studies conducted in cancer patients (Debess et al., 2009; Hermelink et al., 2007; van Dam et al., 1998) and healthy insomniacs (Orff et al., 2007; Varkevisser et al., 2007). As it has been raised before (Lai et al., 2009), it would appear that self-perceived cognitive difficulties and objectively-assessed impairments correspond to two distinct phenomena. Subjective reports seem to be a better reflection of patients' psychological state and perceptions about their functional capacities than their real capacities.

With regards to the mediating role of altered sleep architecture, the number of awakenings longer than one minute was the variable explaining the largest mediating variance in the relationship between insomnia and the majority of the cognitive variables. This result is consistent with some research literature suggesting that sleep fragmentation, which is the alteration of sleep continuity, is related to cognitive impairments (Bonnet & Arand, 2003). However, most of the PSG-assessed sleep variables did not contribute significantly to the relationship between insomnia and cognitive functioning (data not presented here), and the mediating effect of the number of awakenings was relatively small for the majority of cognitive variables ( $\beta = .02$  to  $.13$ ). This small effect could be explained by the relatively low severity of objectively-assessed sleep alterations in the group of insomnia patients. Indeed, despite having found significant between-groups differences on all subjective sleep variables derived from the sleep diary (see Caplette-Gingras et al., submitted, for the detailed findings on subjective variables), insomnia patients and good

sleepers did not significantly differ on any PSG-assessed sleep variable. For example, the mean total sleep time was 419.4 minutes (7 hr 59) for insomnia patients and 411.9 minutes (7 hr 52;  $p = .60$ ) for good sleepers. By comparison, Hart et al. (1995) found that reduced total sleep time was a significant predictor of memory and executive functioning in primary insomnia, but their insomnia patients had a mean total sleep time of 350.7 minutes (5 hr 50). Another recent study found objective cognitive impairments in insomniacs but only in those sleeping less than 6h per night (Fernandez-Mendoza et al., 2010). It is possible to hypothesize that sleep architecture would have been a more important contributing factor of cognitive functioning in the present study if insomnia patients had had more objective sleep alterations, at least for objectively-assessed cognitive variables.

Our data also revealed that anxiety symptoms contributed significantly to explain the relationship between insomnia and CFQ and PRS scores. These findings replicate results from several studies, both in breast cancer and in primary insomnia patients, indicating a relationship of psychological distress with perceived cognitive deficits, but not with the objective performance on neuropsychological tests (Brezden et al., 2000; Castellon et al., 2004; Cimprich, 1999; Coyle, 1998; Jenkins et al., 2008; Lehto & Cimprich, 1999; Shilling & Jenkins, 2007; Shilling et al., 2003; van Dam et al., 1998; Wefel et al., 2004). Besides, we found a significant contribution of anxiety to the relationship of insomnia with the verbal episodic memory and the executive functioning domains. While this specific relationship has not been established in insomnia studies, some studies have found that anxiety could alter both memory processes (Li, Nilsson, & Wu, 2004; Mueller, 1979) and executive functioning (Castaneda, Tuulio-Henriksson, Marttunen, Suvisaari, & Lonnqvist, 2008; Kuelz, Hohagen, & Voderholzer, 2004).

Interestingly, fatigue was found to be a significant mediator of the relationship between insomnia and both objective (attention and processing speed domain) and subjective (CFQ, ASS and PRS) measures of cognitive functioning. It has been suggested that fatigue, a symptom often reported by insomnia patients (Morin, 1993) and patients who had received cancer treatments (Bower, 2008; Prue et al., 2006; Roscoe et al., 2007), may contribute to the deterioration of attentional capacities, which could in turn lead to other cognitive difficulties (Cimprich, 1992; Cimprich & Ronis, 2001; Kahol et al., 2008; Kaplan, 1995). In fact, attention is essential for the optimal functioning of a broad number of cognitive functions, such as memory, psychomotor and executive functioning (e.g., working memory, reasoning, problem-solving; Lezak, 1995). Moreover, some studies conducted in breast cancer patients found a relationship between fatigue and poorer subjective cognitive functioning (Castellon et al., 2004; Downie et al., 2006; Mehnert et al., 2007; Shilling & Jenkins, 2007). Preliminary results of a study by Ancoli-Israel et al. (2010) revealed higher fatigue levels and decreased sleep quality in breast cancer patients as compared to healthy controls, before and after chemotherapy. An increase in fatigue, but not in sleep impairments, predicted a worsening of objectively-assessed cognitive functions over the four cycles of chemotherapy.

Contrary to our hypothesis, stress was not a significant mediator in the relationship between insomnia and objective or subjective cognitive measures. The majority of studies that have assessed the effect of stress on cognition have focused on learning and memory (Backhaus et al., 2006; Beluche et al., 2010; Lupien et al., 2005; Lupien & McEwen, 1997; McEwen & Sapolsky, 1995; Oei et al., 2006), but our results did not replicate such relationships in breast cancer patients. This result could be explained by the strong

interrelationship found between the stress variable selected and HADS scores ( $r = 0.49$ ,  $p < .01$ ). As a result, both constructs probably competed for their common variance in the various mediation models. If this explanation was true, it would simply mean that anxiety is a better mediating factor than self-perceived stress. An alternative explanation is that the mean severity of perceived stress found might have been insufficient to explain cognitive impairments related to insomnia (7.2 for insomnia patients and 7.9 for good sleepers, on a possible range of 0 to 33).

It is noteworthy that, although several significant mediators were found, their contribution was rather modest. For example, the direct relationship between insomnia and the verbal episodic memory domain was highly significant ( $\beta = .71$ ,  $p < .01$ ), and was much greater in magnitude than mediating effects obtained (PSG-assessed sleep architecture:  $\beta = .04$ ,  $p < .05$ ; HADS-A:  $\beta = -.09$ ,  $p < .01$ ). It means that the four mediating factors selected only partially explained the relationship found between insomnia and objective cognitive functioning. There is therefore a need for future research assessing the contribution of other potential mediators to better explain the relationship between insomnia and cognitive functioning in breast cancer patients, particularly with regards to their performance on objective tests. Other possible mediators include some hormonal variables (e.g., oestrogen, cortisol levels), cancer-specific variables (e.g., chemotherapeutic agent, treatment dosage and duration, neurotoxic side-effects, concomitant medications) and some cognitive mechanisms (erroneous beliefs about the consequences of sleep difficulties). Studies investigating the contribution of a variety of possible inferential factors, and their interaction, are particularly needed. Several multifactorial models have been suggested to explain cancer-related cognitive impairments (Ahles & Saykin, 2007;

Hess & Insel, 2007; Jansen et al., 2005b; Vardy & Tannock, 2007; Vardy et al., 2008; Vodermaier, 2009). Although some of these models included psychological and psychophysiological variables (e.g., fatigue, depression, anxiety), none included sleep impairments. The present study suggests that this factor should be added to these theoretical conceptualizations.

The utilization of both objective tests and subjective scales assessing a broad range of cognitive functions is one of the strengths of this study. The creation of a limited number of domains with the neuropsychological measures administered is another strength, which yields a stringent control of type I errors. The recruitment of a homogeneous sample of women with the same cancer site and treated with the same treatment regimen (surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy) also controlled for such potentially confounding variables. Moreover, groups were created using operational criteria of insomnia symptoms and the integrity of this definition was empirically supported by obtaining significant differences on sleep indices derived from a daily sleep diary.

However, this study also has some limitations. First, the two groups of participants were defined according to relatively liberal, subjective, criteria, and as explained previously, the mean severity of sleep disturbances remained relatively low in insomnia patients based on PSG variables, but also on sleep diary data. More severe insomnia symptoms might have been associated with greater impairments of cognitive functions, thereby facilitating the identification of mediating factors. Only one night of PSG recording was performed to assess participants' sleep architecture. Although ambulatory PSG has been associated with a reduced "first-night-effect", as compared to a laboratory assessment (Edinger et al., 1997a), the possibility that the recorded night did not reliably represent the

patients' usual sleep patterns remains. Future studies should use several nights of PSG recording in order to increase the ecological validity of the results. In addition, it would be important to use physiological indices of stress in future investigations (e.g., cortisol) as an association between insomnia and cortisol and between cortisol and cognitive functioning have consistently been found (Beluche et al., 2010; Dedovic, Duchesne, Andrews, Engert, & Pruessner, 2009; Lupien et al., 2005; Rodenbeck & Hajak, 2001). Finally, the inclusion of patients using an antidepressant medication could also be viewed as a limitation, but a similar proportion of patients taking such medication was categorized in each group thus reducing the confounding effect of this variable.

This study represents an initial effort to understand the possible mechanisms linking insomnia and cognitive functioning, using both objective and subjective measures in women treated for breast cancer. These findings are clinically relevant and could contribute to a better identification of women at risk of developing cognitive impairments. Besides, some studies have shown that insomnia treatment, be it psychological (cognitive-behavioral therapy; CBT) or pharmacological (zopiclone) in nature, can effectively restore normal cognitive performance in primary insomnia (Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008; Omvik et al., 2008). There is accumulating data supporting the efficacy of CBT for insomnia comorbid with breast cancer (ex., Espie et al., 2008; J. Savard et al., 2005). In addition to improved sleep quality, the results of our research team showed an improvement of subjectively-assessed cognitive functioning (on the cognitive subscale of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; Aaronson et al., 1993) following CBT for insomnia (Quesnel, Savard, Simard, Ivers, & Morin, 2003). It would be interesting in the future to verify whether

treating sleep difficulties efficaciously in cancer patients would help to reduce objective cognitive impairments in this population. To optimize the effect, these treatments might also include interventions specifically targeting the significant mediators identified in this study, namely anxiety and fatigue.

#### Acknowledgments

This study was supported, partly by personal awards from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the National Cancer Institute of Canada (NCIC) and the *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ) held by the first author, by a research grant from the Canadian Breast Cancer Research Alliance (DEX 017529), and by a research scientist award from the FRSQ awarded to the second author. We sincerely thank Célyne Bastien, Caroline Desautels, Julie Dumont, Manon Lamy, Michel Leblond, Marie-Ève Lemay, Charles Morin, Sylvie Perron, Marie-Ève Rochon, Isabelle Rouleau, Julie Roy, Sophie Savard, Sébastien Simard, Claudia Trudel-Fitzgerald, Julie Villa and Maude Villeneuve for their contribution to the project, and Fred Sengmueller for his contribution in the revision of the manuscript.

## References

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365-376.
- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, *7*(3), 192-201.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., et al. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(2), 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., et al. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, *110*(1), 143-152.
- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Strijers, R. L., & Van Someren, E. J. (2008). Sleep loss affects vigilance: Effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of Sleep Research*, *17*(3), 335-343.
- Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., Palmer, B. W., & Parker, B. A. (2010). *Contribution of fatigue to chemobrain in women undergoing chemotherapy for breast cancer*. Paper presented at the Cognition and Cancer Conference: The International Cognition & Cancer Task Force.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological psychiatry*, *60*(12), 1324-1330.
- Baillargeon, J., & Bourassa, P. (1994). *Adaptation française du Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)*. Université du Québec à Trois-Rivières.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*, 1173-1183.
- Bastien, C. H., Fortier-Brochu, E., Rioux, I., LeBlanc, M., Daley, M., & Morin, C. M. (2003). Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia: Relationship between objective and subjective measures. *Journal of Psychosomatic Research*, *54*(1), 39-49.
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., et al. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: A sleep dose-response study. *Journal of sleep research*, *12*(1), 1-12.
- Beluche, I., Carriere, I., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychological Medicine*, *40*(6), 1039-1049.
- Bender, C. M., Paraska, K. K., Sereika, S. M., Ryan, C. M., & Berga, S. L. (2001). Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast

- cancer: A critical review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(5), 407-424.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (2003). Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 7(4), 297-310.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 768-777.
- Breitbart, W., & Payne, D. K. (1998). Pain. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 450-467). New York: Oxford University Press.
- Brezden, C. B., Phillips, K.-A., Abdolell, M., Bunston, T., & Tannock, I. F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18(14), 2695-2701.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fitzgerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21, 1-16.
- Broman, J. E., Lundh, L. G., Aleman, K., & Hetta, J. (1992). Subjective and objective performance in patients with persistent insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 21, 115-126.
- Brugha, T. S., & Cragg, D. (1990). The List of Threatening Experiences: The reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82, 77-81.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (submitted). Is insomnia associated with cognitive functioning in breast cancer patients? *Psycho-Oncology*.
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lonnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 1-27.
- Castellon, S. A., Ganz, P. A., Bower, J. E., Petersen, L., Abraham, L., & Greendale, G. A. (2004). Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 955-969.
- Cimprich, B. (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Research in Nursing and Health*, 15(3), 199-207.
- Cimprich, B. (1999). Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nursing*, 22, 185-194.
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., et al. (2009). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1-8.
- Cimprich, B., & Ronis, D. L. (2001). Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nursing Research*, 50(2), 86-94.
- Cimprich, B., So, H., Ronis, D. L., & Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-oncology*, 14(1), 70-78.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009a). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-oncology*, 18(2), 134-143.

- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009b). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology*, *18*(8), 811-821.
- Coyle, K. (1998). The subjective assessment of daytime cognitive dysfunction and motivation by insomniacs. *British Journal of Health Psychology*, *3*, 171-182.
- Crenshaw, M. C., & Edinger, J. D. (1999). Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiology and Behavior*, *66*(3), 485-492.
- Debess, J., Riis, J. O., Pedersen, L., & Ewertz, M. (2009). Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncologica*, *48*(4), 532-540.
- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *NeuroImage*, *47*(3), 864-871.
- Delis, D. C., & Kaplan, E. F. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dorsey, C. M., & Bootzin, R. R. (1997). Subjective and psychophysiologic insomnia: An examination of sleep tendency and personality. *Biological Psychiatry*, *41*, 209-216.
- Downie, F. P., Mar Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q., & Tannock, I. F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology*, *15*(10), 921-930.
- Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, *25*(1), 117-129.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, J. R., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (1997a). Sleep in the laboratory and sleep at home: Comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep*, *20*(11), 1119-1126.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, R. J., Jr., Marsh, G. R., Dailey, D. S., Hope, T. V., et al. (1997b). Do our methods lead to insomniacs' madness?: Daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*, *20*(12), 1127-1134.
- Edinger, J. D., Glenn, D. M., Bastian, L. A., & Marsh, G. R. (2000). Slow-wave sleep and waking cognitive performance II: Findings among middle-aged adults with and without insomnia complaints. *Physiological Behavior*, *70*(1-2), 127-134.
- Edinger, J. D., Means, M. K., Carney, C. E., & Krystal, A. D. (2008). Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep*, *31*(5), 599-607.
- Espie, C. A., Fleming, L., Cassidy, J., Samuel, L., Taylor, L. M., White, C. A., et al. (2008). Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(28), 4651-4658.
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, *59*(1), 60-70.
- Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E. O., Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D., et al. (2010). Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in

- neuropsychological performance: A general population study. *Sleep*, 33(4), 459-465.
- 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(2), 143-154.
- Fillion, L., Kohn, P., Gagnon, P., Van Wijk, M., & Cunningham, A. (2001). The Inventory of Recent Life Experiences for Cancer patients (IRLE-C): A decontaminated measure of cancer-based hassles. *Psychology and Health*, 16(4), 443-459.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Ford, D. E., & Kamerow, D. B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *Journal of the American Medical Association*, 262(11), 1479-1484.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-373.
- Haimov, I., Hanuka, E., & Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behavioral Sleep Medicine*, 6(1), 32-54.
- Hart, R. P., Morin, C. M., & Best, A. M. (1995). Neuropsychological performance in elderly insomnia patients. *Aging and Cognition*, 2(4), 268-278.
- Hauri, P. J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica*, 97(2), 113-117.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., et al. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*, 109(9), 1905-1913.
- Hess, L. M., & Insel, K. C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncology Nursing Forum*, 34(5), 981-994.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Jansen, C. E., Dodd, M. J., Miaskowski, C. A., Dowling, G. A., & Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-oncology*, 17(12), 1189-1195.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., & Kramer, J. (2005a). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, 104(10), 2222-2233.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., & Kramer, J. (2005b). Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. *Oncology Nursing Forum*, 32(6), 1151-1163.
- Jenkins, V., Ambroisine, L. M., Atkins, L., Cuzick, J., Howell, A., & Fallowfield, L. J. (2008). Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol*, 9(10), 953-961.

- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., et al. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British journal of cancer*, *94*(6), 828-834.
- Kahol, K., Leyba, M. J., Deka, M., Deka, V., Mayes, S., Smith, M., et al. (2008). Effect of fatigue on psychomotor and cognitive skills. *American Journal of Surgery*, *195*(2), 195-204.
- Kaplan, S. (1995). The restorative benefits of nature: Toward an integrative framework. *Journal of Environmental Psychology*, *15*, 169-182.
- Koopman, C., Nouriani, B., Erickson, V., Anupindi, R., Butler, L. D., Bachmann, M. H., et al. (2002). Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer. *Breast Journal*, *8*(6), 362-370.
- Koslowsky, M., & Babkoff, H. (1992). Meta-analysis of the relationship between total sleep deprivation and performance. *Chronobiology International*, *9*(2), 132-136.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, *65*(3), 185-236.
- Lai, J. S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J. J., Beaumont, J. L., Vardy, J., et al. (2009). Evaluating the dimensionality of perceived cognitive function. *Journal of Pain and Symptom Management*, *37*(6), 982-995.
- Lehto, R. H., & Cimprich, B. (1999). Anxiety and directed attention in women awaiting breast cancer surgery. *Oncology Nursing Forum*, *26*(4), 767-772.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3th ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, J., Nilsson, L. G., & Wu, Z. (2004). Effects of age and anxiety on episodic memory: Selectivity and variability. *Scandinavian Journal of Psychology*, *45*(2), 123-129.
- Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Bayen, U. J., & Riedel, B. W. (2001). Primary versus secondary insomnia in older adults: subjective sleep and daytime functioning. *Psychology and aging*, *16*(2), 264-271.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., et al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(3), 225-242.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, *24*, 1-27.
- MacKinnon, D. P., Fairchild, A. J., & Fritz, M. S. (2007). Mediation analysis. *Annu Rev Psychol*, *58*, 593-614.
- MacKinnon, D. P., Lockwood, C. M., Hoffman, J. M., West, S. G., & Sheets, V. (2002). A comparison of methods to test mediation and other intervening variable effects. *Psychological Methods*, *7*(1), 83-104.
- McAndrews, M. P., Kayumov, L., Phillipson, R., & Shapiro, C. M. (2000). Self-report of memory and affective dysfunction in association with medication use in a sample of individuals with chronic sleep disturbance. *Human Psychopharmacology*, *15*, 583-587.
- McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*, 205-216.
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., et al. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-

- perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns*, 66(1), 108-118.
- Mendelson, W. B., Garnett, D., Gillin, J. C., & Weingartner, H. (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Research*, 12(3), 235-250.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Mueller, J. H. (1979). Anxiety and encoding processes in memory. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 5(3), 288-294.
- Mulrooney, T. (2008). Cognitive impairment after breast cancer treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(4), 678-680.
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14(2), 234-244.
- Oei, N. Y., Everaerd, W. T., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: An association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, 9(3), 133-141.
- Ohayon, M. M., & Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 9-15.
- Omvik, S., Sivertsen, B., Pallesen, S., Bjorvatn, B., Havik, O. E., & Nordhus, I. H. (2008). Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: Treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone. *Behaviour Research Therapy*, 46(5), 623-641.
- Orff, H. J., Drummond, S. P., Nowakowski, S., & Perils, M. L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep*, 30(9), 1205-1211.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 205-353.
- Parrino, L., Ferrillo, F., Smerieri, A., Spaggiari, M. C., Palomba, V., Rossi, M., et al. (2004). Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain research bulletin*, 63(5), 377-383.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer*, 42(7), 846-863.
- 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(1), 113-123.
- Quesnel, C., Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2003). Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women treated for nonmetastatic breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71(1), 189-200.
- Ratcliff, R., & Van Dongen, H. P. (2009). Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychonomic Bulletin and Review*, 16(4), 742-751.
- 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.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rodenbeck, A., & Hajak, G. (2001). Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Revue neurologique*, 157(11 Pt 2), 5S57-5S61.
- Rodenbeck, A., Huether, G., Rüther, E., & Hajak, G. (2002). Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neuroscience Letters*, 324, 159-163.
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., et al. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 35-42.
- Ruff, R. M., Niemann, H., Allen, C. C., Farrow, C. E., & Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 selective attention test: A neuropsychological application. *Perceptual and Motor Skills*, 75, 1311-1319.
- SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.
- 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., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). 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(25), 6083-6095.
- 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(31), 5233-5239.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-Oncology*, 14(6), 429-441.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: A prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(23), 1742-1745.
- Schagen, S. B., van Dam, F. S., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., & Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85(3), 640-650.
- Schmutte, T., Harris, S., Levin, R., Zweig, R., Katz, M., & Lipton, R. (2007). The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults: Results from the Bronx aging study. *Behavioral Sleep Medicine*, 5(1), 39-56.
- Schneider, C., Fulda, S., & Schulz, H. (2004). Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *Journal of Sleep Research*, 13(4), 373-383.
- Shilling, V., & Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 11(1), 6-15.
- Shilling, V., Jenkins, V., Fallowfield, L., & Howell, T. (2003). The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 86, 405-412.

- 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(5), 315-325.
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., & Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clinical Neuropsychologist*, 20(1), 76-89.
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S., & Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: A prospective study. *Psycho-Oncology*, 17(2), 122-130.
- Stickgold, R., Scott, L., Rittenhouse, C., & Hobson, J. A. (1999). Sleep-induced changes in associative memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(2), 182-193.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). New-York: Allyn & Bacon.
- Tan, X., Uchida, S., Matsuura, M., Nishihara, K., & Kojima, T. (2003). Long-, intermediate- and short-acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(1), 97-104.
- TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 41-48.
- van Dam, F. S. A. M., Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., van den Wall, E., Fortuyn, M. E. D., et al. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(3), 210-218.
- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117-126.
- Vardy, J., & Tannock, I. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 63(3), 183-202.
- Vardy, J., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F., & Schagen, S. B. (2008). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19(4), 623-629.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H. P., Van Amsterdam, J. G., & Kerkhof, G. A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning: An ambulatory assessment. *Behavioral Sleep Medicine*, 5(4), 279-296.
- Vgontzas, A. N., & Chrousos, G. P. (2002). Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: Multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 31(1), 15-36.
- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C. H., & Morin, C. M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journal of Gerontology*, 55b(1), 54-62.
- Vodermaier, A. (2009). Breast cancer treatment and cognitive function: The current state of evidence, underlying mechanisms and potential treatments. *Women's Health*, 5(5), 503-516.

- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & Memory*, 8(2), 112-119.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale III*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N., & Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, 100(11), 2292-2299.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Table 1. *Pearson's Correlations Between Objective and Subjective Cognitive Measures*

Objective Domains \ Subjective Measures	ASS		PRS		CFQ	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Visual Episodic Memory	.06	.62	.17	.18	-.12	.37
Verbal Episodic Memory	.01	.94	.18	.17	.04	.75
Attention and Speed Processing	.08	.54	.16	.21	.15	.23
Executive Functioning	-.14	.29	.21	.10	.21	.11

ASS=Actual State Scale; PRS=Performance Rating Scale; CFQ=Cognitive Failures Questionnaire

Table 2. Group Comparisons on Potential Mediating Factors

Variables	Insomnia Patients ( <i>n</i> = 47)		Good Sleepers ( <i>n</i> = 16)		<i>F</i> (1,56)	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Sleep Architecture (PSG)						
TST (minutes)	419.4	47.7	411.9	38.4	0.29	.60
WASO (minutes)	54.7	29.8	48.9	27.8	0.41	.52
<b>No. Awakenings &gt; 1 minute</b>	13.9	4.7	12.07	5.5	1.5	.23
Sleep Efficiency	84.3	6.5	85.7	5.4	0.59	.45
Stage 2 (%)	57.3	7.5	57.2	8.4	0.00	.97
Stage 3-4 (%)	3.3	2.7	3.4	2.6	0.01	.94
REM Sleep (%)	20.6	4.9	22.4	6.1	1.29	.26
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>F</i> (1,61)	<i>p</i>
Psychological Distress						
HADS – Total Score	8.6	5.7	4.9	3.6	5.68	.02
<b>HADS – Anxiety Subscale</b>	5.8	3.8	3.4	2.2	5.61	.02
HADS – Depression Subscale	2.8	2.8	1.6	1.8	2.83	.10
Fatigue						
<b>MFI – Total Score</b>	25.6	8.6	19.4	9.5	5.87	.02
MFI – General/Physical	14.0	5.0	10.6	5.3	5.42	.02
MFI – Activity	2.9	2.3	2.1	2.6	1.52	.22
MFI – Motivation	5.4	2.2	3.7	2.6	6.45	.01
MFI – Mental	3.3	1.4	3.1	1.5	0.26	.61
Stress						
<b>LLE – Total Score</b>	7.2	5.2	5.6	6.4	0.91	.34
Stress Related to Events of the Past Day (HHQ)	0.3	0.7	0.6	1.2	1.51	.22

PSG=Polysomnography; TST=Total sleep time; WASO=Wake after sleep-onset; REM=Rapid-eye-movement; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI=Multidimensional Fatigue Inventory; LLE=List of Life Events; HHQ=Health Habits Questionnaire. Variables in bold characters are those selected for the final mediating models.

Table 3. Mediating Factors in the Relationship Between Insomnia and Cognitive Functioning

Variables	Total Relationship		Direct Relationship		Sleep Architecture (PSG-Number of awakenings > 1 minute)		Psychological Distress (HADS-A)		Fatigue (MFI-Total score)		Stress (LLE-Total score)	
	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$
Visual Episodic Memory	-.05	-.11			.09*	-.03	-.05					.05
Verbal Episodic Memory	.66**	.71**			.04*	-.09**	-.03					.03
Attention/Processing Speed	.21	.20*			-.03*	.00	.05*					.00
Executive Functioning	.52**	.55**			.01	-.09**	.02					.02
CFQ	.27	-.26*			.07**	.31**	.09**					.06
ASS	.73**	.52**			.01	.02	.16**					.02
PRS	.29	.27*			.00	-.09*	.08*					.02

PSG=Polysomnography; HADS-A=anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI=Multidimensional Fatigue Inventory; CFQ=Cognitive Failures Questionnaire; ASS=Actual State Scale; PRS=Performance Rating Scale;  $\beta$ =Standardized regression coefficient

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$

PSG=Polysomnography; HADS-A=Anxiety subscale of the *Hospital Anxiety and Depression Scale*;  
MFI=*Multidimensional Fatigue Inventory*; LLE=*List of Life Events*  
\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$

*Figure 1.* Multiple Mediating Model of the Relationship Between Insomnia and Actual State Scale.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Le but général de cette thèse était d'étudier l'association entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif dans le contexte du cancer du sein non métastatique. Plus spécifiquement, l'objectif principal était d'évaluer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement (c.-à-d., par des tests neuropsychologiques) et subjectivement (c.-à-d., par des questionnaires auto-administrés), chez des femmes traitées pour un cancer du sein (article 1). Le deuxième objectif était d'investiguer le rôle potentiellement modérateur : (a) de l'âge; (b) du niveau d'éducation; (c) du potentiel intellectuel (estimation du quotient intellectuel); (d) du statut ménopausique avant le début des traitements oncologiques; et (e) de l'utilisation d'une médication hypnotique (benzodiazépine ou non-benzodiazépine), dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement (article 1). Le troisième objectif visait à vérifier le rôle médiateur des facteurs suivants dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement : (a) une perturbation de l'architecture du sommeil; (b) la détresse psychologique (c.-à-d., dépression et anxiété); (c) la fatigue; et (d) le stress (article 2). Afin de répondre à ces objectifs, un échantillon de 63 femmes ayant reçu un protocole de traitement homogène contre leur cancer du sein non métastatique (c.-à-d., chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) a été évalué à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques, de trois mesures subjectives du fonctionnement cognitif, de deux semaines d'auto-enregistrement quotidien du sommeil et d'une nuit d'enregistrement polysomnographique (PSG) ambulatoire.

### *Objectif 1*

*Évaluer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, chez des femmes traitées pour un cancer du sein.*

Afin de répondre à cette question de recherche, les participantes ont d'abord été classifiées en deux groupes selon la présence ou l'absence de symptômes d'insomnie, tels que mesurés subjectivement par l'*Index de sévérité de l'insomnie* (ISI; Morin, 1993) et par les données de l'auto-enregistrement quotidien du sommeil (Morin, 1993). Le fonctionnement cognitif des 47 patientes du groupe présentant des symptômes d'insomnie a

été comparé à celui des 16 patientes sans symptômes d'insomnie. La performance objective a été mesurée à l'aide d'une large batterie de tests neuropsychologiques (voir Annexe E pour une description détaillée), ayant généré 25 indices cognitifs lesquels ont été catégorisés dans un des quatre domaines cognitifs suivants : (a) mémoire épisodique visuelle; (b) mémoire épisodique verbale; (c) attention et vitesse de traitement de l'information; et (d) fonctionnement exécutif. Les participantes ont également évalué subjectivement leur fonctionnement cognitif à l'aide de trois questionnaires auto-rapportés, soit la version française du *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ; Broadbent et al., 1982), l'*Échelle d'évaluation de l'état actuel* (EEEA, adaptation canadienne-française du Actual State Scale; Broman et al., 1992) et l'*Échelle d'évaluation de la performance* (EEP, adaptation canadienne-française du Performance Rating Scale; Broman et al.). Comparativement aux bonnes dormeuses, les participantes qui souffraient d'insomnie ont présenté une performance significativement plus faible au domaine de mémoire épisodique verbale et au domaine de fonctionnement exécutif, et percevaient leur fonctionnement cognitif comme significativement plus altéré, tel que mesuré par l'EEEA. De plus, des grandeurs d'effet modérées à larges ont été observées sur certains tests neuropsychologiques mesurant la mémoire épisodique verbale (Mémoire logique – Rappels immédiat et différé et reconnaissance; Liste des 15 mots de Rey – Total des cinq essais et Rappel différé) et du fonctionnement exécutif (Interférence mots-couleurs – Inhibition; Empan spatial – Indirect; Fluidité verbale – Alternance Fruits/Meubles). Enfin, des grandeurs d'effet petites ont été obtenues sur les mesures d'attention et de vitesse de traitement de l'information, ainsi que sur les deux autres mesures subjectives de fonctionnement cognitif (CFQ; EEP).

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à avoir évalué la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Dans l'ensemble, ces résultats confirment nos hypothèses et vont dans le même sens que plusieurs études précédentes ayant évalué la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif dans la population en général, suggérant, entre autres, une atteinte subtile mais significative de la mémoire et des fonctions verbales (Fortier-Brochu et al., in press; Fulda & Schulz, 2001; Riedel & Lichstein, 2000; Shekleton et al., 2010), de même qu'une

perception subjective d'un fonctionnement cognitif altéré (Coyle, 1998; Kronholm et al., 2009; Ohayon & Vecchierini, 2005; Roth & Ancoli-Israel, 1999; Vignola et al., 2000). Une altération des fonctions verbales et de la mémoire a également été fréquemment observée chez les femmes ayant reçu des traitements oncologiques tels que la chimiothérapie et l'hormonothérapie (Ahles et al., 2008; Bender et al., 2006; Jenkins et al., 2004; Quesnel et al., 2009; Vearncombe et al., 2009; Weis et al., 2009), suggérant que ces fonctions sont particulièrement sensibles au changement dans cette population. De fait, des études récentes ayant utilisé des modèles animaux suggèrent une atteinte de structures cérébrales suite à l'administration d'agents chimiothérapeutiques (Mondie, Vandergrift, Wilson, Gulinello, & Weber, 2010; Seigers et al., 2009; Yang et al., 2010), dont certaines seraient particulièrement impliquées dans les processus de mémoire (ex., hippocampe, gyrus frontal). Ainsi, il est possible que ces atteintes spécifiques associées aux traitements oncologiques et à leurs conséquences rendent la population de femmes traitées pour un cancer du sein plus vulnérable aux altérations mnémoniques. D'ailleurs, une étude longitudinale a récemment révélé que, durant une période d'environ huit mois suivant la fin des traitements de chimiothérapie, les femmes traitées pour un cancer du sein continuaient de présenter un déclin des capacités d'apprentissage et de mémoire, alors que le déclin des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information était moins fréquent à ce stade (Wefel, Saleeba, Buzdar, & Meyers, 2010).

Quoique le fonctionnement exécutif ait été généralement moins étudié que la mémoire ou l'attention, nos résultats corroborent également la méta-analyse et les recensions de la littérature concluant en un effet néfaste de l'insomnie primaire sur les fonctions exécutives, telles que la fluidité verbale, la mémoire de travail ainsi que la résolution de problèmes (Fortier-Brochu et al., in press; Fulda & Schulz, 2001; Riedel & Lichstein, 2000; Shekleton et al., 2010). Les méta-analyses ayant porté sur l'effet de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif ont également révélé un effet subtil mais généralement consistant sur le fonctionnement exécutif (Anderson-Hanley et al., 2003; Falletti et al., 2005; Jansen et al., 2005a; Stewart et al., 2006), malgré que les auteurs suggèrent que de nouvelles études seront nécessaires afin de confirmer cet effet. Il est intéressant de noter que ces résultats semblent confirmer la perception subjective des

femmes atteintes d'un cancer du sein quant à leurs problèmes cognitifs. En effet, Downie et ses collaborateurs (Downie et al., 2006) ont utilisé une entrevue afin d'explorer l'impact subjectif des altérations cognitives sur le fonctionnement quotidien de 21 patientes traitées par chimiothérapie. Les participantes remarquaient notamment un changement quant à leur habileté à exécuter des tâches multiples simultanément (*multitasking*), et plus de la moitié des patientes rapportaient des difficultés dans la planification et l'organisation, des habiletés typiquement considérées comme faisant partie des fonctions exécutives (Lezak et al., 2004).

Les quelques recensions de littérature ayant porté sur la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez des personnes en bonne santé concluent généralement en la présence d'atteintes subtiles, non seulement de la mémoire et du fonctionnement exécutif, mais également de l'attention (empan, vigilance, attention soutenue, vitesse de traitement de l'information), ce qui n'a pas été retrouvé dans la présente étude menée auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein. Il est néanmoins intéressant de noter que, pour l'ensemble des mesures cognitives utilisées, la cote moyenne des femmes insomniaques s'avérait toujours inférieure à celle des bonnes dormeuses. De plus, les grandeurs d'effet obtenues suggèrent que l'insomnie pourrait être associée à davantage d'altérations cognitives que ce que nous avons pu observer, mais que la puissance statistique de cette étude était insuffisante pour détecter ces effets. Néanmoins, les grandeurs d'effet associées au fonctionnement attentionnel et à la vitesse de traitement de l'information étaient généralement petites ou négligeables.

Il est possible que les déficits légers qui seraient engendrés par l'insomnie aient été difficilement identifiables avec les mesures neuropsychologiques standards utilisées, souvent conçues pour détecter des altérations cognitives plus sévères, associées à un traumatisme crânien ou à une démence, par exemple (Lezak, 1995). Il a été suggéré que des mesures plus complexes, nécessitant un effort cognitif important et soutenu tout au long de la tâche, pourraient être plus sensibles et robustes pour détecter les séquelles de l'insomnie (Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008). L'utilisation de nouvelles mesures ou de tests peu utilisés comporte toutefois le désavantage qu'il devient alors difficile de comparer les résultats obtenus avec des études antérieures, ce pourquoi nous avons privilégié l'utilisation

d'une batterie de tests neuropsychologiques standards. Il est également à noter que, dans une méta-analyse récente, Fortier-Brochu et ses collègues (Fortier-Brochu et al., in press) ont rapporté un effet significatif de l'insomnie sur l'attention soutenue et la vigilance, mais pas sur la vitesse psychomotrice, l'attention divisée et l'attention sélective. Il est possible que, étant donné le regroupement de tests mesurant différents types d'attention et la vitesse de traitement de l'information dans un seul domaine dans la présente étude, des différences sur certaines de ces fonctions plus spécifiques n'aient pu être détectées dans la présente étude. D'ailleurs, les grandeurs d'effet les plus importantes ont été observées sur le PASAT ( $d = 0.21$ ) et le test 2 & 7 de Ruff – recherche contrôlée ( $d = 0.31$ ), deux mesure impliquant l'attention soutenue.

La faible association observée entre l'insomnie et les mesures d'attention et de vitesse de traitement de l'information pourrait également s'expliquer par un « effet plafond ». En effet, de nombreuses études ont démontré que la chimiothérapie conventionnelle a des répercussions néfastes sur le fonctionnement cognitif. Il est possible que la présence de difficultés de sommeil ne cause pas suffisamment de dommages additionnels sur les capacités attentionnelles déjà altérées par les traitements oncologiques systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie). De la même façon, pour expliquer l'absence de différences observées entre les insomniaques et les bonnes dormeuses sur certaines mesures subjectives (CFQ, EEP), il est probable que les femmes ayant reçu de la chimiothérapie aient déjà observé une détérioration de leur fonctionnement cognitif à un point tel que l'effet potentiellement additif de l'insomnie ne serait pas perçu par celles-ci. Une autre explication possible est que seulement un certain nombre de participantes présentaient des déficits marqués sur plusieurs mesures cognitives, que les analyses de groupe n'ont pas permis de déceler. Le deuxième objectif de la présente thèse visait justement à identifier certains facteurs accentuant la relation entre l'insomnie et la présence d'altérations cognitives chez cette population.

### *Objectif 2*

*Évaluer le rôle potentiellement modérateur : (a) de l'âge; (b) du niveau d'éducation; (c) du potentiel intellectuel; (d) du statut ménopausique avant le début des traitements oncologiques; et (e) de l'utilisation d'une médication hypnotique, dans la relation entre*

*l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, chez les femmes traitées pour un cancer du sein.*

Pour investiguer cette question, le même échantillon de participantes a complété un questionnaire d'informations socio-démographiques et médicales afin d'identifier certaines caractéristiques qui pourraient modifier la direction ou la force de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique. Les participantes ont été séparées en deux groupes pour chacune des variables potentiellement modératrices : (a) âgées de 50 ans et plus ( $n = 30$ ) ou entre 30 et 49 ans ( $n = 33$ ); (b) diplôme d'étude primaire, secondaire ou collégial ( $n = 38$ ) versus diplôme universitaire ( $n = 25$ ); (c) cote de 18 erreurs ou plus ( $n = 33$ ) ou de moins de 17 ( $n = 28$ ; deux données manquantes) au *National Adult Reading Test* (estimation du quotient intellectuel); (d) préménopausées ( $n = 40$ ) versus péri ou postménopausées avant le début des traitements oncologiques ( $n = 23$ ); et (e) utilisation d'une médication hypnotique (i.e., benzodiazépine ou zopiclone) au cours des 24 dernières heures ( $n = 7$ ) versus non-utilisation ( $n = 56$ ). Des analyses de variance ont été effectuées afin d'identifier les interactions significatives entre la présence de symptômes d'insomnie et toutes les variables modératrices potentielles, pour chacune des mesures cognitives objectives et subjectives. Les résultats ont révélé un rôle modérateur de l'âge et du niveau d'éducation pour certaines des variables cognitives. Plus spécifiquement, l'insomnie s'est avérée associée à une performance plus faible sur le domaine de fonctionnement exécutif ainsi qu'à des cotes plus faibles à l'EEP chez les participantes plus âgées (50 ans et plus). De plus, l'insomnie était associée à des altérations cognitives significativement plus importantes chez les femmes détenant un plus haut niveau de scolarité (universitaire) aux domaines d'attention et vitesse de traitement de l'information et de fonctionnement exécutif, ainsi que telles que mesurées subjectivement par l'EEP. Une interaction significative a également été obtenue entre l'insomnie et le statut ménopausique au prétraitement, révélant un effet négatif de l'insomnie sur la mémoire épisodique visuelle chez les femmes péri- ou postménopausées au moment de leur diagnostic de cancer. Les résultats ont finalement montré une interaction significative entre l'insomnie et la prise de médication hypnotique. Plus précisément, l'insomnie était associée à une cote plus faible à l'EEEA chez les non-utilisatrices. Aucune

interaction significative n'a été observée entre la cote au NART et l'insomnie, réfutant ainsi l'hypothèse selon laquelle le potentiel intellectuel influencerait la force de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif.

L'effet modérateur de l'âge obtenu dans cette étude va dans le sens de notre hypothèse et corrobore les études précédentes ayant identifié un risque plus élevé d'altérations cognitives chez les patientes plus âgées (Cimprich et al., 2005; Jenkins et al., 2006; Ouimet et al., 2009). Celles-ci sont plus vulnérables à présenter un léger déclin cognitif dû au vieillissement normal, auquel s'additionneraient les déficits cognitifs associés à l'insomnie (Buckner, 2004; Deary et al., 2009). Toutefois, l'effet modérateur obtenu du niveau d'éducation sur le fonctionnement cognitif va à l'encontre de notre hypothèse, qui stipulait que les femmes moins éduquées subiraient une influence plus néfaste de l'insomnie. Ce résultat, *a priori* contre-intuitif, pourrait néanmoins s'expliquer par un « effet plancher ». En effet, les femmes détenant un diplôme universitaire sont susceptibles de présenter des capacités exécutives supérieures au niveau de base, et donc qu'une diminution de leur fonctionnement cognitif associé à l'insomnie soit plus facilement identifiable sur des mesures neuropsychologiques comparativement aux participantes présentant un niveau de base dans la moyenne. De plus, les participantes détentrices d'un diplôme universitaire pourraient être plus susceptibles d'occuper des postes sollicitant davantage leurs fonctions intellectuelles, et donc pourraient percevoir comme plus dérangeantes de légères altérations cognitives, et ainsi s'en plaindre davantage. Par ailleurs, il est à noter que l'échantillon à l'étude était composé de femmes ayant un haut niveau de scolarité, 40% d'entre elles détenant un diplôme universitaire. Il est possible que cette surreprésentation de femmes scolarisées ait limité la détection d'un effet modérateur de cette variable, ainsi que du potentiel intellectuel, fortement corrélé avec le niveau de scolarité, dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif objectif.

Quelques études ont montré que les femmes préménopausées avant les traitements oncologiques étaient plus susceptibles de présenter des déficits cognitifs subséquents (Cimprich et al., 2005; Greendale et al., 2009). Dans la présente étude, il était attendu que l'effet néfaste de l'insomnie soit plus important chez les femmes non ménopausées compte tenu qu'un brusque déclin hormonal est attendu chez ces patientes. La période de transition

ménopausique naturelle (Dennerstein et al., 2007; Freedman et al., 2006; Kravitz et al., 2008) et la ménopause artificiellement induite par les traitements oncologiques systémiques (Jenkins et al., 2006) a, en effet, été associée à une détérioration des fonctions cognitives. Contrairement à cette hypothèse, le seul effet modérateur obtenu du statut ménopausique au prétraitement indiquait un effet plus néfaste de l'insomnie chez les femmes ménopausées. Cet effet est contre-intuitif et difficile à expliquer, d'autant plus que des grandeurs d'effet négligeables ont par ailleurs été observées pour les comparaisons de groupe effectuées sur la mémoire épisodique visuelle. Afin d'évaluer cet effet modérateur, les femmes ont été catégorisées en deux groupes, selon qu'elles étaient préménopausées avant le début des traitements oncologiques ou encore si elles étaient péri ou postménopausées. Compte tenu que cette information a été obtenue dans le dossier médical des patientes, les critères ayant été utilisés pour identifier le statut ménopausique des participantes sont inconnus. Par ailleurs, il est possible que la prise d'hormonothérapie de remplacement (HTR) par certaines femmes avant le diagnostic de cancer du sein ait été un facteur confondant dans ces analyses. En effet, compte tenu que la prise d'HTR est généralement contre-indiquée dans le contexte du cancer du sein, il est probable que les femmes qui en utilisaient s'en soient vues recommander la cessation (Harris et al., 2002; Holmberg & Anderson, 2004). 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, et pourrait parallèlement contribuer au développement de déficits cognitifs chez des femmes ménopausées avant le début des traitements oncologiques. Des études sont toutefois nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

Plusieurs études ont montré une relation entre la consommation de médication hypnotique et une détérioration du fonctionnement cognitif (ex., Curran et al., 2003; Gray et al., 2003; Leufkens et al., 2009; Massin-Krauss et al., 2002; Vignola et al., 2000; Zammit, 2009). Dans la présente étude, il était postulé que les altérations cognitives associées à l'insomnie seraient plus importantes chez les utilisatrices d'hypnotiques. Toutefois, les résultats ont montré des scores plus faibles à l'échelle d'évaluation de l'état actuel chez les non-utilisatrices d'hypnotiques. Cependant, compte tenu qu'une seule

participante du groupe de bonnes dormeuses avait consommé une benzodiazépine au cours des 24 heures précédant l'expérimentation, ce résultat doit être interprété avec précaution.

Plusieurs chercheurs ont postulé que seul un sous-groupe de patientes serait susceptible de développer des déficits cognitifs en association avec les traitements contre le cancer du sein. Tel que suggéré par Vodermaier (2009), il apparaît maintenant essentiel de mieux identifier ce sous-groupe de femmes plus à risque afin de leur apporter un soutien plus précocement. La présente étude a permis d'identifier certains facteurs qui pourraient augmenter le risque des femmes atteintes d'un cancer du sein et souffrant d'insomnie de présenter davantage d'altérations cognitives, soit un âge plus avancé de même qu'un niveau d'éducation plus élevé. Toutefois, il est à noter qu'un nombre peu élevé d'interactions significatives a été observé, et il apparaît encore difficile d'identifier avec précision quelles patientes sont plus à risque de développer des altérations cognitives. De nouvelles études doivent donc être menées dans ce sens. Le troisième objectif de la thèse visait, quant à lui, l'exploration des mécanismes possibles expliquant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif.

### *Objectif 3*

*Évaluer le rôle médiateur des facteurs suivants dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, mesuré objectivement et subjectivement, chez des femmes traitées pour un cancer du sein : (a) une perturbation de l'architecture du sommeil; (b) la détresse psychologique; (c) la fatigue; et (d) le stress.*

Afin de vérifier le dernier objectif de la thèse, de nature davantage exploratoire, un enregistrement polysomnographique (PSG) a été effectué au domicile des participantes la veille de l'évaluation neuropsychologique afin de caractériser l'architecture du sommeil. Les données de la PSG ambulatoire étaient disponibles pour 59 des 63 participantes en raison de problèmes techniques. Les patientes ont également complété des questionnaires afin d'évaluer les autres facteurs médiateurs potentiels, c'est-à-dire la détresse psychologique (Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression [ÉHAD]; Zigmond & Snaith, 1983), la fatigue (Index multidimensionnel de la fatigue [IMF]; Smets et al., 1995) et le stress (Liste des événements de vie [LÉV], Questionnaire des habitudes de santé

[QHS]; Brugha & Cragg, 1990; Fillion et al., 2001). Afin d'identifier la meilleure variable médiatrice pour chacun de ces quatre facteurs, des modèles de médiation unique ont été estimés en utilisant des techniques de régression. Puis, la variable médiatrice qui permettait d'expliquer la plus grande portion de variance a été sélectionnée. Par la suite, des analyses acheminatoires ont permis de tester un modèle de médiations multiples, regroupant les quatre variables préalablement sélectionnées, et ce, pour chacun des quatre domaines de fonctionnement cognitif objectif et chacune des trois mesures subjectives. Les analyses ont confirmé le rôle médiateur de trois des quatre facteurs potentiels dans la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, les médiateurs significatifs variant selon la fonction cognitive mesurée. En effet, la mesure objective de sommeil (nombre d'éveils de plus d'une minute tel que mesuré par la PSG) était généralement davantage associée aux mesures objectives de fonctionnement cognitif (domaines de mémoire épisodique visuelle et verbale et domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information), alors que les indices subjectifs de fonctionnement psychologique et psychophysiologique (anxiété et fatigue) se sont avérés plus en lien avec les mesures de fonctionnement cognitif subjectif (CFQ, EEEA, EEP).

Globalement, ces résultats sont consistants avec les hypothèses soulevées dans la littérature sur l'insomnie primaire. D'abord, les résultats de la présente étude vont dans le même sens que ceux de Fernandez-Mendoza et ses collègues (2010), qui suggéraient que les insomniaques ayant un sommeil objectivement altéré (insomnie psychophysiologique) présentaient davantage de déficits cognitifs objectifs comparativement aux personnes se plaignant de difficultés de sommeil subjectives mais non objectivables (appelées *sleep state misperception* ou insomnie paradoxale). Nos résultats suggèrent également que la plainte de déficits cognitifs puisse s'expliquer principalement par l'état psychologique des patientes (anxiété et fatigue). Plusieurs auteurs en sont également arrivés à cette conclusion, tant dans les études portant sur l'effet des traitements oncologiques sur le fonctionnement cognitif (Ahles et al., 2002; Cimprich et al., 2005; Debess et al., 2009; Hermelink et al., 2007; Jenkins et al., 2006), que dans les études investiguant l'insomnie primaire (Broman et al., 1992; Orff et al., 2007; Varkevisser et al., 2007). En effet, peu de corrélations sont généralement observées entre les mesures objectives et subjectives du fonctionnement

cognitif, alors que les mesures subjectives sont souvent corrélées aux mesures de symptômes psychologiques et psychophysiologiques. De plus, une étude récente a montré que les individus rapportant souffrir d'un problème de sommeil présentaient également davantage d'altérations du fonctionnement telles que mesurées par des inventaires de dépression, d'anxiété, de somnolence, de fatigue et de détresse reliée au sommeil (sphères physique, cognitive, occupationnelle, sociale et émotionnelle; Ustinov et al., 2010), et ce, indépendamment de la mesure quantitative du sommeil (auto-enregistrement du sommeil). Ainsi, il est probable que la perception que les personnes entretiennent au sujet de leur sommeil et des conséquences néfastes de l'insomnie augmente leur insatisfaction quant à leur fonctionnement cognitif quotidien, peu importe la qualité objective de leur sommeil.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que la variable de stress sélectionnée ne s'est pas avéré un médiateur significatif de la relation entre l'insomnie et aucune des mesures de fonctionnement cognitif objectif ou subjectif. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la sévérité perçue des événements stressants vécus au cours des six derniers mois, telle que mesurée par le LÉV, était significativement corrélée ( $r = .49$ ) avec la mesure de détresse psychologique (sous-échelle d'anxiété de l'ÉHAD). Ces variables semblent donc partager une importante proportion de variance, ce qui pourrait expliquer qu'une fois mises en compétition dans le modèle médiateur multiple, seule l'anxiété s'est avérée une variable médiatrice significative. L'utilisation d'une mesure objective de stress, tels que le taux de cortisol, aurait sans doute permis de distinguer davantage les deux variables. Il est à noter que les variables psychologiques et psychophysiologiques sélectionnées dans les analyses étaient fortement corrélées entre elles (voir Annexe G), mais que la corrélation la plus forte était entre l'ÉHAD-A et le LÉV.

Les résultats associés au troisième objectif représentent un premier pas dans la compréhension des mécanismes expliquant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, en utilisant des mesures objectives et subjectives. Malgré que certaines hypothèses postulées dans le contexte de l'insomnie primaire nous aient permis de sélectionner quelques médiateurs potentiels, aucune étude n'a jusqu'à maintenant investigué le mécanisme expliquant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, tant dans l'insomnie primaire que comorbide. Dans la présente thèse, quoique

certain médiateurs significatifs aient été identifiés, les analyses ont montré que la relation directe entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif demeurait souvent significative une fois la contribution des médiateurs retirée. Ceci laisse supposer que les modèles médiateurs testés dans cette étude ne permettaient pas d'expliquer totalement la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif. Par exemple, les résultats liés au premier objectif de la présente thèse ont montré un fonctionnement cognitif significativement altéré chez les insomniaques comparativement aux bonnes dormeuses quant au domaine de mémoire épisodique verbale et à une mesure subjective de fonctionnement cognitif (EEEE). Le modèle de médiations multiples évaluant la relation entre l'insomnie et la mémoire épisodique verbale a montré une contribution significative, mais petite, du nombre d'éveils (architecture du sommeil) et de l'anxiété (détresse psychologique). Néanmoins, la quasi-totalité de la relation totale est demeurée inexplicée. En contrepartie, le modèle de médiations multiples a permis d'expliquer une plus grande proportion de la relation entre l'insomnie et l'EEEE, principalement par la contribution de la fatigue, quoique la majorité de la relation soit demeurée tout de même inexplicée. De nouvelles études sont nécessaires afin de documenter la contribution de nouveaux facteurs qui permettraient d'expliquer de manière plus complète comment l'insomnie peut jouer un rôle néfaste sur le fonctionnement cognitif des femmes traitées pour un cancer du sein. Par exemple, l'analyse de la puissance spectrale des ondes du sommeil, plutôt que l'analyse PSG standard, pourrait permettre d'évaluer des perturbations objectives du sommeil plus subtiles expliquant mieux les perturbations du fonctionnement cognitif (Ferri et al., 2010). Une autre hypothèse consiste en la présence de croyances erronées envers les conséquences des difficultés de sommeil (ex., « Sans une nuit adéquate de sommeil, je peux à peine fonctionner le lendemain »), qui pourraient influencer négativement la perception des patientes quant à leur fonctionnement diurne. Cette hypothèse a reçu un certain appui par les travaux de Jansson-Frojmark et ses collaborateurs (Jansson-Frojmark & Linton, 2008). Les résultats de leur étude de traitement cognitif-comportemental pour l'insomnie primaire ont montré que la réduction des croyances erronées liées au sommeil était un prédicteur de l'amélioration du fonctionnement diurne, incluant les difficultés de concentration et la diminution de la performance, telles qu'évaluées subjectivement, alors qu'elles ne prédisaient pas l'amélioration du sommeil. De telles croyances pourraient également réduire la motivation

à bien performer aux tests neuropsychologique ou les efforts de la participante, et ainsi nuire non seulement au fonctionnement cognitif subjectif, mais également à la performance objective.

#### Forces et limites de l'étude et avenues de recherches futures

En plus d'être la première étude à avoir étudié rigoureusement la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein, cette étude est caractérisée par plusieurs forces. L'utilisation de mesures objectives et subjectives, à la fois pour le fonctionnement cognitif (batterie de tests neuropsychologiques standards et questionnaires auto-rapportés) et pour le sommeil (c.-à-d., une nuit de PSG et un auto-enregistrement quotidien du sommeil) est une des forces importantes de l'étude. En comparaison, les quelques études précédentes ayant évalué la relation entre l'insomnie comorbide et le fonctionnement cognitif n'ont utilisé que des mesures subjectives du fonctionnement cognitif et du sommeil, ce qui limite la portée de leurs conclusions (Lichstein et al., 2001; Shilling & Jenkins, 2007).

Une autre force de cette étude consiste en la création d'un nombre restreint de domaines cognitifs, ayant permis de mesurer une vaste étendue de fonctions cognitives tout en limitant le risque de commettre une erreur de type 1, c'est-à-dire d'identifier une différence statistiquement significative qui aurait été due au simple effet du hasard. L'ordre des tests neuropsychologiques a été déterminé de façon à alterner entre les différentes fonctions afin d'éviter un biais associé au moment de passation. De plus, toutes les participantes ont débuté leur évaluation neuropsychologique entre 8h00 et 11h00 afin de favoriser un moment où les participantes risquent moins d'être affectées par la fatigue accumulée pendant la journée. Comme autres forces, mentionnons également l'inclusion de participantes homogènes sur le plan de la trajectoire de soins, ainsi que le fait d'avoir effectué l'enregistrement PSG à domicile, suivant les recommandations d'Edinger et al. (1997b). Il s'agit également de la première étude à avoir exploré les facteurs modérateurs et médiateurs de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez cette population.

Néanmoins, la généralisation des résultats de l'étude est limitée par une taille d'échantillon relativement modeste. Des analyses de puissance préliminaires avaient été effectuées à partir des données de Vignola et ses collègues (2000), suggérant qu'un échantillon total de 75 participantes serait suffisant pour détecter des différences significatives sur le plan du fonctionnement cognitif. Cependant, des 75 patientes ayant accepté de participer à l'étude, cinq ont abandonné puisqu'elles n'ont pas complété l'évaluation neuropsychologique au Centre de recherche et trois ont été exclues en raison de leur consommation de médication/alcool susceptible d'altérer le fonctionnement cognitif ( $n = 2$ ) ou de la présence de difficultés psychologiques sévères ( $n = 1$ ). Les résultats de quatre participantes supplémentaires ont dû être exclus des analyses compte tenu que la qualité de leur sommeil ne correspondait ni aux critères des insomniaques, ni aux critères des bonnes dormeuses. En fait, ces patientes avaient des symptômes d'insomnie moins de trois nuits par semaine et une cote de 2 ou moins à l'item d'insatisfaction de l'ISI mais une cote totale supérieure à 8 à l'ISI. De plus, la répartition des participantes avec et sans symptômes d'insomnie en deux autres sous-groupes pour chaque modérateur potentiel investigué a parfois engendré des cellules de très petite taille. Par exemple, seulement sept participantes avaient consommé une médication hypnotique la nuit précédant l'évaluation neuropsychologique, soit six insomniaques et une seule bonne dormeuse. Quoique la taille des cellules n'affecte pas directement la puissance statistique, il va de soi qu'il est peu probable que cette participante soit représentative de la population rendant ce résultat est difficilement interprétable.

Afin de favoriser une plus grande faisabilité de l'étude et d'éviter de réduire le bassin potentiel de participantes, et afin d'augmenter la généralisation des résultats, il a été décidé d'inclure les femmes qui consommaient des antidépresseurs ( $n = 13$ ; 21%). Il est à noter que l'utilisation d'antidépresseurs chez les femmes atteintes d'un cancer du sein est élevée, non seulement dans le but de traiter les symptômes dépressifs, mais également pour diminuer les bouffées de chaleur, un effet secondaire fréquent chez cette population en raison des changements hormonaux suscités par les traitements oncologiques systémiques (Bordeleau, Pritchard, Goodwin, & Loprinzi, 2007). D'ailleurs, la majorité de nos participantes consommant un antidépresseur utilisaient une dose réduite d'Effexor® (37,5

ou 75 mg). Par ailleurs, une seule patiente utilisait un antidépresseur dans le but d'améliorer son sommeil. Le fait de ne pas avoir exclu ces participantes pourrait être considéré comme une limite de l'étude. Cependant, puisqu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes quant à leur consommation de psychotropes, il est peu probable que les différences observées quant au fonctionnement cognitif soit attribuables à l'utilisation de ces médicaments.

L'emploi d'une seule nuit d'enregistrement PSG constitue une autre limite de la thèse. Compte tenu de l'adaptation requise à ce nouvel environnement de sommeil, de la présence du personnel et des contraintes d'horaire, il est bien reconnu que le sommeil des insomniaques, comme celui des bons dormeurs, est souvent différent de leur sommeil habituel lors de la première nuit d'enregistrement en laboratoire, un phénomène appelé « *first-night-effect* » en anglais. Bien que l'effet de la première nuit soit atténué par le contexte plus naturel de l'enregistrement à domicile, il est possible que le sommeil des participantes n'ait pas été tout à fait représentatif de leur sommeil habituel compte tenu de l'adaptation à l'appareil et à la procédure d'enregistrement (Edinger et al., 1997a).

La classification des participantes en deux groupes selon la présence ou l'absence d'insomnie constituait également un défi de taille. Nous avons opté pour des critères relativement libéraux, mais néanmoins fréquemment utilisés, afin d'identifier la présence de difficultés de sommeil (ex., LeBlanc et al., 2009; voir Annexe H pour le détail des critères; J. Savard et al., 2009). L'utilisation de ces critères avait l'avantage de s'assurer que le groupe sans symptômes d'insomnie était réellement constitué de bonnes dormeuses, ne présentant ni plainte d'un sommeil insatisfaisant, ni symptômes d'insomnie. En contrepartie, les participantes du groupe insomnie présentaient des symptômes de sévérité relativement légère, tant lorsque mesurés subjectivement (ISI et auto-enregistrement du sommeil), qu'objectivement (PSG). Il est plausible que davantage de différences significatives auraient été observées sur le plan du fonctionnement cognitif si des critères plus sévères avaient été utilisés pour définir les insomniaques, tels que ceux généralement utilisés pour diagnostiquer un syndrome d'insomnie (c.-à-d., une plainte de difficultés de sommeil, la présence de symptômes d'insomnie au moins trois nuits par semaine depuis au moins un mois, et les difficultés sont associées à une détérioration du fonctionnement ou à

une détresse marquée). Cependant, il aurait été impossible de procéder à un tel regroupement dans la présente thèse puisque seules six des participantes recrutées présentaient un tel syndrome.

En terminant, le devis transversal de cette étude ne nous permet pas d'établir un lien de cause à effet entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif. Un tel devis ne permet pas non plus de confirmer la nature prédictive des médiateurs dans cette relation.

Des recherches futures sont maintenant nécessaires afin de pallier les limites de la présente étude, notamment en augmentant la taille de l'échantillon, en réalisant plusieurs nuits consécutives d'enregistrement polysomnographique à domicile et en renforçant la sévérité des critères de classification pour l'insomnie. Afin d'éviter d'exclure les participants présentant des symptômes de sévérité modérée, de futures études pourraient catégoriser les patients en trois groupes, soit un groupe de bons dormeurs, un groupe de participants présentant des symptômes d'insomnie et un groupe constitué de personnes souffrant d'un syndrome d'insomnie. Une telle classification permettrait de tenter de répliquer les résultats de Szelenberger et Niemcewicz (2000) qui ont observé une corrélation entre la sévérité des difficultés de sommeil et celle des altérations cognitives chez des personnes souffrant d'insomnie primaire. Ce regroupement était d'ailleurs prévu initialement pour cette thèse mais, tel qu'expliqué précédemment, le nombre de participantes souffrant d'un syndrome d'insomnie était trop petit ce qui aurait compromis la validité des analyses statistiques. De plus, dans l'avenir, il serait intéressant de comparer les patients selon qu'ils présentent ou non des difficultés de sommeil mesurables objectivement afin de confirmer si le type d'insomnie (ex., psychophysiologique, paradoxale) influence le type de difficultés cognitives présentes (ex., observables sur des tests neuropsychologiques versus sur des questionnaires subjectifs), tel que nos résultats le suggèrent. Des études longitudinales seraient également fort pertinentes afin d'étudier plus rigoureusement le lien de causalité potentiel entre la détérioration du sommeil et les perturbations du fonctionnement cognitif durant la trajectoire de soins oncologiques. Ce devis de recherche comporte toutefois d'importants défis sur le plan clinique et méthodologique, puisqu'un large échantillon de femmes devrait être recruté afin de comparer celles qui développeront de l'insomnie à celles qui maintiendront un sommeil satisfaisant tout au long du continuum

de soins, tout en tenant compte des changements qui surviendraient dans le statut d'insomnie durant l'étude (c.-à-d., rémission, rechute). De plus, l'administration répétée de mesures neuropsychologiques nécessite un contrôle de l'effet de pratique. En effet, il est fréquent de noter une amélioration de la performance lorsqu'un test neuropsychologique est répété à différents temps de mesure pour un même participant (McCaffrey, Ortega, Orsillo, Nelles, & Haase, 1992). Pour limiter cet effet de pratique, des versions parallèles équivalentes ont été développées pour certains tests, mais ces formes alternatives n'éliminent pas l'amélioration de la performance due à la diminution de l'effet de nouveauté et à une plus grande familiarité avec la procédure (Basso, Bornstein, & Lang, 1999). Des corrections statistiques doivent donc souvent être appliquées (Ouimet et al., 2009).

Les prochaines études visant à identifier de possibles facteurs influençant ou expliquant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein devront également inclure de nouveaux facteurs. Par exemple, la mesure des taux d'œstrogènes, plutôt que l'utilisation du statut ménopausique prétraitement, pourrait permettre d'évaluer avec plus de précision l'effet modérateur potentiel des changements hormonaux chez les participantes. L'effet modérateur de certaines variables spécifiques au cancer pourrait également être testé. Par exemple, il est possible que différents protocoles de chimiothérapie et différents dosages, compte tenu de leurs effets secondaires systémiques, puissent influencer la force de la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif. Mentionnons également le nombre et la durée des anesthésies subies par les participantes, qui pourraient être associées à l'ampleur des déficits cognitifs (Moller et al., 1998), la présence de certaines caractéristiques génétiques (ex., allèle  $\epsilon 4$  du gène apolipoprotéine E [APOE]; Ahles et al., 2003) qui pourraient augmenter la vulnérabilité à développer des altérations cognitives, et finalement l'anémie, une condition fréquente chez les personnes traitées pour un cancer et qui pourrait également être associée à des risques accrus de dysfonctions cognitives (Jacobsen et al., 2004; Shah et al., 2009).

Parmi les autres facteurs potentiellement médiateurs qui pourraient également être investigués, on retrouve les taux de cortisol, la présence de croyances erronées envers le

sommeil, de même que la dérégulation des cytokines. En effet, des études suggèrent que les cytokines, des cellules impliqués dans la régulation du système immunitaire, soient également impliquées dans la régulation du cycle éveil-sommeil. L'insomnie a aussi été associée à une dérégulation de la production de cytokines (Kapsimalis et al., 2008; Vgontzas & Chrousos, 2002). De telles perturbations du système immunitaire pourraient nuire au fonctionnement cognitif (Krabbe, Pedersen, & Bruunsgaard, 2004; Meyers et al., 2005; Seruga, Zhang, Bernstein, & Tannock, 2008). Par ailleurs, les traitements de chimiothérapie peuvent également provoquer des dommages neuronaux par l'entremise de l'activation de cytokines pro-inflammatoires (Myers et al., 2008). Il est donc possible que les effets de l'insomnie et de la chimiothérapie sur la dérégulation de la production de cytokines puissent s'additionner et influencer le développement d'altérations cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein. L'effet médiateur de la fatigue et de la détresse psychologique devrait également être à nouveau investigué afin de répliquer des résultats de la présente étude.

Finalement, cette étude visait spécifiquement les femmes traitées pour un cancer du sein, qui représente la population oncologique ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études sur le fonctionnement cognitif. Cependant, une avenue de recherche intéressante consisterait à évaluer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif auprès d'autres populations à risque d'altérations cognitives. Par exemple, les patients âgés atteints de cancer sont particulièrement vulnérables aux déficits cognitifs compte tenu du déclin cognitif normal associé à l'âge (Hurria et al., 2006; Satoh et al., 2007). Les patients traités par irradiation crânienne sont également à risque d'altérations cognitives compte tenu des dommages cérébraux et vasculaires potentiellement associés à la radiothérapie (Raber, 2010; Welzel, Steinvorth, & Wenz, 2005). Finalement, les personnes atteintes d'un cancer hématologique (ex., leucémie aigue, syndrome myélodysplasique, lymphome à grandes cellules, maladie de Hodgkin) composent également une population vulnérable aux altérations cognitives compte tenu de la dérégulation des cytokines fréquemment associée à ces maladies, de même que des protocoles de traitements oncologiques hautement agressifs fréquemment utilisés dans cette population (Friedman et al., 2009; Meyers et al., 2005).

La littérature scientifique suggère que le mécanisme expliquant la relation entre le cancer et le fonctionnement cognitif soit multifactoriel, impliquant, entre autres, les effets directs des agents chimiothérapeutiques sur la structure et le fonctionnement cérébral, ainsi que les conséquences indirectes des traitements oncologiques systémiques sur les fonctions immunitaires et endocriniennes (voir modèle conceptuel original; Annexe A). Certains symptômes psychophysiologiques ont également été suspectés comme potentiellement contributifs aux déficits cognitifs observés et dont se plaignent les femmes atteintes d'un cancer du sein, tels que la fatigue, la dépression et l'anxiété. Les résultats de la présente thèse révèlent que l'insomnie est également associée à la présence d'altérations cognitives, mesurées objectivement et subjectivement, chez les femmes traitées pour un cancer du sein non métastatique et devrait être ajoutée au modèle. Cette étude montre également que certaines variables sociodémographiques, telles l'âge et le niveau d'éducation, peuvent influencer la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez cette population. Finalement, nos résultats suggèrent que le mécanisme expliquant cette relation pourrait impliquer notamment la contribution de l'architecture du sommeil, de la détresse psychologique et de la fatigue. Ainsi, il apparaît que la présence d'altérations cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein résulte d'un mécanisme complexe et multifactoriel, et ne peut se résumer par l'unique contribution des traitements oncologiques systémiques.

#### Implications cliniques

En plus de sa contribution sur le plan scientifique, la présente thèse comporte d'importantes implications cliniques. D'abord, les résultats liés au premier objectif de cette étude indiquent que l'insomnie est associée à la présence d'altérations cognitives, telles que mesurées objectivement et subjectivement, chez des femmes traitées pour un cancer du sein. Ces résultats suggèrent donc qu'il serait important de traiter l'insomnie chez cette population afin d'améliorer leur fonctionnement diurne. Contrairement aux effets directs de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie sur lesquels le patient n'exerce aucun contrôle, l'effet néfaste de l'insomnie sur le fonctionnement cognitif peut potentiellement être enrayeré par le traitement des difficultés de sommeil, ce qui représente un espoir important pour les femmes aux prises avec ces difficultés. Quelques études récentes ont montré qu'un

traitement de l'insomnie primaire, qu'il soit de nature psychologique (thérapie cognitive-comportementale) ou pharmacologique (zopiclone), pouvait contribuer à l'amélioration des fonctions cognitives dans la population en général (Altena, Van Der Werf, Strijers et al., 2008; Omvik et al., 2008). L'efficacité de la thérapie cognitive-comportementale (TCC) pour le traitement de l'insomnie comorbide au cancer du sein a été appuyée empiriquement (Espie et al., 2008; J. Savard et al., 2005). Des résultats de notre équipe de recherche ont également montré une amélioration du fonctionnement cognitif mesuré subjectivement (sous-échelle cognitive du European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; Aaronson et al., 1993) suivant une TCC pour l'insomnie chez des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein (Quesnel et al., 2003), et suivant une TCC de l'insomnie minimale, par bibliothérapie, chez des personnes traitées pour des cancers variés (Casault, Savard, & Ivers, 2009). Il serait important de vérifier dans le futur si le traitement de l'insomnie chez les patients atteints de cancer permet également de réduire les altérations cognitives mesurées objectivement, et par le fait même, d'améliorer leur fonctionnement diurne plus général. Ce traitement pourrait aussi inclure des interventions ciblant les médiateurs significatifs qui ont été identifiés dans cette étude, tels que l'anxiété et la fatigue, ainsi que des composantes visant spécifiquement les altérations cognitives. À cet effet, certains résultats de recherche étayent l'efficacité d'une TCC ciblant spécifiquement le fonctionnement cognitif chez des patients atteints de cancer (incluant des composantes de psychoéducation sur la mémoire et l'attention, un entraînement à de meilleures capacités attentionnelles, de la relaxation et le développement de stratégies compensatoires; Ferguson et al., 2007; Green & Schuurs, 2010).

Les études plus récentes ayant porté sur le fonctionnement cognitif des femmes traitées pour un cancer du sein révèlent généralement que seul un petit sous-groupe de patientes serait susceptible de développer des déficits cognitifs. Compte tenu des résultats indiquant une contribution modeste des traitements oncologiques dans la détérioration des fonctions cognitives, il s'avérerait important d'étudier les caractéristiques des patientes davantage à risque de déclin cognitif, indépendamment des traitements (Vodermaier, 2009). La présente étude a permis d'identifier que les patientes souffrant de difficultés de sommeil, particulièrement celles qui sont plus âgées et plus scolarisées, pourraient être plus à risque

de détérioration cognitive, du moins sur certaines fonctions particulières (attention/vitesse de traitement de l'information, fonctionnement exécutif et indices subjectifs de fonctionnement cognitif). Par ailleurs, en identifiant certains mécanismes expliquant partiellement la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez cette population, cette étude suggère que c'est entre autres en raison des éveils nocturnes fréquents, de l'anxiété et du niveau de fatigue globale élevé que les femmes insomniaques présenteraient des difficultés cognitives. De fait, l'étude des facteurs contribuant à une augmentation du risque de présenter des altérations cognitives revêt une pertinence clinique. L'identification précoce des femmes plus vulnérables pourrait permettre d'intervenir de façon préventive dans le but de maintenir un bon fonctionnement cognitif chez ces patientes, ce qui pourrait entre autres contribuer à une amélioration de leur fonctionnement occupationnel et social et de leur qualité de vie, à un retour au travail plus précoce et à une diminution des coûts pour la société (Anderson-Hanley et al., 2003; Boykoff et al., 2009; Downie et al., 2006; Reid-Arndt et al., 2010; Von Ah et al., 2009).

Certains auteurs ont suggéré que la détérioration du fonctionnement cognitif devrait faire partie des informations à donner aux femmes quant aux effets secondaires possibles de la chimiothérapie afin de les aider à faire un choix de traitement éclairé (Phillips & Bernhard, 2003). Cependant, compte tenu de l'efficacité largement démontrée de ce traitement sur l'évolution de la maladie, il est plutôt improbable que la présence d'altérations cognitives soit un effet secondaire suffisamment important pour influencer la balance décisionnelle des patientes. D'ailleurs, une étude récente s'est intéressée à l'opinion des femmes atteintes d'un cancer du sein face au fait d'être informées préalablement d'un risque génétique élevé à présenter une détérioration cognitive suite à une chimiothérapie. Les participantes ayant été traitées par chimiothérapie ont jugé qu'une telle information avant le début de leurs traitements aurait moins influencé leur décision comparativement aux femmes n'ayant pas reçu ce type de traitement (Andrykowski, Burris, Walsh, Small, & Jacobsen, 2010). Schagen, Das et van Dam (2009) ont, quant à eux, testé l'effet d'être préalablement informé de l'occurrence possible d'altérations cognitives suivant les traitements de chimiothérapie chez un groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein. Les résultats ont montré que les participantes ayant reçu cette mise en garde se

plaignaient davantage de telles altérations après leurs traitements, comparativement à un groupe de comparaison n'ayant reçu aucune information à cet effet. Il serait néanmoins intéressant de vérifier si le fait d'accompagner cette mise en garde d'informations relatives aux facteurs associés aux altérations cognitives contribuerait à réduire ce risque. En effet, les professionnels de la santé pourraient également offrir de la psychoéducation aux patientes et à leurs familles afin de les informer des dysfonctions cognitives attendues, du lien possible entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif, et de les aider à développer des stratégies d'adaptation pour mieux composer avec ces difficultés.

### Conclusion

En somme, les résultats de cette étude auront permis d'apporter une contribution significative à l'avancement des connaissances concernant la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez les femmes traitées pour un cancer du sein. Il a d'abord été montré que les femmes souffrant de symptômes d'insomnie présentent un fonctionnement cognitif significativement plus altéré comparativement aux femmes sans insomnie, tel que mesuré objectivement par des tests neuropsychologiques standards (domaine de mémoire épisodique verbale et de fonctionnement exécutif), et subjectivement par des questionnaires auto-rapportés (EEEEA). De plus, cette relation semble être partiellement modérée par l'âge et le niveau d'éducation des patientes, les résultats indiquant que l'insomnie aurait un effet néfaste particulièrement important sur le fonctionnement des femmes plus âgées et ayant un plus haut niveau de scolarité pour certaines fonctions. Finalement, la relation entre l'insomnie et le fonctionnement cognitif chez cette population serait explicable en partie par le rôle médiateur de l'altération de l'architecture du sommeil (nombre d'éveils de plus d'une minute, tel que mesuré par la PSG), par la détresse psychologique (anxiété) et par la fatigue (globale). Les indices objectifs du sommeil contribueraient à expliquer plus particulièrement les altérations cognitives objectives, alors que les indices subjectifs de fonctionnement psychologique et psychophysiologique expliqueraient davantage la plainte subjective des patientes quant à leur fonctionnement cognitif. Ces résultats devront évidemment être répliqués dans le futur, mais ils appuient la contribution d'un facteur très peu exploré jusqu'à maintenant dans les études portant sur les problèmes cognitifs liés au cancer.

## Bibliographie générale

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute, 85*(5), 365-376.
- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer, 7*(3), 192-201.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., et al. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology, 20*(2), 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., et al. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment, 110*(1), 143-152.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Noll, W. W., Furstenberg, C. T., Guerin, S., Cole, B., et al. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology, 12*(6), 612-619.
- Allard, J., Artero, S., & Ritchie, K. (2003). Consumption of psychotropic medication in the elderly: A re-evaluation of its effect on cognitive performance. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18*, 874-878.
- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Voorn, T. A., Rombouts, S. A., Kуйjer, J. P., et al. (2008). Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep, 31*(9), 1271-1276.
- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Strijers, R. L., & Van Someren, E. J. (2008). Sleep loss affects vigilance: Effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of Sleep Research, 17*(3), 335-343.
- Alves, T. C., Rays, J., Telles, R. M., Junior, R. F., Wajngarten, M., Romano, B. W., et al. (2007). Effects of antidepressant treatment on cognitive performance in elderly subjects with heart failure and comorbid major depression: An exploratory study. *Psychosomatics, 48*(1), 22-30.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Text revision* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2010). American Psychiatric Association DSM-5 Development: Sleep Disorders. Retrieved November, 2010, from <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/SleepDisorders.aspx>
- American Sleep Disorders Association. (1997). *International classification of sleep disorders (ICSD): Diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association.
- Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., Palmer, B. W., & Parker, B. A. (2010). *Contribution of fatigue to chemobrain in women undergoing chemotherapy for breast cancer*. Paper

- presented at the Cognition and Cancer Conference: The International Cognition & Cancer Task Force.
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M. L., Riggs, R., Agocha, V. B., & Compas, B. E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society, 9*(7), 967-982.
- Andrykowski, M. A., Burris, J. L., Walsh, E., Small, B. J., & Jacobsen, P. B. (2010). Attitudes toward information about genetic risk for cognitive impairment after cancer chemotherapy: Breast cancer survivors compared with healthy controls. *Journal of Clinical Oncology, 28*(21), 3442-3447.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological psychiatry, 60*(12), 1324-1330.
- Baillargeon, J., & Bourassa, P. (1994). *Adaptation française du Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)*. Université du Québec à Trois-Rivières.
- 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*(4), 335-341.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology, 51*, 1173-1183.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., & Lang, J. M. (1999). Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *Clinical Neuropsychologist, 13*(3), 283-292.
- Bastien, C. H., Fortier-Brochu, E., Rioux, I., LeBlanc, M., Daley, M., & Morin, C. M. (2003). Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia: Relationship between objective and subjective measures. *Journal of Psychosomatic Research, 54*(1), 39-49.
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., et al. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: A sleep dose-response study. *Journal of sleep research, 12*(1), 1-12.
- Beluche, I., Carriere, I., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychological Medicine, 40*(6), 1039-1049.
- Bender, C. M., Paraska, K. K., Sereika, S. M., Ryan, C. M., & Berga, S. L. (2001). Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: A critical review. *Journal of Pain and Symptom Management, 21*(5), 407-424.
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska, K. K., et al. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-oncology, 15*(5), 422-430.
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Brufsky, A. M., Ryan, C. M., Vogel, V. G., Rastogi, P., et al. (2007). Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause, 14*(6), 995-998.

- Berry, D. T., Allen, R. S., & Schmitt, F. A. (1991). Rey-Osterrieth Complex Figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 143-153.
- Berthelon, C., Bocca, M. L., Denise, P., & Pottier, A. (2003). Do zopiclone, zolpidem and flunitrazepam have residual effects on simulated task of collision anticipation? *Journal of Psychopharmacology*, 17(3), 324-331.
- Bines, J., Oleske, D. M., & Cobleigh, M. A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 14(5), 1718-1729.
- Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., et al. (2006). Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(4), 405-410.
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale*, 23(6), 447-453.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*, 18(7), 581-588.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (2003). Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 7(4), 297-310.
- 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(2), 230-241.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 768-777.
- Boykoff, N., Moieni, M., & Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivor*, 3(4), 223-232.
- Breitbart, W., & Payne, D. K. (1998). Pain. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 450-467). New York: Oxford University Press.
- Brezden, C. B., Phillips, K.-A., Abdolell, M., Bunston, T., & Tannock, I. F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18(14), 2695-2701.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fitzgerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21, 1-16.
- Broman, J. E., Lundh, L. G., Aleman, K., & Hetta, J. (1992). Subjective and objective performance in patients with persistent insomnia. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 21, 115-126.
- Brooks, J. O., & Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(4), 199-214.
- Brosan, L., Broadent, D., Nutt, D., & Broadent, M. (1986). Performance effects of diazepam during and after prolonged administration. *Psychological Medicine*, 16, 561-571.

- Brown, E. S. (2009). Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Annals of the New-York Academy of Sciences*, 1179, 41-55.
- Brugha, T. S., & Cragg, D. (1990). The List of Threatening Experiences: The reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82, 77-81.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195-208.
- Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2006). Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*, 29(9), 1155-1173.
- Buysse, D. J., Angst, J., Gamma, A., Ajdacic, V., Eich, D., & Rossler, W. (2008). Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*, 31(4), 473-480.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (submitted). Is insomnia associated with cognitive functioning in breast cancer patients? *Psycho-Oncology*.
- 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.
- Casault, L., Savard, J., & Ivers, H. (2009). *Cognitive-behavioral therapy for insomnia comorbid with cancer: Efficacy of an early and minimal intervention*. Paper presented at the 6<sup>th</sup> annual conference of the American Psychosocial Oncology Society.
- Casault, L., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2008). *Frequency and risk factors for the use of hypnotic medications in cancer patients*. Paper presented at the 5th annual conference of the American Psychosocial Oncology Society.
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lonnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 1-27.
- Castellon, S. A., & Ganz, P. A. (2009). Neuropsychological studies in breast cancer: In search of chemobrain. *Breast Cancer Research Treatment*, 116(1), 125-127.
- Castellon, S. A., Ganz, P. A., Bower, J. E., Petersen, L., Abraham, L., & Greendale, G. A. (2004). Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 955-969.
- 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(2), 167-180.
- Cimprich, B. (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Research in Nursing and Health*, 15(3), 199-207.
- Cimprich, B. (1999). Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nursing*, 22, 185-194.
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., et al. (2009). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1-8.

- Cimprich, B., & Ronis, D. L. (2001). Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nursing Research, 50*(2), 86-94.
- Cimprich, B., So, H., Ronis, D. L., & Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-oncology, 14*(1), 70-78.
- Ciocca, D. R., & Roig, L. M. (1995). Estrogen receptors in human nontarget tissues: Biological and clinical implications. *Endocrine Reviews, 16*(1), 35-62.
- Coates, T. J., Killen, J. D., George, J., Marchini, E., Silverman, S., & Thoresen, C. (1982). Estimating sleep parameters: A multitrait-multimethod analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 50*, 345-352.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin, 112*(1), 155-159.
- Coker, L. H., Espeland, M. A., Rapp, S. R., Legault, C., Resnick, S. M., Hogan, P., et al. (2010). Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 118*(4-5), 304-310.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009a). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-oncology, 18*(2), 134-143.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009b). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology, 18*(8), 811-821.
- Correa, D. D., & Ahles, T. A. (2008). Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer Journal, 14*(6), 396-400.
- Cossa, F. M., Della Sala, S., Musicco, M., Spinnler, H., & Ubezio, M. C. (1997). Comparison of two scoring systems of the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *Journal of Clinical Epidemiology, 50*(8), 961-965.
- Coyle, K. (1998). The subjective assessment of daytime cognitive dysfunction and motivation by insomniacs. *British Journal of Health Psychology, 3*, 171-182.
- Crawford, J. R., Deary, I. J., Starr, J., & Whalley, L. J. (2001). The NART as an index of prior intellectual functioning: a retrospective validity study covering a 66-year interval. *Psychological medicine, 31*(3), 451-458.
- Crenshaw, M. C., & Edinger, J. D. (1999). Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiology and Behavior, 66*(3), 485-492.
- Curran, H. V., Collins, R., Fletcher, S., Kee, S. C., Woods, B., & Iliffe, S. (2003). Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychological medicine, 33*(7), 1223-1237.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social science & medicine, 54*, 1309-1321.
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., et al. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin.*
- Debess, J., Riis, J. O., Pedersen, L., & Ewertz, M. (2009). Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncologica, 48*(4), 532-540.

- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *NeuroImage*, *47*(3), 864-871.
- Delis, D. C., & Kaplan, E. F. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dennerstein, L., Lehert, P., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2007). Modeling women's health during the menopausal transition: A longitudinal analysis. *Menopause*, *14*(1), 53-62.
- DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2008). *Cancer: Principles and practice of oncology* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Donovan, K. A., & Jacobsen, P. B. (2007). Fatigue, depression, and insomnia: Evidence for a symptom cluster in cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, *23*(2), 127-135.
- Dorsey, C. M., & Bootzin, R. R. (1997). Subjective and psychophysiologic insomnia: An examination of sleep tendency and personality. *Biological Psychiatry*, *41*, 209-216.
- Downie, F. P., Mar Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q., & Tannock, I. F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology*, *15*(10), 921-930.
- Drake, C. L., Roehrs, T., & Roth, T. (2003). Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depression and anxiety*, *18*(4), 163-176.
- Drummond, S. P., Meloy, M. J., Yanagi, M. A., Orff, H. J., & Brown, G. G. (2005). Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. *Psychiatry Research*, *140*(3), 211-223.
- Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, *25*(1), 117-129.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, *365*(9472), 1687-1717.
- Eberling, J. L., Wu, C., Tong-Turnbeaugh, R., & Jagust, W. J. (2004). Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *NeuroImage*, *21*(1), 364-371.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, J. R., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (1997a). Sleep in the laboratory and sleep at home: Comparisons of older insomniacs and normal sleepers. *Sleep*, *20*(11), 1919-1926.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Sullivan, R. J., Jr., Marsh, G. R., Dailey, D. S., Hope, T. V., et al. (1997b). Do our methods lead to insomniacs' madness?: Daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*, *20*(12), 1127-1134.
- Edinger, J. D., Glenn, D. M., Bastian, L. A., & Marsh, G. R. (2000). Slow-wave sleep and waking cognitive performance II: Findings among middle-aged adults with and without insomnia complaints. *Physiological Behavior*, *70*(1-2), 127-134.
- Edinger, J. D., Glenn, D. M., Bastian, L. A., Marsh, G. R., Dailey, D., Hope, T. V., et al. (2003). Daytime testing after laboratory or home-based polysomnography: Comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Journal of Sleep Research*, *12*(1), 43-52.

- Edinger, J. D., Means, M. K., Carney, C. E., & Krystal, A. D. (2008). Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep, 31*(5), 599-607.
- Erlanger, D. M., Kutner, K. C., & Jacobs, A. R. (1999). Hormones and cognition: current concepts and issues in neuropsychology. *Neuropsychology Review, 9*(4), 175-207.
- Espie, C. A., Fleming, L., Cassidy, J., Samuel, L., Taylor, L. M., White, C. A., et al. (2008). Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology, 26*(28), 4651-4658.
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition, 59*(1), 60-70.
- Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., et al. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of clinical oncology, 23*(31), 8025-8032.
- Fenlon, D. R., Corner, J. L., & Haviland, J. (2009). Menopausal hot flushes after breast cancer. *European Journal of Cancer Care, 18*(2), 140-148.
- Ferguson, R. J., Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., et al. (2007). Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology, 16*(8), 772-777.
- Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E. O., Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D., et al. (2010). Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: A general population study. *Sleep, 33*(4), 459-465.
- Ferri, R., Drago, V., Arico, D., Bruni, O., Remington, R. W., Stamatakis, K., et al. (2010). The effects of experimental sleep fragmentation on cognitive processing. *Sleep Medicine, 11*(4), 378-385.
- 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*(2), 143-154.
- Fillion, L., Kohn, P., Gagnon, P., Van Wijk, M., & Cunningham, A. (2001). The Inventory of Recent Life Experiences for Cancer patients (IRLE-C): A decontaminated measure of cancer-based hassles. *Psychology and Health, 16*(4), 443-459.
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2006). Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Medicine Reviews, 10*(6), 419-429.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189-198.
- Ford, D. E., & Kamerow, D. B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *Journal of the American Medical Association, 262*(11), 1479-1484.
- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (in press). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*.

- Fortner, B. V., Stepanski, E. J., Wang, S. C., Kasprovicz, S., & Durrence, H. H. (2002). Sleep and quality of life in breast cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 24*(5), 471-480.
- Foy, A., O'Connell, D., Henry, D., Kelly, J., Cocking, S., & Halliday, J. (1995). Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 50*(2), M99-106.
- Frankel, B. L., Coursey, R. D., Buchbinder, R., & Snyder, F. (1976). Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. *Archives of General Psychiatry, 33*(5), 615-623.
- Freedman, R. R., Benton, M. D., Genik, R. J., 2nd, & Graydon, F. X. (2006). Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertility and Sterility, 85*(3), 674-678.
- Friedman, M. A., Fernandez, M., Wefel, J. S., Myszka, K. A., Champlin, R. E., & Meyers, C. A. (2009). Course of cognitive decline in hematopoietic stem cell transplantation: A within-subjects design. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(7), 689-698.
- Fulda, S., & Schulz, H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews, 5*(6), 423-445.
- 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., Desmond, K. A., Leedham, B., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute, 94*(1), 39-49.
- Gellis, L. A., Lichstein, K. L., Scarinci, I. C., Durrence, H. H., Taylor, D. J., Bush, A. J., et al. (2005). Socioeconomic status and insomnia. *Journal of Abnormal Psychology, 114*(1), 111-118.
- Golombok, S., Moodley, P., & Lader, M. (1988). Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychological Medicine, 18*, 365-374.
- Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., Trudeau, M., & Hood, N. (1999). Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology, 17*, 2365-2370.
- Gray, S. L., Penninx, B. W. J. H., Blough, D. K., Artz, M. B., Guralnik, J. M., Wallace, R. B., et al. (2003). Benzodiazepine use and physical performance in community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society, 51*, 1563-1570.
- Green, H. J., & Schuurs, A. (2010). *Effects of a cognitive behavioural group intervention on neurocognitive functioning in people treated for cancer*. Paper presented at the World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies.
- Greendale, G. A., Huang, M. H., Wight, R. G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N. E., et al. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology, 72*(21), 1850-1857.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills, 44*(2), 367-373.
- Haghighat, S., Akbari, M. E., Holakouei, K., Rahimi, A., & Montazeri, A. (2003). Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer, 11*(8), 533-538.

- Haimov, I., Hanuka, E., & Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behavioral Sleep Medicine*, 6(1), 32-54.
- 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.
- Hart, R. P., Morin, C. M., & Best, A. M. (1995). Neuropsychological performance in elderly insomnia patients. *Aging and Cognition*, 2(4), 268-278.
- Hauri, P. J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica*, 97(2), 113-117.
- Hede, K. (2008). Chemobrain is real but may need new name. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(3), 162-163, 169.
- Hemmeter, U., Muller, M., Bischof, R., Annen, B., & Holsboer-Trachsler, E. (2000). Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology*, 147(4), 384-396.
- Hermelink, K., Henschel, V., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P., & Munzel, K. (2008). Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: Results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer*, 113(9), 2431-2439.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., et al. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*, 109(9), 1905-1913.
- Hess, L. M., & Insel, K. C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncology Nursing Forum*, 34(5), 981-994.
- Holmberg, L., & Anderson, H. (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet*, 363(9407), 453-455.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Hurria, A., Goldfarb, S., Rosen, C., Holland, J., Zuckerman, E., Lachs, M. S., et al. (2006). Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98(3), 343-348.
- Hurria, A., Somlo, G., & Ahles, T. (2007). Renaming "chemobrain". *Cancer Investigation*, 25(6), 373-377.
- Hurricane Voices Breast Cancer Foundation. (2007). Cognitive changes related to cancer treatment.
- Inagaki, M., Yoshikawa, E., Matsuoka, Y., Sugawara, Y., Nakano, T., Akechi, T., et al. (2007). Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 109(1), 146-156.
- Institut national du cancer du Canada. (2010). *Statistiques canadiennes sur le cancer, 2010*. Toronto: Institut national du cancer du Canada.
- Irvine, D. M., Vincent, L., Graydon, J. E., & Bubela, N. (1998). Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nursing*, 21(2), 127-135.
- Jacobsen, P. B., Garland, L. L., Booth-Jones, M., Donovan, K. A., Thors, C. L., Winters, E., et al. (2004). Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive

- functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 28(1), 7-18.
- Janowsky, J. S. (2002). The role of ovarian hormones in preserving cognition in aging. *Curr Psychiatry Rep*, 4(6), 467-473.
- Jansen, C. E., Dodd, M. J., Miaskowski, C. A., Dowling, G. A., & Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-oncology*, 17(12), 1189-1195.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., & Kramer, J. (2005a). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, 104(10), 2222-2233.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., & Kramer, J. (2005b). Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. *Oncology Nursing Forum*, 32(6), 1151-1163.
- Jansson-Frojmark, M., & Linton, S. J. (2008). The role of sleep-related beliefs to improvement in early cognitive behavioral therapy for insomnia. *Cognitive Behaviour Therapy*, 37(1), 5-13.
- Jenkins, V., Ambroisine, L. M., Atkins, L., Cuzick, J., Howell, A., & Fallowfield, L. J. (2008). Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol*, 9(10), 953-961.
- Jenkins, V., Atkins, L., & Fallowfield, L. (2007). Does endocrine therapy for the treatment and prevention of breast cancer affect memory and cognition? *European Journal of Cancer*, 43(9), 1342-1347.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., et al. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British journal of cancer*, 94(6), 828-834.
- Jenkins, V., Shilling, V., Fallowfield, L., Howell, A., & Hutton, S. (2004). Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, 13(1), 61-66.
- Kahol, K., Leyba, M. J., Deka, M., Deka, V., Mayes, S., Smith, M., et al. (2008). Effect of fatigue on psychomotor and cognitive skills. *American Journal of Surgery*, 195(2), 195-204.
- Kaplan, S. (1995). The restorative benefits of nature: Toward an integrative framework. *Journal of Environmental Psychology*, 15, 169-182.
- Kapsimalis, F., Basta, M., Varouchakis, G., Gourgoulialis, K., Vgontzas, A., & Kryger, M. (2008). Cytokines and pathological sleep. *Sleep Medicine*, 9(6), 603-614.
- Kaye, J., Kaye, K., & Madow, L. (1983). Sleep patterns in patients with cancer and patients with cardiac disease. *Journal of Psychology*, 114, 107-113.
- Kayl, A. E., Wefel, J. S., & Meyers, C. A. (2006). Chemotherapy and cognition: effects, potential mechanisms, and management. *American Journal of Therapeutics*, 13(4), 362-369.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., & Yoon, J. S. (2009). Insomnia, depression, and physical disorders in late life: A 2-year longitudinal community study in Koreans. *Sleep*, 32(9), 1221-1228.

- Koopman, C., Nouriani, B., Erickson, V., Anupindi, R., Butler, L. D., Bachmann, M. H., et al. (2002). Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer. *Breast Journal*, 8(6), 362-370.
- Koslowsky, M., & Babkoff, H. (1992). Meta-analysis of the relationship between total sleep deprivation and performance. *Chronobiology International*, 9(2), 132-136.
- Krabbe, K. S., Pedersen, M., & Bruunsgaard, H. (2004). Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*, 39(5), 687-699.
- 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(7), 979-990.
- Kreukels, B. P., Schagen, S. B., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W., Hamburger, H. L., Muller, M. J., et al. (2006). Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: An electrophysiologic study. *Clinical Breast Cancer*, 7(1), 67-78.
- Kreukels, B. P., van Dam, F. S., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W., & Schagen, S. B. (2008). Persistent neurocognitive problems after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 8(1), 80-87.
- Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 436-446.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, 65(3), 185-236.
- Kurita, G. P., Lundorff, L., Pimenta, C. A., & Sjogren, P. (2009). The cognitive effects of opioids in cancer: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 17(1), 11-21.
- Lai, J. S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J. J., Beaumont, J. L., Vardy, J., et al. (2009). Evaluating the dimensionality of perceived cognitive function. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(6), 982-995.
- LeBlanc, M., Merette, C., Savard, J., Ivers, H., Baillargeon, L., & Morin, C. M. (2009). Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, 32(8), 1027-1037.
- Lee, S., Kil, W. J., Chun, M., Jung, Y. S., Kang, S. Y., Kang, S. H., et al. (2009). Chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Menopause*, 16(1), 98-103.
- Legault, C., Maki, P. M., Resnick, S. M., Coker, L., Hogan, P., Bevers, T. B., et al. (2009). Effects of tamoxifen and raloxifene on memory and other cognitive abilities: Cognition in the study of tamoxifen and raloxifene. *Journal of Clinical Oncology*, 27(31), 5144-5152.
- Léger, D., Guilleminault, C., Bader, G., Levy, E., & Paillard, M. (2002). Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 25(6), 625-629.
- Léger, D., Scheuermaier, K., Philip, P., Paillard, M., & Guilleminault, C. (2001). SF-36: Evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosomatic Medicine*, 63, 49-55.
- Lehto, R. H., & Cimprich, B. (1999). Anxiety and directed attention in women awaiting breast cancer surgery. *Oncology Nursing Forum*, 26(4), 767-772.

- Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep, 20*(10), 865-870.
- Leufkens, T. R., Lund, J. S., & Vermeeren, A. (2009). Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *Journal of Sleep Research, 18*(4), 387-396.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Li, J., Nilsson, L. G., & Wu, Z. (2004). Effects of age and anxiety on episodic memory: Selectivity and variability. *Scandinavian Journal of Psychology, 45*(2), 123-129.
- Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Bayen, U. J., & Riedel, B. W. (2001). Primary versus secondary insomnia in older adults: subjective sleep and daytime functioning. *Psychology and aging, 16*(2), 264-271.
- Lucki, I., Rickels, K., & Geller, A. M. (1986). Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology, 88*(4), 426-433.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., et al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology, 30*(3), 225-242.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews, 24*, 1-27.
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers. *Encephale, 31*(1 Pt 1), 31-43.
- MacKinnon, D. P., Fairchild, A. J., & Fritz, M. S. (2007). Mediation analysis. *Annu Rev Psychol, 58*, 593-614.
- MacKinnon, D. P., Lockwood, C. M., Hoffman, J. M., West, S. G., & Sheets, V. (2002). A comparison of methods to test mediation and other intervening variable effects. *Psychological Methods, 7*(1), 83-104.
- Malone, M., Harris, A. L., & Luscombe, D. K. (1994). Assessment of the impact of cancer on work, recreation, home, management and sleep using a general health status measure. *Journal of the Royal Society of Medicine, 87*, 386-389.
- Marín, A. P., Sanchez, A. R., Arranz, E. E., Aunon, P. Z., & Baron, M. G. (2009). Adjuvant chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment. *Southern Medical Journal, 102*(9), 929-934.
- Massin-Krauss, M., Bacon, E., & Danion, J.-M. (2002). Effects of the benzodiazepine lorazepam on monitoring and control processes in semantic memory. *Consciousness and Cognition, 11*, 123-137.
- McAndrews, M. P., Kayumov, L., Phillipson, R., & Shapiro, C. M. (2000). Self-report of memory and affective dysfunction in association with medication use in a sample of individuals with chronic sleep disturbance. *Human Psychopharmacology, 15*, 583-587.
- McCaffrey, R. J., Ortega, A., Orsillo, S. M., Nelles, W. B., & Haase, R. F. (1992). Practice effects in repeated neuropsychological assessments. *Clinical Neuropsychologist, 6*(1), 32-42.

- McCrae, C. S., & Lichstein, K. L. (2001). Secondary insomnia: Diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Medicine Reviews*, 5(1), 47-61.
- McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-216.
- Mehlsen, M., Pedersen, A. D., Jensen, A. B., & Zachariae, R. (2009). No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-oncology*, 18(3), 248-257.
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., et al. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns*, 66(1), 108-118.
- Mellinger, G. D., Balter, M. B., & Uhlenhuth, E. H. (1985). Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates. *Archives of General Psychiatry*, 42, 225-232.
- Mendelson, W. B., Garnett, D., Gillin, J. C., & Weingartner, H. (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Research*, 12(3), 235-250.
- Mercadante, S., Girelli, D., & Casuccio, A. (2004). Sleep disorders in advanced cancer patients: Prevalence and factors associated. *Supportive Care in Cancer*, 12(5), 355-359.
- Meyers, C. A., Albitar, M., & Estey, E. (2005). Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 104(4), 788-793.
- Mintzer, M. Z., Griffiths, R. R., Contoreggi, C., Kimes, A. S., London, E. D., & Ernst, M. (2001). Effects of triazolam on brain activity during episodic memory encoding: A PET study. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 744-756.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., & D'Elia, L. F. (1999). Handbook of normative data for neuropsychological assessment. New York, NY, US: Oxford University Press, 531.
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., et al. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106), 857-861.
- Mondie, C. M., Vandergrift, K. A., Wilson, C. L., Gulinello, M. E., & Weber, E. T. (2010). The chemotherapy agent, thioTEPA, yields long-term impairment of hippocampal cell proliferation and memory deficits but not depression-related behaviors in mice. *Behavioural Brain Research*, 209(1), 66-72.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: The Guilford Press.
- Morin, C. M. (2000). The nature of insomnia and the need to refine our diagnostic criteria. *Psychosomatic Medicine*, 62(4), 483-485.
- Morin, C. M., Belanger, L., LeBlanc, M., Ivers, H., Savard, J., Espie, C. A., et al. (2009). The natural history of insomnia: A population-based 3-year longitudinal study. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 447-453.
- 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(2), 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.
- Mueller, J. H. (1979). Anxiety and encoding processes in memory. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 5(3), 288-294.
- Mulrooney, T. (2008). Cognitive impairment after breast cancer treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(4), 678-680.
- Myers, J. S. (2010). The possible role of cytokines in chemotherapy-induced cognitive deficits. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 678, 119-123.
- Myers, J. S., Pierce, J., & Pazdernik, T. (2008). Neurotoxicology of chemotherapy in relation to cytokine release, the blood-brain barrier, and cognitive impairment. *Oncology Nursing Forum*, 35(6), 916-920.
- Nakajima, T., Takazawa, S., Hayashida, S., Nakagome, K., Sasaki, T., & Kanno, O. (2000). Effects of zolpidem and zopiclone on cognitive and attentional function in young healthy volunteers: an event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54(1), 37-40.
- National Institutes of Health. (2005). National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, 28(9), 1049-1057.
- Naus, M. J., Ishler, M. D., Parrott, C. E., & Kovacs, S. A. (2009). Cancer survivor adaptation model: conceptualizing cancer as a chronic illness. *Journal of Clinical Psychology*, 65(12), 1350-1359.
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14(2), 234-244.
- Norbury, R., Craig, M., Cutter, W. J., Whitehead, M., & Murphy, D. G. (2004). Oestrogen: brain ageing, cognition and neuropsychiatric disorder. *Journal of the British Menopause Society*, 10(3), 118-122.
- Oei, N. Y., Everaerd, W. T., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: An association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, 9(3), 133-141.
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 97-111.
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Guilleminault, C. (1997). How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep*, 20, 715-723.
- Ohayon, M. M., & Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 9-15.
- Ohayon, M. M., & Vecchierini, M. F. (2005). Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep*, 28(8), 981-989.
- Ohayon, M. M., & Zulley, J. (2001). Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep*, 24(7), 780-787.
- Omvik, S., Sivertsen, B., Pallesen, S., Bjorvatn, B., Havik, O. E., & Nordhus, I. H. (2008). Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: Treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone. *Behaviour Research Therapy*, 46(5), 623-641.

- Orff, H. J., Drummond, S. P., Nowakowski, S., & Perils, M. L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep, 30*(9), 1205-1211.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie, 30*, 205-353.
- Ouimet, L. A., Stewart, A., Collins, B., Schindler, D., & Bielajew, C. (2009). Measuring neuropsychological change following breast cancer treatment: An analysis of statistical models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 31*(1), 73-89.
- Paganini-Hill, A., & Clark, L. J. (2000). Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment, 64*, 165-176.
- Parrino, L., Ferrillo, F., Smerieri, A., Spaggiari, M. C., Palomba, V., Rossi, M., et al. (2004). Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain research bulletin, 63*(5), 377-383.
- 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*(30), 135-142.
- Pat McAndrews, M., Weiss, R. T., Sandor, P., Taylor, A., Carlen, P. L., & Shapiro, C. M. (2003). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Human Psychopharmacology, 18*(1), 51-57.
- Perez-Fidalgo, J. A., Rosello, S., Garcia-Garre, E., Jorda, E., Martin-Martorell, P., Bermejo, B., et al. (2009). Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: The impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Research and Treatment, 120*(1), 245-251.
- Phillips, K. A., & Bernhard, J. (2003). Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: Current knowledge and research directions. *Journal of the National Cancer Institute, 95*(3), 190-197.
- Pike, C. J., Carroll, J. C., Rosario, E. R., & Barron, A. M. (2009). Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology, 30*(2), 239-258.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer, 42*(7), 846-863.
- 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*(1), 113-123.
- Quesnel, C., Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2003). Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women treated for nonmetastatic breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*(1), 189-200.
- Raber, J. (2010). Unintended effects of cranial irradiation on cognitive function. *Toxicologic Pathology, 38*(1), 198-202.
- Randazzo, A. C., Schweitzer, P. K., Stone, K. L., Compton, J. D., & Walsh, J. K. (2000). Impaired cognitive function in insomniacs vs normals. *Sleep, 23*(supp 2), 4.
- Ratcliff, R., & Van Dongen, H. P. (2009). Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychonomic Bulletin and Review, 16*(4), 742-751.

- 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.
- Redeker, N. S., Lev, E. L., & Ruggiero, J. (2000). Insomnia, fatigue, anxiety, depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice, 14*(4), 275-290.
- Reid-Arndt, S. A. (2006). The potential for neuropsychology to inform functional outcomes research with breast cancer survivors. *NeuroRehabilitation, 21*(1), 51-64.
- Reid-Arndt, S. A., Hsieh, C., & Perry, M. C. (2010). Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-oncology*.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills, 8*, 271-276.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rickels, K., Lucki, I., Schweizer, E., Garcia-Espana, F., & Case, W. G. (1999). Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during and after benzodiazepine discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 19*(2), 107-113.
- Riedel, B. W., & Lichstein, K. L. (2000). Insomnia and daytime functioning. *Sleep Medicine Reviews, 4*(3), 277-298.
- Rodenbeck, A., & Hajak, G. (2001). Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Revue neurologique, 157*(11 Pt 2), 5S57-5S61.
- Rodenbeck, A., Huether, G., Rütger, E., & Hajak, G. (2002). Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neuroscience Letters, 324*, 159-163.
- Roehrs, T., & Roth, T. (2004). 'Hypnotic' prescription patterns in a large managed-care population. *Sleep Medicine, 5*, 463-466.
- Rosa, R. R., & Bonnet, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine, 62*(4), 474-482.
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., et al. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist, 12 Suppl 1*, 35-42.
- Rosekind, M. R., Gregory, K. B., Mallis, M. M., Brandt, S. L., Seal, B., & Lerner, D. (2010). The cost of poor sleep: Workplace productivity loss and associated costs. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 52*(1), 91-98.
- Rotenberg, V. S., Indursky, P., Kayumov, L., Sirota, P., & Melamed, Y. (2000). The relationship between subjective sleep estimation and objective sleep variables in depressed patients. *International Journal of Psychophysiology, 37*(3), 291-297.
- Roth, T., & Ancoli-Israel, S. (1999). Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep, 22*(suppl 2), S354-S358.
- Ruff, R. M., Niemann, H., Allen, C. C., Farrow, C. E., & Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 selective attention test: A neuropsychological application. *Perceptual and Motor Skills, 75*, 1311-1319.

- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507-514.
- SAS Institute. (2004). *Sas/stat 9.1 user's guide* (Vol. 1 to 7). Cary, NC: SAS Institute.
- Satoh, H., Tanaka, K., Ohara, G., Ishikawa, H., Ohtsuka, M., & Hizawa, N. (2007). Cognitive impairment assessment in elderly lung cancer patients. *Lung Cancer*, 58(3), 429-430.
- 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(3), 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). 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(25), 6083-6095.
- Savard, J., Villa, J., Caplette-Gingras, A., Ivers, H., & Morin, C. M. (2010). *Epidemiology of insomnia comorbid with cancer: Results of an 18-month longitudinal study*. Paper presented at the 12th World Congress of Psycho-Oncology, Québec, Québec, Canada.
- 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(31), 5233-5239.
- Savard, M. H., Savard, J., Caplette-Gingras, A., Ivers, H., & Bastien, C. (submitted). Characteristics of hot flashes and their association with polysomnographic and spectral measures of sleep among breast cancer patients. *Sleep*.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-Oncology*, 14(6), 429-441.
- Savard, M. H., Savard, J., Trudel-Fitzgerald, C., Ivers, H., & Quesnel, C. (in press). Changes in hot flashes are associated with concurrent changes in insomnia symptoms among breast cancer patients. *Menopause*.
- Saxvig, I. W., Lundervold, A. J., Gronli, J., Ursin, R., Bjorvatn, B., & Portas, C. M. (2008). The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans. *Psychophysiology*, 45(2), 309-317.
- Schagen, S. B., Das, E., & van Dam, F. S. (2009). The influence of priming and pre-existing knowledge of chemotherapy-associated cognitive complaints on the reporting of such complaints in breast cancer patients. *Psycho-Oncology*, 18(6), 674-678.
- Schagen, S. B., Hamburger, H. L., Muller, M. J., Boogerd, W., & van Dam, F. S. (2001). Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *Journal of Neuro-Oncology*, 51(2), 159-165.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: A prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(23), 1742-1745.

- Schagen, S. B., van Dam, F. S., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., & Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85(3), 640-650.
- Schilder, C. M., Eggen, P. C., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Gundy, C. M., et al. (2009). Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: Cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncologica*, 48(1), 76-85.
- Schmutte, T., Harris, S., Levin, R., Zweig, R., Katz, M., & Lipton, R. (2007). The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults: Results from the Bronx aging study. *Behavioral Sleep Medicine*, 5(1), 39-56.
- Schneider-Helmert, D. (1987). Twenty-four-hour sleep-wake function and personality patterns in chronic insomniacs and healthy controls. *Sleep*, 10(5), 452-462.
- Schneider, C., Fulda, S., & Schulz, H. (2004). Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *Journal of Sleep Research*, 13(4), 373-383.
- Seigers, R., Schagen, S. B., Coppens, C. M., van der Most, P. J., van Dam, F. S., Koolhaas, J. M., et al. (2009). Methotrexate decreases hippocampal cell proliferation and induces memory deficits in rats. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 279-284.
- Seruga, B., Zhang, H., Bernstein, L. J., & Tannock, I. F. (2008). Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 887-899.
- Shah, R. C., Wilson, R. S., Tang, Y., Dong, X., Murray, A., & Bennett, D. A. (2009). Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiology*, 32(1), 40-46.
- Shapiro, C. L., & Recht, A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344, 1997-2008.
- Shekleton, J. A., Rogers, N. L., & Rajaratnam, S. M. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 47-60.
- Sherwin, B. B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine Reviews*, 24(2), 133-151.
- Sherwin, B. B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience*, 138(3), 1021-1026.
- Sherwin, B. B., & Henry, J. F. (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(1), 88-113.
- Shilling, V., & Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 11(1), 6-15.
- Shilling, V., Jenkins, V., Fallowfield, L., & Howell, T. (2003). The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 86, 405-412.

- Shilling, V., Jenkins, V., & Trapala, I. S. (2006). The (mis)classification of chemo-fog--methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *95*(2), 125-129.
- Silverman, D. H., Dy, C. J., Castellon, S. A., Lai, J., Pio, B. S., Abraham, L., et al. (2007). Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *103*(3), 303-311.
- 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*(5), 315-325.
- Société canadienne du cancer. (2010). *Statistiques canadiennes sur le cancer*. Toronto: Société canadienne du cancer.
- Spinweber, C. L., Johnson, L. C., & Chin, L. A. (1985). Disqualified and qualified poor sleepers: Subjective and objective variables. *Health Psychology*, *4*(6), 569-578.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. W. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD. *Journal of the American Medical Association*, *282*(18), 1737-1744.
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., & Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clinical Neuropsychologist*, *20*(1), 76-89.
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S., & Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: A prospective study. *Psycho-Oncology*, *17*(2), 122-130.
- Stickgold, R., Scott, L., Rittenhouse, C., & Hobson, J. A. (1999). Sleep-induced changes in associative memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(2), 182-193.
- Stip, E., Furlan, M., Lussier, I., Bourgouin, P., & Elie, R. (1999). Double-blind, placebo-controlled study comparing effects of zopiclone and temazepam on cognitive functioning in insomniacs. *Human Psychopharmacology*, *14*, 253-261.
- Stone, J., Morin, C. M., Hart, R. P., Remsberg, S., & Mercer, J. (1994). Neuropsychological functioning in older insomniacs with or without obstructive sleep apnea. *Psychology and Aging*, *9*(2), 231-236.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3rd. ed). *New York, NY, US: Oxford University Press*.
- Sugerman, J. L., Stern, J. A., & Walsh, J. K. (1985). Daytime alertness in subjective and objective insomnia: Some preliminary findings. *Biological Psychiatry*, *20*, 741-750.
- Sutton, D. A., Moldofsky, H., & Badley, E. M. (2001). Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep*, *24*(6), 665-670.
- Szelenberger, W., & Niemcewicz, S. (2000). Severity of insomnia correlates with cognitive impairment. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *60*(3), 373.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2006). *Using multivariate statistics* (5th ed.). New-York: Allyn & Bacon.
- Tan, X., Uchida, S., Matsuura, M., Nishihara, K., & Kojima, T. (2003). Long-, intermediate- and short-acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *57*(1), 97-104.

- Tannock, I. F., Ahles, T. A., Ganz, P. A., & Van Dam, F. S. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a workshop. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11), 2233-2239.
- Tata, P. R., Rollings, J., Collins, M., Pickering, A., & Jacobson, R. R. (1994). Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychological medicine*, 24(1), 203-213.
- Taylor, D. J., Mallory, L. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 30(2), 213-218.
- Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F. P., Yi, Q. L., Hu, H., Chemerynsky, I., et al. (2003). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4175-4183.
- Theobald, D. E. (2004). Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, 6 Suppl 1D, S15-21.
- Tombaugh, T. N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 53-76.
- Tucker-Drob, E. M., Johnson, K. E., & Jones, R. N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental Psychology*, 45(2), 431-446.
- TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 41-48.
- Ustinov, Y., Lichstein, K. L., Wal, G. S., Taylor, D. J., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2010). Association between report of insomnia and daytime functioning. *Sleep Medicine*, 11(1), 65-68.
- van Dam, F. S. A. M., Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., van den Wall, E., Fortuyn, M. E. D., et al. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(3), 210-218.
- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117-126.
- Vandenbossche, S., Fery, P., & Razavi, D. (2009). Cognitive impairments and breast cancer: A critical review of the literature. *Bull Cancer*, 96(2), 239-248.
- Vardy, J., & Tannock, I. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 63(3), 183-202.
- Vardy, J., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F., & Schagen, S. B. (2008). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19(4), 623-629.
- Varkevisser, M., & Kerkhof, G. A. (2005). Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *Journal of Sleep Research*, 14(1), 49-59.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H. P., Van Amsterdam, J. G., & Kerkhof, G. A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning: An ambulatory assessment. *Behavioral Sleep Medicine*, 5(4), 279-296.

- Vearncombe, K. J., & Pachana, N. A. (2009). Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause*, *16*(1), 188-198.
- Vearncombe, K. J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N. A., Andrew, B., & Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of International Neuropsychological Society*, 1-12.
- Verster, J. C., Volkerts, E. R., Schreuder, A. H. C. M. L., Eijken, E. J. E., van Heuckelum, J. H. G., Veldhuijzen, D. S., et al. (2002). Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*(6), 576-583.
- Vgontzas, A. N., & Chrousos, G. P. (2002). Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: Multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *31*(1), 15-36.
- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C. H., & Morin, C. M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journal of Gerontology*, *55b*(1), 54-62.
- Vodermaier, A. (2009). Breast cancer treatment and cognitive function: The current state of evidence, underlying mechanisms and potential treatments. *Women's Health*, *5*(5), 503-516.
- Von Ah, D., Russell, K. M., Storniolo, A. M., & Carpenter, J. S. (2009). Cognitive Dysfunction and Its Relationship to Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum*, *36*(3), 326-336.
- Wagner, L. I., Sweet, J. J., Butt, Z., Beaumont, J., Havlin, K. A., Sabatino, T., et al. (2006). *Trajectory of cognitive impairment during breast cancer treatment: A prospective analysis*. Paper presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Atlanta, GA.
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & Memory*, *8*(2), 112-119.
- Wallace, J. C., Kass, S. J., & Stanny, C. J. (2002). The cognitive failures questionnaire revisited: dimensions and correlates. *Journal of General Psychology*, *129*(3), 238-256.
- Walshe, J. M., Denduluri, N., & Swain, S. M. (2006). Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(36), 5769-5779.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale III*. San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N., & Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, *100*(11), 2292-2299.

- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer, 116*(14), 3348-3356.
- Weis, J., Poppelreuter, M., & Bartsch, H. H. (2009). Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'Subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psycho-oncology, 18*(7), 775-782.
- Welzel, G., Steinvorth, S., & Wenz, F. (2005). Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults. *Strahlentherapie und Onkologie, 181*(3), 141-156.
- Wieneke, M. H., & Dienst, E. R. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-oncology, 4*, 61-66.
- Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., et al. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry, 147*(10), 1297-1303.
- Xiang, Y. T., Ma, X., Cai, Z. J., Li, S. R., Xiang, Y. Q., Guo, H. L., et al. (2008). The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: A general population-based survey. *Sleep, 31*(12), 1655-1662.
- Yaffe, K., Sawaya, G., Lieberburg, I., & Grady, D. (1998). Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *Journal of the American Medical Association, 279*(9), 688-695.
- Yamada, T. H., Denburg, N. L., Beglinger, L. J., & Schultz, S. K. (2010). Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: Cognitive features ten or more years after chemotherapy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 22*(1), 48-54.
- Yang, M., Kim, J. S., Song, M. S., Kim, S. H., Kang, S. S., Bae, C. S., et al. (2010). Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits. *Neurobiology of Learning and Memory, 93*(4), 487-494.
- Yaouhi, K., Bertran, F., Clochon, P., Mezenge, F., Denise, P., Foret, J., et al. (2009). A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research, 18*(1), 36-48.
- 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*(6), 667-672.
- Zammit, G. (2009). Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Safety, 32*(9), 735-748.
- Zammit, G., Weiner, J., Damato, N., Sillup, G. P., & McMillan, C. A. (1999). Quality of life in people with insomnia. *Sleep, 22 Suppl 2*, S379-385.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361-370.

## **ANNEXES**

## **Annexe A**

### Modèles conceptuels

- Modèle conceptuel des changements du fonctionnement cognitif associés à la chimiothérapie (version originale)
- Modèle conceptuel des changements du fonctionnement cognitif associés à la chimiothérapie (version modifiée)

**Modèle conceptuel des changements du fonctionnement cognitif associés à la chimiothérapie (version originale)**  
Note. Traduction libre de « *Conceptual Model of Chemotherapy-Related Changes in Cognitive Function* », tiré de (Hess & Insel, 2007).

Modèle conceptuel des changements du fonctionnement cognitif associés à la chimiothérapie (version modifiée)

Note. Traduit et adapté du modèle de Hess et al. (2007). En souligné, les facteurs ajoutés ou corroborés par l'auteur de la présente thèse, basé sur les résultats obtenus dans cette dernière. En *italique*, facteurs investigués par l'auteur mais n'ayant pas reçu d'appui significatif dans la présente thèse.

## **Annexe B**

### Formulaires de consentement

- Formulaire de consentement pour l'étude longitudinale
- Formulaire de consentement bref (autorisation de rappel lors du recrutement en radio-oncologie)
- Lettre de présentation accompagnant l'envoi postal
- Feuillet d'information principal (envoi postal)
- Formulaires de consentement (deux copies, 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 remettrons 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.



## Feuillet d'informations 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, chercheure 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

## Feuille d'informations

**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.

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**

<b>2 semaines avant</b>	<b>Entrevue téléphonique</b> 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)
<b>Jour 1</b>	<b>Visite de la coordonnatrice de l'étude (matin)</b> 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)
<b>Nuit 1</b>	<b>Visite du technologue en électrophysiologie (soir)</b> Polysomnographie Électroconductance de la peau
<b>Jour 2</b>	<b>Évaluation au Centre de recherche (matin)</b> 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 aideront 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.

**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.





## **Annexe C**

### Entrevues d'évaluation

- Entrevue diagnostique de l'insomnie
- Évaluation primaire des troubles mentaux (PRIME-MD)
- Questionnaire de dépistage
- Échelle de statut mental de Folstein



# : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## 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
- ❖ **SINÉCESSAIRE, 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)

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 plus de 30 minutes pour vous endormir?	_____ fois/semaine
5. Combien de fois par semaine étiez-vous éveillée plus de 30 minutes pendant la nuit?	_____ fois/semaine
6. Combien de fois par semaine étiez-vous réveillée 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 plus de 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 plus de 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 leviez-vous?	h _____ min

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 <b>non liés</b> au cancer: _____
<input type="checkbox"/> Température de la pièce	<input type="checkbox"/> Bouffées de chaleur <b>non liées</b> au cancer
<input type="checkbox"/> Animal	<input type="checkbox"/> Stress/anxiété <b>non liés</b> 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"/> Roufflements 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 <b>non liée</b> 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. Receviez-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

30. Depuis combien de temps avez-vous des difficultés de sommeil? \_\_\_\_\_ mois

31. Croyez-vous que le cancer a causé, aggravé ou maintenu ces difficultés?

- Causé  Aggravé/Maintenu  Non PASSEZ À LA QUESTION 33

32. A) Quels sont les facteurs ayant contribué au développement, à l'aggravation ou au maintien de vos difficultés?
- Douleur/symptômes liés au cancer: \_\_\_\_\_
- Effets secondaires des traitements: \_\_\_\_\_
- Effets secondaires de la médication: \_\_\_\_\_
- Inquiétudes/stress liés au cancer (ex: diagnostic, traitements): \_\_\_\_\_
- Détresse liée au cancer (ex: symptômes dépressifs liés au cancer): \_\_\_\_\_
- Autres facteurs liés au cancer: \_\_\_\_\_

B) À quel point le cancer a-t-il perturbé votre sommeil?

- Pas du tout     Un peu     Moyennement     Beaucoup     Extrêmement

33. Quelles sont les conséquences de vos difficultés de sommeil sur vous et votre fonctionnement?
- Aucune
- Diminution de la performance (travail/routine)
- Difficultés à se rétablir des traitements oncologiques
- Problèmes de concentration ou de mémoire
- Difficultés à se rétablir d'une autre maladie/infection
- Perturbation de l'humeur
- Annulation/remise des activités/tâches
- Difficultés interpersonnelles
- Absentéisme au travail
- Fatigue/manque d'énergie
- Somnolence (bâillements, paupières lourdes, vision embrouillée, yeux larmoyants)
- Autre: \_\_\_\_\_

❖ SI LES RÉPONSES DE LA PARTICIPANTE AUX QUESTIONS 24 ET 33 SONT DIFFÉRENTES, DEMANDEZ-LUI DES PRÉCISIONS

❖ SI ELLE AFFIRME QU'UNE DES CONSÉQUENCES EST QU'ELLE DOIT FAIRE DES SIESTES, DEMANDEZ-LUI LES RAISONS POUR LESQUELLES ELLE RESSENT LE BESOIN D'EN FAIRE

#### STATUT MÉNOPAUSIQUE

Quand avez-vous eu vos dernières menstruations?

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Jour                      Mois                      Année

34. Avez-vous déjà subi une ablation d'un ou des deux ovaires?  Non     1 ovaire     2 ovaires    \_\_\_\_ (Année)
35. Prenez-vous des hormones de remplacement (ex: Prémaline, Provéra)?  Non     Oui, depuis: \_\_\_\_ (Année)

Ablation d'un ovaire: présence de menstruations, pas de ménopause Ablation des deux ovaires: absence de menstruations, ménopause Hystérectomie sans ablation des ovaires: absence de menstruations, pas de ménopause
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

❖ SI LA PARTICIPANTE N'EST PAS CLAIREMENT MÉNOPAUSÉE, POSEZ LES QUESTIONS SUIVANTES:

Avez-vous un cycle menstruel régulier?  Non, depuis: \_\_\_\_ mois     Oui

Est-ce que la durée de votre cycle menstruel a changé?  Non     Oui

Si « OUI »: Durée passée: \_\_\_\_ jours et actuelle: \_\_\_\_ jours    Jours séparant les dernières menstruations: \_\_\_\_

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 MÉDICATION (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 |
|--|---|---|---|---|---|

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       causé / aggravé par le cancer
- Syndrome d'insomnie présent\*\***       aigu       chronique       causé  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 PASSÉ: 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:**


---



---



---



---



# : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

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

ÉVALUATION PRIMAIRE DES TROUBLES MENTAUX; DSM-IV  
QUESTIONNAIRE DESTINÉ À LA PATIENTE

Pour les questions suivantes, faire un « X » dans la case appropriée. Répondez « OUI » si vous avez **souvent souffert** de ce symptôme **dans le dernier mois**.

- |                                                                 | OUI                      | NON                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. d'une perte d'intérêt dans vos activités habituelles ?       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. d'un sentiment d'abattement, de dépression ou de désespoir ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. de tension nerveuse, d'angoisse ou d'agacement ?             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. de soucis à propos de tout et de rien ?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Pendant le **dernier mois** :

- |                                                                                               | OUI                      | NON                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5. avez vous eu une crise d'angoisse ou une soudaine panique ?                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. avez-vous songé à réduire votre consommation d'alcool ?                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. quelqu'un s'est-il plaint de votre consommation d'alcool ?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. vous êtes vous sentie irritée à ce sujet ?                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. avez-vous pris en une seule journée au moins 5 verres de bières, de vin ou de spiritueux ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 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?<br>Si <b>NON</b> : Avez-vous eu, au contraire, l'impression de parler ou de bouger si lentement que votre entourage aurait pu s'en apercevoir?<br>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?<br>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?**
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 Non Passez à la question 14

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?
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 Passez à la question 16 Non

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 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; font-size: small;">Trouble panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; font-size: small;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; text-align: center;">Trouble<br/>panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; text-align: center;">Trouble<br/>anxieux non<br/>spécifié par<br/>ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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 <u>par surprise</u> ? 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 | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble panique</div> | Non | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Trouble anxieux non spécifié par ailleurs</div> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



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

# : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

### QUESTIONNAIRE DE DÉPISTAGE

1. Quand avez-vous reçu votre diagnostic de cancer du sein? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Jour Mois Année
2. Quand avez-vous subi une chirurgie pour votre cancer du sein? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Jour Mois Année
3. Indiquez les autres traitements contre le cancer que vous avez reçus jusqu'à maintenant, ainsi que les dates de début/fin :
- |                                                         | Début (jj-mm-année) | Fin (jj-mm-année) |                                   |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Chimiothérapie                 | ____/____/____      | ____/____/____    | <input type="checkbox"/> En cours |
| <input type="checkbox"/> Radiothérapie                  | ____/____/____      | ____/____/____    | <input type="checkbox"/> En cours |
| <input type="checkbox"/> Hormonothérapie Moment : _____ | ____/____/____      | ____/____/____    | <input type="checkbox"/> En cours |
| <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____      | ____/____/____      | ____/____/____    | <input type="checkbox"/> En cours |
4. Souffrez-vous d'autres maladies chroniques (ex : hypertension, diabète, cholestérol)?  
 Non  Oui Si OUI, lesquelles? \_\_\_\_\_
5. Avez-vous été hospitalisée pour un problème de santé physique ou un problème psychologique au cours du dernier mois?  
 Non  Oui Si OUI, lesquels? \_\_\_\_\_
6. 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, lequel? \_\_\_\_\_
7. Parlez, lisez et écrivez-vous fréquemment le français?  Non  Oui
8. Avez-vous un horaire de travail rotatif?  Non  Oui
9. 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

22. Indiquez les produits sans ordonnance utilisés dans le dernier mois. Par exemple, des produits pour le sommeil (ex: Nytol, Somnèx), 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



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

# : \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## ÉCHELLE DE STATUT MENTAL DE FOLSTEIN

<p><b>ORIENTATION TEMPORELLE</b></p> <p>___/___/___ P É A H ___/___ D L M Me J V S Année Saison Mois Jour Jour de la semaine</p>	<p><b>CORRECTION</b></p> <p>1 pt par réponse exacte ___/5</p>
<p><b>ORIENTATION SPATIALE</b></p> <p>_____ Province Pays _____ Ville Hôpital Étage</p>	<p>1 pt par réponse exacte (accepte 1<sup>er</sup> étage ou rez-de-chaussée)</p> <p>___/5</p>
<p><b>ENREGISTREMENT</b></p> <p>Lire les mots (1/seconde) et demander de répéter : Chemise <input type="checkbox"/> Bleu <input type="checkbox"/> Honnêteté <input type="checkbox"/></p>	<p>1 pt par mot répété au 1<sup>er</sup> essai</p> <p>Nombre d'essais : ___ ___/3</p>
<p><b>ATTENTION (RÉVERSIBILITÉ MENTALE)</b></p> <p>Épelez le mot MONDE à l'envers : ___/___/___/___/___ E D N O M</p>	<p>1 pt par lettre correcte</p> <p>___/5</p>
<p><b>RAPPEL MNÉSIQUE</b></p> <p>Demander les 3 mots déjà mentionnés : Chemise <input type="checkbox"/> Bleu <input type="checkbox"/> Honnêteté <input type="checkbox"/></p>	<p>1 pt par rappel spontané</p> <p>___/3</p>
<p><b>DÉNOMINATION</b></p> <p>Montrer et demander de nommer : Crayon <input type="checkbox"/> Montre <input type="checkbox"/></p>	<p>1 pt par objet nommé correctement</p> <p>___/2</p>
<p><b>RÉPÉTITION</b></p> <p>Répétez la phrase suivante : « Pas de si ni de mais »</p>	<p>1 pt si répétition sans erreur</p> <p>___/1</p>
<p><b>CONSIGNE EN 3 ÉTAPES</b></p> <p>Prenez ce papier de la main gauche. <input type="checkbox"/> Pliez-le en deux et <input type="checkbox"/> Redonnez-le moi <input type="checkbox"/></p>	<p>1 pt par étape exécutée correctement</p> <p>___/3</p>
<p><b>CONSIGNE ÉCRITE</b></p> <p>Demander de lire et de suivre l'instruction suivante : « Fermez vos yeux » (<i>verso</i>)</p>	<p>1 pt si consigne exécutée sans incitation</p> <p>___/1</p>
<p><b>ÉCRITURE</b></p> <p>Demander au sujet d'écrire une phrase (<i>verso</i>)</p>	<p>1 pt si sujet et verbe</p> <p>___/1</p>
<p><b>PRAXIE DE CONSTRUCTION (COPIE DE DEUX PENTAGONES)</b></p> <p>Demander de copier le dessin suivant (<i>verso</i>)</p>	<p>1 pt si 5 côtés ≈ égaux et intersection à 4 angles fermés</p> <p>___/1</p>
<p><b>COTE TOTALE</b></p>	<p>___/30</p>

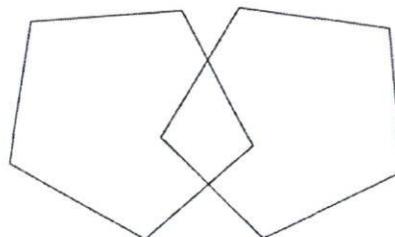
# FERMEZ VOS YEUX

ÉCRITURE

---

---

COPIE



COMMENTAIRES DE L'ÉVALUATEUR(RICE) :

---

---

## Annexe D

### Questionnaires auto-rapportés

- Auto-enregistrement quotidien du sommeil
- Batterie de questionnaires principale
  - Index de sévérité de l'insomnie
  - Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression
  - Liste des événements de vie
  - Index multidimensionnel de la fatigue
  - *Cognitive Failures Questionnaire*
  - Questionnaire sociodémographique et médical
- Questionnaire sur les habitudes de santé
- Échelle d'évaluation de l'état actuel
- Échelle d'évaluation de la performance



### Instructions

Afin de mieux comprendre votre sommeil, nous aimerions recueillir quelques informations. Il est important que vous complétiez chacune des questions à **TOUS LES MATINS AU LEVER**. Nous sommes conscients qu'il est difficile d'estimer combien de temps il vous a fallu pour vous endormir ou combien de temps vous êtes restée éveillée durant la nuit. Nous ne voulons pas des nombres exacts, mais plutôt une **ESTIMATION**. Les consignes suivantes vous aideront à répondre à chaque question.

- ANNIÉTÉ** : Vous devez indiquer jusqu'à quel point vous avez ressenti du stress ou de l'anxiété (en vous basant sur l'échelle illustrée au point 12).
- SIESTES** : Vous devez inscrire toutes les siestes, même celles qui n'étaient pas intentionnelles. Par exemple, si vous vous êtes assoupie devant la télévision pour 10 minutes, veuillez en prendre note. Assurez-vous de spécifier l'heure selon les 24 divisions du jour (e.g., 1.5h plutôt que 3h pm).
- SUBSTANCES POUR DORMIR** : Vous devez inscrire les médicaments prescrits, les médicaments en vente libre et l'alcool que vous consommez pour vous aider à dormir.
- HEURES DE LA PRISE DE MÉDICATION** : Vous devez indiquer l'heure de chaque prise de médication pour dormir.
- HEURE DU COUCHER** : Vous devez indiquer l'heure à laquelle vous vous couchez et l'heure à laquelle vous éteignez les lumières. Par exemple, si vous vous couchez à 22h45 mais que vous n'éteignez les lumières qu'à 23h15, vous devez inscrire les deux heures.
- TEMPS D'ENDORMISSEMENT** : Vous devez fournir une estimation du temps que vous avez mis à vous endormir après que vous avez éteint les lumières pour dormir. Si vous n'arrivez pas à vous endormir et que vous vous levez quelques temps et retournez au lit plus tard, vous devez estimer le temps que vous avez mis à vous endormir à partir de la première fois que vous avez éteint les lumières dans le but de vous endormir.
- NOMBRE D'ÉVEILS** : Vous devez indiquer le nombre de fois que vous vous êtes réveillée la nuit dernière.
- DURÉE DES PÉRIODES D'ÉVEIL** : Vous devez estimer le nombre de minutes que vous avez passées éveillée pour chaque période de réveil. Cette estimation ne devrait pas inclure votre dernier réveil du matin. Par exemple, si vous vous êtes réveillée deux fois la nuit dernière, vous indiquez le temps que vous avez été éveillée la première fois (30 min) et le temps que vous avez été éveillée la deuxième fois (10 min).
- NOMBRE DE LEVERS** : Vous devez indiquer le nombre de fois que vous vous êtes levée la nuit dernière.
- REVEIL DU MATIN** : Vous devez indiquer l'heure de votre dernier réveil du matin. Si vous vous êtes réveillée à 4h00 et ne vous êtes jamais rendormie, vous inscrivez 4h00. Cependant, si vous vous êtes réveillée à 4h00 mais que vous vous êtes rendormie et réveillée de nouveau à 6h20, alors votre dernier réveil du matin est 6h20.
- HEURE DU LEVER** : Vous devez indiquer l'heure à laquelle vous vous êtes levée pour la journée.
- QUALITÉ DU SOMMEIL** : Vous devez fournir une estimation de la qualité de votre sommeil. Pour ce faire, estimez jusqu'à quel point votre sommeil de la nuit dernière a été récupérateur en utilisant l'échelle suivante. Par exemple, si vous estimez que votre sommeil a été « un peu » récupérateur, choisissez un pourcentage entre 21% et 40%.

Catégorie	Par du tout	À peine	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
Pourcentage	0%	1 à 20%	21 à 40%	41 à 60%	61 à 80%	81 à 100%

- BOUFFÉES DE CHALEUR** : Vous devez indiquer le nombre de bouffées de chaleur que vous avez eu pour chaque niveau d'intensité (léger, moyen, sévère) pendant la journée d'hier et la nuit dernière. Les descriptions suivantes vous aideront à catégoriser vos bouffées de chaleur.

<b>LÉGER</b> :	Durée: moins de 5 minutes; Symptômes physiques: chaleur, inconfort, visage rouge
<b>MOYEN</b> :	Durée: 5 à 15 minutes; Symptômes physiques: chaleur à la tête, au cou, aux oreilles ou au corps entier; rideurs musculaires, peau moite, sueur légère, bouche sèche; Symptômes émotionnels: irritabilité, agitation, bourse d'énergie, fatigue, contrainte, agacement, embarras
<b>SÉVÈRE</b> :	Durée: Plus de 15 minutes; Symptômes physiques: chaleur intense, fièvre, sueur abondante, picotements, bouffées à la poitrine; Symptômes émotionnels: embarras, anxiété, sensation anormale à la poitrine



CENTRE DE RECHERCHE  
Psychologie et Santé  
L'Université Laval

# \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

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

### CONSIGNES POUR COMPLÉTER LE QUESTIONNAIRE

La plupart des questions auxquelles nous vous demandons de répondre ont plusieurs choix de réponse. Lisez attentivement les consignes dans les encadrés et choisissez la réponse qui vous convient le mieux. Répondez au meilleur de votre connaissance : il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Donnez une seule réponse à chaque question et répondez à toutes les questions. Ne prenez pas trop de temps pour répondre, votre réaction immédiate nous fournira une meilleure indication de ce que vous pensez.

Exemple :

Pour les questions suivantes, encerclez le chiffre qui correspond le mieux à la qualité de votre sommeil des <u>deux dernières semaines</u> .									
0	1	2	3	4					
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément					
1. Avez-vous eu des difficultés à vous endormir?.....					0	1	<b>2</b>	3	4

❖ Dans cet exemple, le chiffre « 2 » encadré signifie que j'ai « moyennement » des difficultés à m'endormir.

Nous vous invitons à remettre le questionnaire complété à l'une des coordonnatrices de l'étude lors de votre rendez-vous pour l'évaluation neuropsychologique. N'hésitez pas à nous contacter si vous désirez de l'information sur l'étude ou si vous avez besoin d'aide pour compléter le questionnaire.

Nous vous remercions de votre précieuse collaboration !

-----  
Groupe de recherche en psycho-oncologie  
Centre de recherche en cancérologie de l'Université Laval  
CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec  
10, rue McMahon  
Québec, Québec G1R 2J6

Coordonnatrices de recherche : Marie-Hélène Savard, M.Ps. et Aude Caplette-Gingras, B.A.,  
(418) 525-4444 poste 20617



# \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

CENTRE DE RECHERCHE

ISI

Pour les questions suivantes, encerclez le chiffre qui correspond le mieux à l'évaluation de votre sommeil des deux dernières semaines. Répondez selon l'échelle suivante :

	0	1	2	3	4
	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
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. À quel point avez-vous été insatisfaite de votre sommeil? .....	0	1	2	3	4
5. À quel point vos difficultés de sommeil ont-elles perturbé votre fonctionnement quotidien (ex : fatigue, concentration, mémoire, humeur)? .....	0	1	2	3	4
6. À quel point vos difficultés de sommeil ont-elles été apparentes pour les autres (en termes de détérioration de votre qualité de vie)? .....	0	1	2	3	4
7. À quel point avez-vous été inquiète ou préoccupée à propos de vos difficultés de sommeil? ....	0	1	2	3	4
8. À quel point les facteurs suivants ont-ils perturbé votre sommeil :					
a) Inquiétudes/stress (ex : santé, travail) .....	0	1	2	3	4
b) Douleur/malaise physique .....	0	1	2	3	4
c) Bouffées de chaleur .....	0	1	2	3	4
d) Cancer ou traitement associé au cancer .....	0	1	2	3	4
e) Certaines habitudes de sommeil (ex : sieste) .....	0	1	2	3	4
f) Processus naturel de vieillissement .....	0	1	2	3	4
g) Activités/sorties .....	0	1	2	3	4
h) Autre (précisez) : _____	0	1	2	3	4
9. Après une mauvaise nuit de sommeil, à quel point avez-vous ressenti les sensations ou vécu les événements suivants :					
a) Fatigue .....	0	1	2	3	4
b) Somnolence (ex : yeux rouges, bâillements) .....	0	1	2	3	4
c) Bouffées de chaleur .....	0	1	2	3	4
d) S'absenter du travail .....	0	1	2	3	4
e) Annuler ou reporter à un autre jour des tâches et des activités .....	0	1	2	3	4
f) Difficultés à fonctionner (ex : diminution de la performance au travail/routine quotidienne) .....	0	1	2	3	4
g) Difficultés à se concentrer ou problèmes de mémoire .....	0	1	2	3	4
h) Problèmes d'humeur (ex : irritable, tendue, nerveuse, déprimée, en colère) .....	0	1	2	3	4
i) Difficultés interpersonnelles (ex : conflits avec conjoint(e) ou collègue) .....	0	1	2	3	4

## ÉHAD

Pour les questions suivantes, lisez chaque énoncé et encerclez le chiffre qui correspond le mieux à la manière dont vous vous êtes sentie au cours de la dernière semaine.

1. Je me sens tendue :
 

0- La plupart du temps	2- De temps en temps
1- Très souvent	3- Jamais
  
2. Je prends encore plaisir aux choses que j'aimais avant :
 

0- Tout à fait autant	2- Un peu seulement
1- Pas tout à fait autant	3- Presque pas du tout
  
3. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait arriver :
 

0- Oui, très nettement et c'est plutôt grave	2- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
1- Oui, mais ce n'est pas trop grave	3- Pas du tout
  
4. Je peux rire et voir le côté amusant des choses :
 

0- Autant que par le passé	2- Vraiment moins qu'avant
1- Pas tout à fait autant maintenant	3- Plus du tout
  
5. Des inquiétudes me passent par la tête :
 

0- Très souvent	2- De temps en temps mais pas trop souvent
1- Assez souvent	3- Seulement à l'occasion
  
6. Je me sens de bonne humeur :
 

0- Jamais	2- Parfois
1- Pas souvent	3- La plupart du temps
  
7. Je peux m'asseoir tranquille et me sentir détendue :
 

0- Oui, tout à fait	2- Pas souvent
1- Habituellement	3- Jamais
  
8. J'ai l'impression d'être au ralenti :
 

0- Presque toujours	2- Parfois
1- Très souvent	3- Pas du tout
  
9. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si j'avais des « papillons » dans l'estomac :
 

0- Jamais	2- Assez souvent
1- Parfois	3- Très souvent
  
10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
 

0- Je ne m'y intéresse plus du tout	2- Il se peut que je n'y fasse pas autant attention
1- Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais	3- J'y prête autant d'attention que par le passé



13. Avez-vous eu de la difficulté à organiser votre horaire en raison du cancer ou des traitements? .....	=	0	1	2	3
14. Avez-vous eu à vous demander comment vos proches pourraient vivre sans vous si vous deviez mourir? .....	=	0	1	2	3
15. Avez-vous eu de la difficulté à vous occuper de vos enfants ou de vos petits-enfants? ....	=	0	1	2	3
16. Avez-vous eu à aider votre conjoint(e) ou vos enfants à s'adapter à votre maladie? .....	=	0	1	2	3
17. Avez-vous eu de la difficulté à parler du futur? .....	=	0	1	2	3
18. Avez-vous eu de la difficulté à parler du cancer ou de ce qui pourrait arriver? .....	=	0	1	2	3
19. Avez-vous eu de la difficulté à comprendre les explications médicales concernant le cancer ou vos traitements? .....	=	0	1	2	3
20. Avez-vous eu à attendre des résultats d'examens ou de tests? .....	=	0	1	2	3
21. Avez-vous manqué d'information sur le cancer ou les traitements? .....	=	0	1	2	3
22. Avez-vous eu de la difficulté à trouver du temps pour vos rendez-vous médicaux ou pour vos traitements? .....	=	0	1	2	3

Indiquez les autres événements vécus : \_\_\_\_\_

## IMF

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentiez récemment. En encerclant le chiffre approprié, répondez selon l'échelle suivante :

	0	1	2	3	4
	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
1. Je me sens en forme .....	0	1	2	3	4
2. J'ai envie de faire plein de choses agréables .....	0	1	2	3	4
3. Je me sens fatiguée .....	0	1	2	3	4
4. Je crois que j'en fais beaucoup dans une journée .....	0	1	2	3	4
5. Je suis capable de me concentrer sur ce que j'entreprends .....	0	1	2	3	4
6. J'ai une bonne résistance physique .....	0	1	2	3	4
7. Je suis stressée à l'idée d'avoir quelque chose à faire .....	0	1	2	3	4
8. J'arrive facilement à me concentrer .....	0	1	2	3	4
9. Je me sens reposée .....	0	1	2	3	4
10. Physiquement, je me sens en mauvaise condition .....	0	1	2	3	4
11. J'ai beaucoup de projets .....	0	1	2	3	4
12. Je me fatigue facilement .....	0	1	2	3	4
13. Je ne parviens pas à terminer les choses .....	0	1	2	3	4
14. J'ai envie de ne rien faire .....	0	1	2	3	4
15. Physiquement, je me sens en excellente forme .....	0	1	2	3	4

## CFQ

Les questions suivantes portent sur de petites erreurs que tout le monde fait à l'occasion, bien que certaines surviennent plus souvent que d'autres. Nous aimerions savoir à quelle fréquence vous avez vécu ces événements au cours des six derniers mois. Répondez selon l'échelle suivante :

0	1	2	3	4
Jamais	Rarement	À l'occasion	Assez souvent	Très souvent

- |                                                                                                                                                                                               |   |   |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 1. Vous arrive-t-il de lire quelque chose et de vous rendre compte que vous n'y aviez pas porté suffisamment attention, si bien que vous deviez le relire? .....                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Vous arrive-t-il d'oublier pourquoi vous vous êtes déplacée d'un endroit à un autre dans la maison? .....                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Vous arrive-t-il de ne pas remarquer des panneaux de signalisation sur la route? .....                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Vous arrive-t-il de confondre la droite et la gauche lorsque vous expliquez un chemin à quelqu'un d'autre? .....                                                                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Vous arrive-t-il de vous heurter sur d'autres personnes? .....                                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Vous arrive-t-il d'oublier si vous aviez bien éteint une lumière ou barré une porte? .....                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous de la difficulté à retenir le nom des gens lorsque vous les rencontrez pour la première fois? .....                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Vous arrive-t-il de dire quelque chose et de réaliser par la suite que ce que vous avez dit peut être pris pour une insulte? .....                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Vous arrive-t-il de ne pas entendre ce qu'une personne vous dit lorsque vous êtes occupée à autre chose? .....                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Vous arrive-t-il de vous mettre en colère et de le regretter par la suite? .....                                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Vous arrive-t-il de laisser d'importantes lettres sans réponse pendant plusieurs jours? .....                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Vous arrive-t-il d'oublier quelle direction il faut prendre sur une route que vous connaissez mais que vous empruntez rarement? .....                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Vous arrive-t-il de ne pas voir ce que vous voulez dans une épicerie (bien que vous ayez effectivement le produit devant les yeux)? .....                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Vous arrive-t-il de vous demander soudainement si vous avez utilisé ou prononcé un mot correctement? .....                                                                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Avez-vous de la difficulté à vous décider sur de petites choses sans grande importance? .....                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Vous arrive-t-il d'oublier vos rendez-vous? .....                                                                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Vous arrive-t-il d'oublier où vous avez mis quelque chose comme un livre ou un journal? .....                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Vous arrive-t-il de jeter la chose que vous vouliez garder et de garder la chose que vous vouliez jeter? (Par exemple, jeter la boîte d'allumettes et garder l'allumette utilisée.) ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Vous arrive-t-il de rêvasser alors que vous devriez écouter quelque chose? .....                                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Vous arrive-t-il d'oublier le nom des gens que vous connaissez? .....                                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. Vous arrive-t-il de commencer à faire quelque chose et de vous laisser distraire par autre chose sans le vouloir? .....                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Vous arrive-t-il de ne pas vous rappeler entièrement de quelque chose bien que vous l'ayez « sur le bout de la langue »? .....                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Vous arrive-t-il d'oublier ce que deviez acheter en arrivant au magasin? .....                                                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Vous arrive-t-il d'échapper des objets? .....                                                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Vous arrive-t-il d'être bloquée au point de ne rien trouver à dire? .....                                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

## 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. Avez-vous des enfants de moins de 10 ans qui fréquentent la garderie ou l'école?
 

<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
------------------------------	------------------------------
8. Combien de personnes demeurent avec vous actuellement?
 

_____
-------

 personne(s)
9. Quelle est votre grandeur?
 

_____ m	OU	_____ pieds
---------	----	-------------
10. Quel est votre poids?
 

_____ kg	OU	_____ livres
----------	----	--------------
11. Fumez-vous?
 

<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> À l'occasion	<input type="checkbox"/> Tous les jours _____ cigarettes/jour
------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------------------------------
12. 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
13. 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
14. 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

15. 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

16. 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: Simutab, 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!**



CENTRE DE RECHERCHE  
Faculté d'Infirmières  
Hôpital des universités de Québec

# \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

### QUESTIONNAIRE SUR LES HABITUDES DE SANTÉ

Ce questionnaire est divisé en deux sections. Vous devez compléter la première section **avant d'aller au lit** et l'autre à votre **réveil le matin**. Si vous manquez d'espace pour répondre à une question, vous pouvez utiliser le verso. Assurez-vous de **répondre à toutes les questions** le plus justement possible, même si vous avez des doutes.

#### Questions du soir

- Avez-vous fait des activités physiques au cours de la journée (ex., marche rapide, natation, sarclage) ?  
 Non  Oui ⇨ Type: \_\_\_\_\_ Durée: \_\_\_\_\_  Jour  Soir  
 Type: \_\_\_\_\_ Durée: \_\_\_\_\_  Jour  Soir  
 Type: \_\_\_\_\_ Durée: \_\_\_\_\_  Jour  Soir
- Aujourd'hui, avez-vous pris du café, du thé ou des boissons gazeuses?  Oui  Non  
 Si Oui, indiquez quelle quantité, et à quelle heure (ex.: 1 tasse de café à 9h): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- Aujourd'hui, avez-vous consommé de l'alcool (bière, vin, spiritueux) ?  Oui  Non  
 Si Oui, indiquez quelle quantité, et à quelle heure: (ex.: 2 verres de vin, un à 16h et un à 18h): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- Aujourd'hui, avez-vous consommé des substances illicites (ex., cannabis, amphétamines)?  Oui  Non  
 Si Oui, indiquez le type, et à quelle heure: \_\_\_\_\_
- Éprouvez-vous des malaises ou des douleurs présentement?  Oui  Non  
 Si Oui, indiquez de quel type et à quel endroit: \_\_\_\_\_
- Avez-vous vécu un événement particulièrement stressant au cours de la journée?  Oui  Non  
 Si Oui, indiquez l'événement: \_\_\_\_\_  
 Jusqu'à quel point cet événement était-il stressant?  Un peu  Moyennement  Beaucoup  Extrêmement
- Quel est votre niveau de stress associé au fait de porter l'appareil?  
 Pas du tout stressée  Un peu stressée  Moyennement stressée  Très stressée

#### Questions du matin

- Votre routine pour aller au lit était-elle la même qu'à l'habitude?  
 Tout à fait la même  Presque la même  Plus ou moins la même  Pas du tout la même
- Le temps pris pour vous endormir était-il plus ou moins long qu'à l'habitude?  
 Beaucoup moins long  Moins long  Pareil  Plus long  Beaucoup plus long
- Comparativement à une nuit de sommeil habituelle, votre nuit de sommeil avec l'appareil était :  
 Bien meilleure  Meilleure  Pareille  Médiocre  Très médiocre



#: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

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

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE L'ÉTAT ACTUEL

Ce questionnaire contient des questions concernant la façon dont vous vous sentez présentement. Lisez attentivement chaque énoncé puis encerclez le chiffre décrivant le mieux la façon dont vous vous sentez présentement. Essayez d'utiliser l'échelle entière plutôt que d'entourer le chiffre à une extrémité ou l'autre de la ligne.

1. Jusqu'à quel point vous sentez-vous fatiguée?

Très éveillée Très fatiguée

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

2. Jusqu'à quel point vous sentez-vous stressée, tendue, excitée?

Très détendue Très stressée

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

3. Jusqu'à quel point êtes-vous motivée à effectuer cette tâche?

Non motivée Très motivée

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

4. Jusqu'à quel point vous sentez-vous concentrée?

Très déconcentrée Très concentrée

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

5. Comment prévoyez-vous performer à cette évaluation ?

De très mauvaise façon De façon excellente

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10



# : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

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

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE

Ce questionnaire contient des questions concernant votre performance à l'évaluation précédente. Lisez attentivement chaque énoncé puis encerclez le chiffre décrivant le mieux la façon dont vous sentez présentement. Essayez d'utiliser l'échelle entière plutôt que d'entourer le chiffre à une extrémité ou l'autre de la ligne.

1. Comment jugez-vous votre performance à l'évaluation précédente?

Très mauvaise Excellente

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

2. Jusqu'à quel point êtes-vous satisfaite de votre performance à cette évaluation?

Très insatisfaite Très satisfaite

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

3. Comment jugez-vous votre performance comparativement à celle des autres personnes de votre âge?

Moins bonne Meilleure

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

4. Comment jugez-vous votre performance comparativement à vos capacités réelles?

Moins bonne Équivalente

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Commentaires : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **Annexe E**

Description des mesures neuropsychologiques

*National Adult Reading Test* (NART Nelson & O'Connell, 1978). Le NART est composé de cinquante mots phonétiquement irréguliers. La prononciation correcte de ces mots implique une connaissance préalable, et la cote du NART est significativement corrélée avec le quotient intellectuel prémorbide (c.-à-d., avant les altérations cognitives; Crawford et al., 2001; Strauss et al., 2006). La cote obtenue est le nombre de mots, sur 50, pour lesquels une erreur de prononciation a été effectuée.

*Figure complexe de Rey-Osterrieth* (ROCF Osterrieth, 1944). Ce test mesure les habiletés visuo-spatiale et la mémoire épisodique visuelle. Chaque participante doit reproduire une figure complexe à l'aide d'un modèle (copie). Elle est ensuite invitée à reproduire la figure en l'absence du modèle immédiatement après la copie (rappel immédiat), et 30 minutes plus tard (rappel différé). Les participantes ne sont pas informées qu'elles auront à reproduire la figure de mémoire ultérieurement. La cote totale varie entre 0 et 36 points selon la précision et la localisation de 18 éléments de la figure. Certaines études suggèrent que les coefficients de validité inter-juges varient entre .80 et .99 pour la cote totale. Des coefficients alpha de plus de .80 pour les rappels immédiat et différé montrent une bonne consistance interne (Berry, Allen, & Schmitt, 1991). Les variables utilisées dans la présente étude sont la cote au rappel immédiat et au rappel différé, qui composent le domaine de mémoire épisodique visuelle.

*Mémoire Logique I et II* (LM-I et LM-II; Wechsler, 1997b). Cette sous-échelle de la troisième édition du *Wechsler Memory Scale* (WMS-III) a été utilisée pour évaluer la mémoire épisodique verbale d'informations reliées à un contexte. La tâche consiste au rappel du plus d'informations détaillées possibles immédiatement après la présentation auditive de deux courtes histoires par l'évaluatrice (LM-I; rappel immédiat). Trente minutes plus tard, la participante doit se remémorer à nouveau le plus d'informations détaillées possibles au sujet des histoires A et B (LM-II; rappel différé). Dans la tâche de reconnaissance, la participante doit répondre à dix questions à choix multiples à propos des deux histoires. Des coefficients de consistance interne élevés (.80 to .89) et bons (.70 to .79), et une bonne fidélité test-retest, ont été rapportés pour les rappels immédiats et différés (Strauss et al., 2006). Les cotes moyennes aux rappels immédiats, différés et pour la reconnaissance des histoires A et B ont été utilisées dans cette étude et font partie du domaine de mémoire épisodique verbale.

*Substitution* (Digit Symbol; Wechsler, 1997a). Cette sous-échelle de la troisième édition du *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III) est une tâche de substitution sollicitant la mémoire visuelle soutenue et sélective de même que les habiletés visuo-motrices. À l'aide d'une clé

appariant les chiffres 1 à 9 à un symbole abstrait, la participante doit compléter des espaces avec le symbole approprié selon la présentation aléatoire des chiffres, le plus rapidement et précisément possible, dans un délai de 120 secondes. Des coefficients de corrélations de .82 à .88 suggèrent une bonne validité test-retest (Lezak et al., 2004). Le nombre de symbole correctement reproduit est une des variables composant le domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information.

*Rey Auditory-Verbal Learning Test* (RAVLT Rey, 1964). Le RAVLT mesure les capacités d'apprentissage et de mémoire verbale auditive. Lors de la passation du test, l'évaluatrice lit à haute voix une liste de quinze mots à cinq reprises, et la participante doit se remémorer le plus de mots possible après chaque lecture (Liste A). À la fin des cinq essais, l'évaluatrice lit à haute voix une liste de 15 nouveaux mots, et la participante doit répéter le plus de mots possibles provenant de cette nouvelle liste (Liste B). La participante doit ensuite se remémorer le plus de mots possibles provenant de la liste A immédiatement après le rappel de la liste B (rappel immédiat) et 30 minutes plus tard (rappel différé). Finalement, la participante doit reconnaître les 15 mots de la liste A à travers une liste de 50 mots incluant tous les items des listes A et B ainsi que 20 nouveaux mots (reconnaissance). La consistance interne de la cote totale est élevée (.90), et la fidélité test-retest adéquate ( $r = .60$  à  $.70$ ; Strauss et al., 2006). Pour les besoins de la présente étude, cinq variables ont été utilisées: le cinquième essai de la liste A, la cote moyenne des cinq essais, le rappel immédiat, le rappel différé et la reconnaissance. Toutes ces variables ont été regroupées avec les variables du LM-I et II pour composer le domaine de mémoire épisodique verbale.

*Trail Making Test A et B* (TMT-A et TMT-B; Reitan, 1958). Ce test est largement utilisé pour mesurer la vitesse psychomotrice, l'attention divisée et la flexibilité mentale. Dans la première partie (TMT-A), la participante doit relier en ordre croissant une série de chiffres présentés aléatoirement sur une page (c.-à-d., 1, 2, 3...25). Dans la seconde partie (TMT-B), elle doit relier une série de chiffres et de lettres, répartis aléatoirement sur une autre page, selon un ordre alterné et séquentiel (c.-à-d., A-1-B-2...). Dans les deux cas, la tâche doit être effectuée le plus rapidement possible. La cote totale est déterminée par le nombre de secondes nécessaire pour compléter chacune des deux parties. Les coefficients de validité varient entre .50 à .90 (Strauss et al., 2006). Le temps requis pour compléter le TMT-A a été utilisé dans le domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information alors que le temps requis pour compléter le TMT-B a été utilisé dans le domaine de fonctionnement exécutif.

*Test de fluidité verbale* (Delis & Kaplan, 2001). Ce sous-test du *Delis-Kaplan Executive Function System* (D-KEFS) est utilisé afin d'évaluer la fluidité verbale lexicale et sémantique, de même que la flexibilité cognitive. La participante doit générer le plus de mots possibles débutant par une lettre précise (ex., P) ou correspondant à une catégorie sémantique particulière (ex.,

animaux) lors d'essais d'une durée de 60 secondes chacun. Lors du dernier essai, la participante doit alterner entre deux catégories (fruits et meubles). La consistance interne ( $r = .83$ ) et la fidélité test-restes ( $r = .98$ ) de la catégorie fluidité phonétique est élevée (Mitrushina, Boone, & D'Elia, 1999), et les corrélations entre les différentes formes de la catégorie sémantique sont adéquates (.66-.71; Strauss et al., 2006). Les variables utilisées dans la présente étude sont le nombre de mots débutant par la lettre P, le nombre d'animaux et le nombre de fruits et meubles correctement générés. Ces trois cotes ont été incluses dans le domaine de fonctionnement exécutif.

*Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT; Gronwall, 1977). Ce test sensible mesure la vitesse de traitement de l'information, l'attention soutenue et divisée ainsi que la mémoire de travail. La participante doit additionner soixante paires de chiffres préenregistrés, présentés à un intervalle de trois secondes, puis de deux secondes lors du deuxième essai. Elle doit alors nommer sa réponse à haute voix après chaque item présenté. Afin de minimiser l'effet des habiletés mathématiques, les chiffres de 1 à 6 ont été utilisés. Les études rapportent un haut degré de consistance interne ( $r = .76$  to  $.95$ ) et des coefficients test-retest varient généralement entre  $.90$  et  $.97$  (Tombaugh, 2006). Le nombre d'additions correctement effectuées pendant l'essai à trois secondes d'intervalle a été utilisé comme variable du domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information.

*Interférence mot-couleur* (Delis & Kaplan, 2001). Ce sous-test de la batterie D-KEFS a été développé afin de mesurer l'inhibition, l'attention sélective et la flexibilité cognitive. Cette version modifiée du *Stroop* contient quatre conditions, pour lesquelles une durée maximale de 45 secondes est allouée : (a) la condition de dénomination de couleurs (nommer le plus rapidement possible la couleur de 27 carrés bleus, rouges ou verts distribués aléatoirement sur une feuille); (b) la condition de lecture de mots (à lire le plus rapidement les mots « BLEU », « ROUGE » et « VERT » distribués aléatoirement sur une feuille); (c) la condition d'inhibition ( nommer la couleur de l'encre avec laquelle les mots « BLEU », « ROUGE » et « VERT » sont écrits, d'une couleur différente du mot); et (d) la condition d'inhibition/alternance (nommer le mot « BLEU », « ROUGE » ou « VERT » lorsque celui-ci est encadré et nommer la couleur de l'encre lorsqu'il ne l'est pas). Les coefficients de fidélité test-retest sont adéquats ( $r = .60$ -.79; Delis & Kaplan, 2001). Les cotes obtenues aux conditions d'inhibition et d'inhibition/alternance ont été utilisées dans le domaine de fonctionnement exécutif.

*Empan spatial* (Wechsler, 1997b). Ce sous-test du WMS-III implique deux tâches sollicitant la mémoire visuelle, la concentration et la mémoire de travail visuelle (Lezak et al., 2004). L'évaluatrice touche à une série de blocs (entre deux et huit items, en ordre croissant de difficulté), au rythme d'un par seconde, parmi neuf blocs disposés aléatoirement sur une planche.

Dans un premier temps, la participante doit reproduire les mêmes séquences dans le même ordre (empan visuel direct), puis dans un deuxième temps, doit dans l'ordre inverse de la séquence présentée par l'évaluatrice (empan visuel indirect). Des coefficients adéquats de consistance interne et de fidélité test-retest (.70 to .79) ont été rapportés (Strauss et al., 2006). Le nombre de séquence correctement reproduites dans la condition de l'empan visuel direct a été utilisé comme variable du domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information, alors que l'empan visuel indirect fait partie du domaine de fonctionnement exécutif.

*Mémoire de chiffres* (Wechsler, 1987). Ce sous-test du WMS-III inclut deux tâches sollicitant l'attention auditive, la concentration et la mémoire de travail verbale. Dans les deux conditions, l'évaluatrice présente à haute voix sept paires de séquences aléatoires de chiffres (entre deux et huit items, en ordre croissant de difficulté), à un rythme d'un par seconde. La participante doit répéter la séquence dans le même ordre pour la première condition (empan verbal direct), puis dans l'ordre inverse dans la seconde condition (empan verbal indirect). Les coefficients de consistance interne varient entre .75 et .91 pour la cote totale (Wechsler, 1997b). Tout comme pour l'empan visuel, la condition directe a été considérée comme une variable d'attention et de vitesse de traitement de l'information, et la condition indirecte, comme une mesure de fonctionnement exécutif.

*Test d'attention sélective 2 et 7 de Ruff* (Ruff et al., 1992). Cette tâche de recherche visuelle et d'annulation a été développée pour mesurer l'attention visuelle soutenue et sélective. Le test est constitué de 20 essais de 15 secondes chacun, où la participante doit identifier d'un trait de crayon un maximum de « 2 » et de « 7 » (stimuli cibles) parmi plusieurs rangées de chiffres (détection automatique) ou de lettres (recherche contrôlée) distribués aléatoirement. Deux cotes de vitesse sont obtenues en fonction du nombre de cibles correctement identifiées selon le type de distracteurs (lettres ou chiffres) et en soustrayant les erreurs commises. Les coefficients de fidélité test-retest varient entre .84 et .97, et une bonne consistance interne a été montrée ( $\alpha \geq .80$  Ruff et al., 1992). Les cotes obtenues aux deux conditions font partie des variables du domaine d'attention et de vitesse de traitement de l'information.

## **Annexe F**

### Batterie de tests neuropsychologiques

- *National Adult Reading Test*
- Figure complexe de Rey-Osterrieth
- Mémoire Logique I et II
- Substitution
- Rey Auditory-Verbal Learning Test
- Trail Making Test A et B
- Test de fluidité verbale
- Paced Auditory Serial Addition Task
- Interférence mot-couleur
- Empan spatial
- Mémoire de chiffres
- Test d'attention sélective 2 et 7 de Ruff

## NART

agenda	_____
	aʒäda
chelem	_____
	ʃlem
zinc	_____
	zäg
oignon	_____
	ɔpɔ
starter	_____
	stɑrtɛR
asthme	_____
	asm
reitre	_____
	RetR
gnome	_____
	gnom
occire	_____
	ɔksiR
rébus	_____
	Rebys
speaker	_____
	spikoɛR
gnose	_____
	gnoz
stagnant	_____
	stagnä
fasciste	_____
	fajist
coccyx	_____
	kɔksis
isthme	_____
	ism
prompt	_____
	pRɔ(pt) pRɔ(p)t
béotien	_____
	beɔʒjä
varech	_____
	vaRɛk
lichen	_____
	likɛn

aulx	_____
	o
seing	_____
	sä
argutie	_____
	aRɣysi
damner	_____
	däme
joug	_____
	ʒu
charisme	_____
	kaRism
aulne	_____
	o(l)n
beatnik	_____
	bitnik
broc	_____
	bRo
gars	_____
	gɑ
pouls	_____
	pu
croc	_____
	kRo
fuel	_____
	fjul
scherzo	_____
	skɛRdzo
facétie	_____
	fasesi
charale	_____
	kaRal
caecal	_____
	sekal
chorion	_____
	kɔRjɔ
choanes	_____
	kɔan
chamsin	_____
	xamsin (Ramsin)

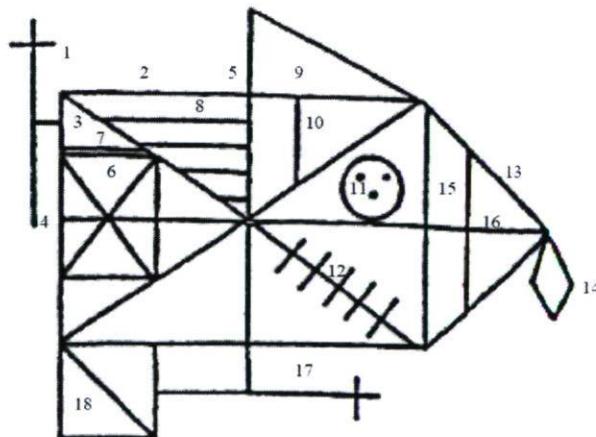
TOTAL ERREURS : \_\_\_\_\_

FIGURE COMPLEXE (ROCF)

	COPIE	RAPPEL IMMÉDIAT	RAPPEL DIFFÉRÉ
1. Croix attenante à l'angle supérieur gauche du grand rectangle			
2. Grand rectangle. armature de la figure			
3. Grand X formée par les diagonales du grand rectangle			
4. Médiane horizontale du grand rectangle 2			
5. Médiane verticale du grand rectangle 2			
6. Petit rectangle intérieur avec ses 2 diagonales intérieures			
7. Petit segment horizontal au-dessus de l'élément 6			
8. 4 hachures parallèles situées dans le quadrant supérieur droit			
9. Triangle rectangle au-dessus du quadrant supérieur droit			
10. Petite perpendiculaire située dans le quadrant supérieur droit			
11. Cercle avec les 3 points dans le quadrant supérieur droit			
12. 5 hachures perpendiculaires à la diagonale inférieure droite			
13. Triangle isocèle avec ses 2 côtés égaux construit sur le côté droit			
14. Petit losange simé au sommet du triangle 13			
15. Segment situé dans le triangle 13, parallèle au côté du rectangle 2			
16. Prolongement de la médiane horizontale 4 sur le côté droit			
17. Croix inférieure avec le petit prolongement de la médiane 5			
18. Carré sous le coin inférieur gauche avec sa diagonale			
TOTAL	___/36	___/36	___/36

CRITÈRES DE CORRECTION

Correcte	Bien placée :	2 pts
	Mal placée :	1 pt
Déformée ou incomplète mais reconnaissable	Bien placée :	1 pt
	Mal placée :	0.5 pt
Méconnaissable ou absente		0 pt



## MÉMOIRE LOGIQUE

Histoire A	(RI)		(RD)		Critères de correction
	Unités	Thèmes	Unités	Thèmes	
Jeanne					Jeanne ou une variante du nom
Duval					Duval
de Montréal					Montréal (peu importe le contexte)
Est.					Est (peu importe le contexte)
employée					Indication que le personnage principal est une femme
comme cuisinière					Indication qu'elle a un emploi
dans une cafétéria					Cuisinière ou un mot apparent (e.g., fait la cuisine)
d'école.					Cafétéria
					Ecole
est allée au poste					Indication que le personnage principal est employée où qu'elle travaille
de police					Poste ou expression désignant poste de police
où elle a raconté					Police (peu importe le contexte)
que la veille.					Indication qu'elle a rapporté les faits à quelqu'un en autorité
elle avait été attaquée					Indication que le vol a été commis la veille
et qu'on lui avait volé					Indication qu'elle a été menacée
56 dollars					Indication qu'un vol a eu lieu
sur la rue Sainte-Catherine.					Indication que le montant volé est plus de 49\$ et moins de 60\$
					Rue Sainte-Catherine
Elle avait quatre					Indication que le personnage principal a rapporté qu'elle a été volée
jeunes enfants.					Quatre est nécessaire ainsi qu'une indication que les enfants sont les siens
le loyer n'était pas payé					Enfants ou un synonyme
et ils n'avaient pas mangé					Indication que le personnage principal a des enfants
depuis deux jours.					Une phrase indiquant que le loyer est dû
Les policiers.					Indication que les enfants ou la famille sont sans nourriture
touchés par ce triste récit.					deux jours est nécessaire ou une phrase signifiant deux jours (1 à 2 jours, 2-3 jours)
ont donné de l'argent					Indication que les personnages sont dans le besoin
à la pauvre femme.					Un mot ou une phrase signifiant un ou plusieurs membres du département de police
					Indication que l'histoire suscite la sympathie
					Indication que les policiers ont eu de la sympathie pour la femme
					Indication que les policiers ont donné de l'argent
					Indication que l'argent a été donné à la femme ou à ses enfants
					Indication que la police a directement répondu aux besoins de la femme
<b>Résultats</b>	/25	/7	/25	/7	

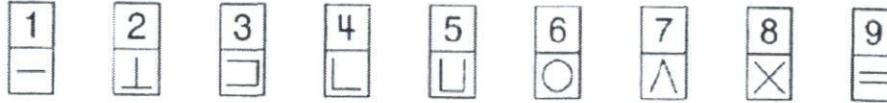
## MÉMOIRE LOGIQUE

**Histoire A (Reconnaissance)**

1. Quel était le nom de la femme ?
  - Jeanne Duval**
  - Jeannette Laval
  - Jeannette Proux
2. D'où venait-elle ?
  - Cantons de l'Est
  - Montréal Est**
  - Québec
3. Que faisait-elle comme travail ?
  - Serveuse
  - Femme de ménage
  - Cuisinière**
4. Où travaillait-elle ?
  - Dans un hôtel
  - Dans une école**
  - Dans un centre d'accueil
5. Que lui est-il arrivé ?
  - Elle a été volée**
  - Elle a eu un accident
  - Elle a gagné un prix
6. Combien d'argent lui a-t-on volé ?
  - 56\$**
  - 65\$
  - 84\$
7. Sur quelle rue a eu lieu le vol ?
  - Saint-Laurent
  - Sainte-Catherine**
  - Saint-Denis
8. Avait-elle des enfants ? Combien ?
  - 0
  - 2
  - 4
9. Depuis combien de temps n'avaient-ils pas mangés ?
  - 1 jour
  - 2 jours**
  - 3 jours
10. Qu'ont fait les policiers ?
  - Ils ont reconduit la femme chez elle
  - Ils ont arrêté le voleur
  - Ils ont donné de l'argent à la femme**

Total \_\_\_\_\_ /10

SUBSTITUTION (DIGIT SYMBOL)



PRATIQUE

TEST

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

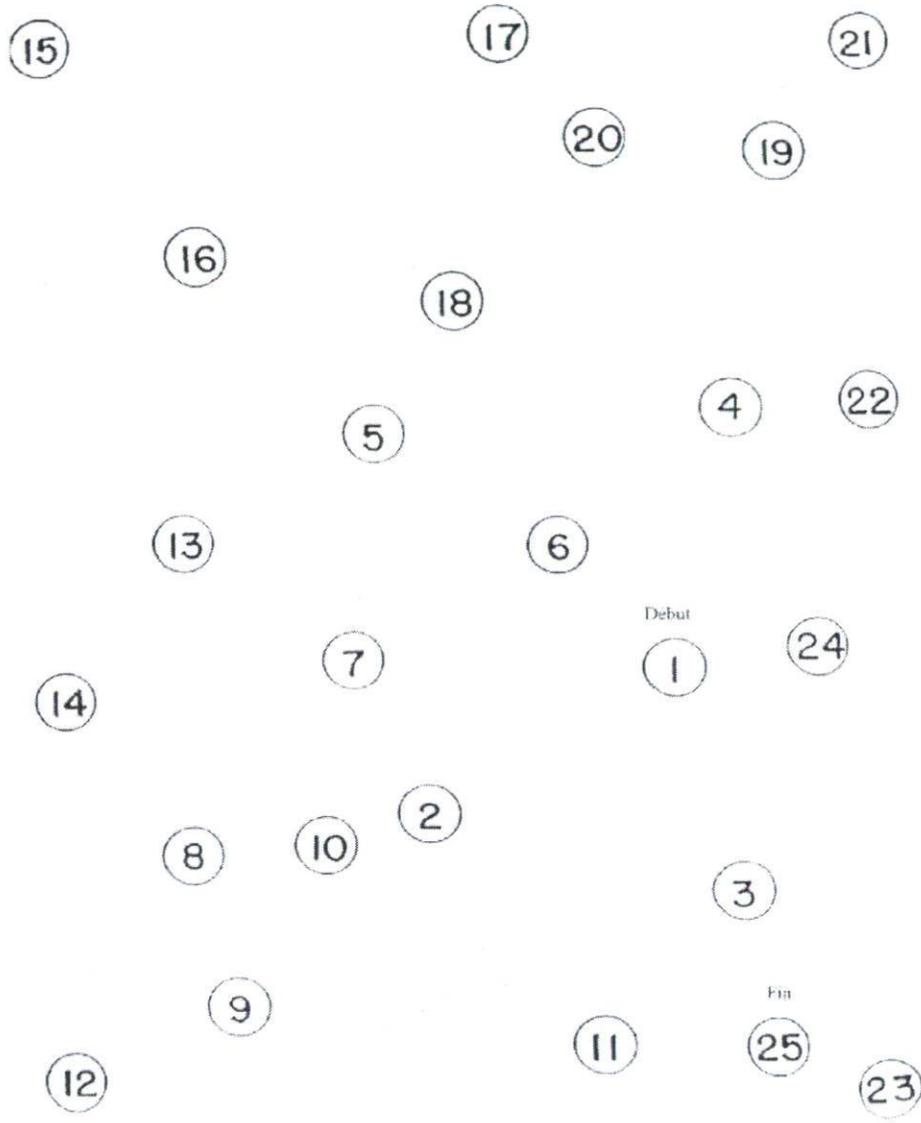
TOTAL : \_\_\_\_\_/133



## LISTE DE MOTS (RAVLI)

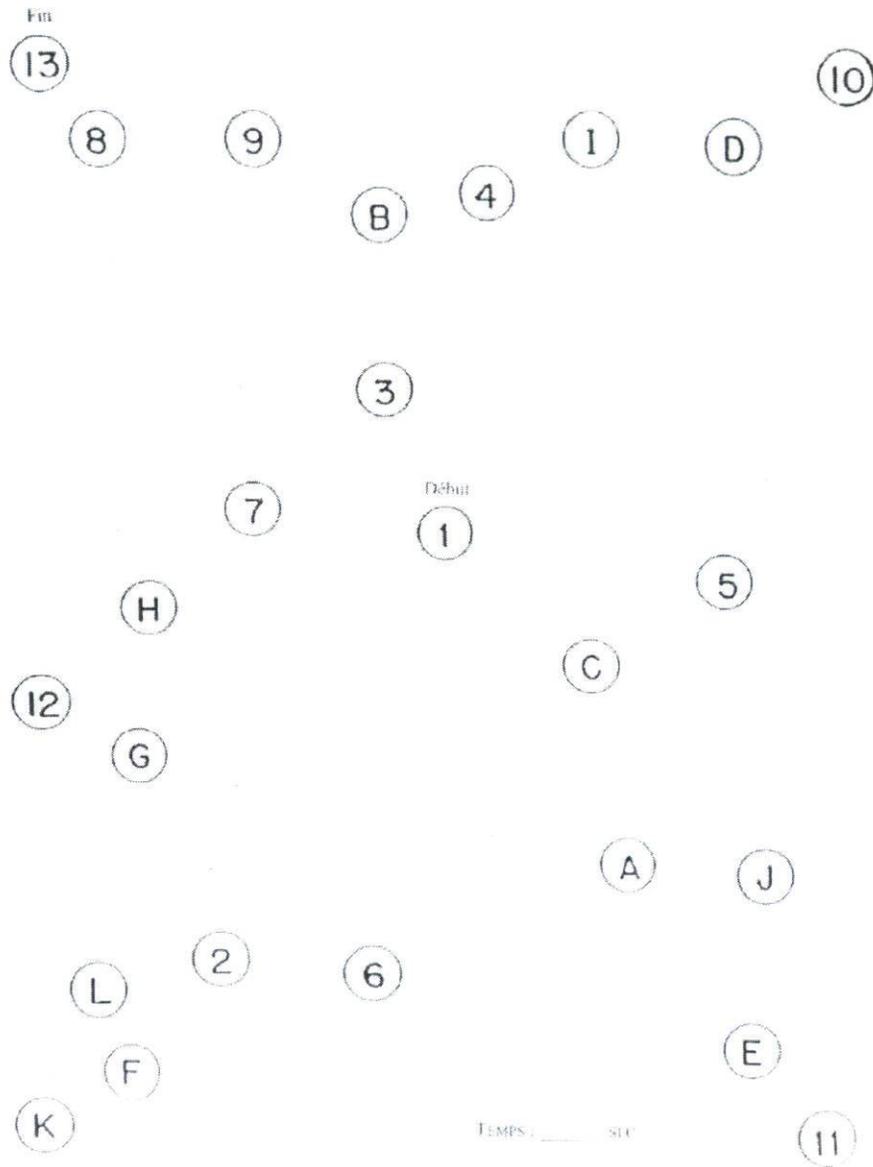
	Rappel Différé	Mots	O	N	Mots (suite)	O	N	Mots (suite)	O	N	
1. Tambour		Ceinture (A)			Café (A)			Paysan (A)			
2. Rideau		Fenêtre (SA)			Saison (PA)			Barbe (SA)			
3. Ceinture		Casquette (A)			Rivière (A)			Image (B)			
4. Café		Étable (SA)			Éponge (B)			Maison (A)			
5. École		Berger (B)			Rideau (A)			Étranger (PB)			
6. Parent		Moustache (A)			Fleur (SA)			Jardin (A)			
7. Soleil		Photo (SB)			Couleur (A)			Lunette (B)			
8. Jardin		École (A)			Pupitre (B)			Bas (SB)			
9. Casquette		Serviette (PA)			Fusil (B)			Soulier (B)			
10. Paysan		Crayon (B)			Stylo (SA)			Enseignant (SA)			
11. Moustache		Résidence (SA)			Église (B)			Fourneau (B)			
12. Dindon		Poisson (B)			Dindon (A)			Nid (SB)			
13. Couleur		Soleil (A)			Campagne (PB)			Enfant (SA)			
14. Maison		Bidon (PA)			Bateau (B)			Tambour (A)			
15. Rivière		Oreille (PA)			Saveur (PA)			Clé (PA)			
		Moineau (B)			Parent (A)			Mouton (B)			
		Montagne (B)			Eau (SA)						
Mots justes											
Mots doubles		Nombre de mots de la liste A reconnus							/15		
Mots faux		Nombre de mots oubliés									
Intrusions A		Nombre de fausses reconnaissances							/35		
Intrusions B											

TRACÉS DE PISTES (TMT-A)



TEMPS : \_\_\_\_\_ SEC

TRACÉS DE PISTES (TMT-B)



FLUIDITE VERBALE (LEXICALE)		
P		F
	1-15 sec	
	16-30 sec	
	31-45 sec	
	46-60 sec	
TOTAL VRAIS MOTS : _____ MOTS FAUX : _____ RÉPÉTITION / FAMILLE : _____		TOTAL VRAIS MOTS : _____ MOTS FAUX : _____ RÉPÉTITION / FAMILLE : _____

FLUIDITÉ VERBALE (SÉMANTIQUE)
-------------------------------

Animaux		Fruits / Meubles
	1-15 sec	
	16-30 sec	
	31-45 sec	
	46-60 sec	
TOTAL VRAIS MOTS : _____ MOTS FAUX : _____ RÉPÉTITION / FAMILLE : _____		TOTAL VRAIS MOTS (FRUITS): _____ TOTAL VRAIS MOTS (MEUBLES): _____ MOTS FAUX : _____ RÉPÉTITION / FAMILLE : _____

## PASAT (3 SECONDES)

## Pratique

	6+1	3	5	2	6	4	5	3	1	4
RÉP	7 ___	4 ___	8 ___	7 ___	8 ___	10 ___	9 ___	8 ___	4 ___	5 ___

## Test

	1+4	3	1	5	1	3	5	2	6	5
RÉP	5 ___	7 ___	4 ___	6 ___	6 ___	4 ___	8 ___	7 ___	8 ___	11 ___
	4	6	3	5	3	6	4	2	5	1
RÉP	9 ___	10 ___	9 ___	8 ___	8 ___	9 ___	10 ___	6 ___	7 ___	6 ___
	5	4	6	3	2	1	6	4	5	3
RÉP	6 ___	9 ___	10 ___	9 ___	5 ___	3 ___	7 ___	10 ___	9 ___	8 ___
	4	2	6	1	5	2	4	5	3	1
RÉP	7 ___	6 ___	8 ___	7 ___	6 ___	7 ___	6 ___	9 ___	8 ___	4 ___
	6	5	4	1	6	2	4	3	5	6
RÉP	7 ___	11 ___	9 ___	5 ___	7 ___	8 ___	6 ___	7 ___	8 ___	11 ___
	3	1	5	2	4	5	1	3	6	2
RÉP	9 ___	4 ___	6 ___	7 ___	6 ___	9 ___	6 ___	4 ___	9 ___	8 ___
Total des réponses correctes :										/60

## PASAT (2 SECONDES)

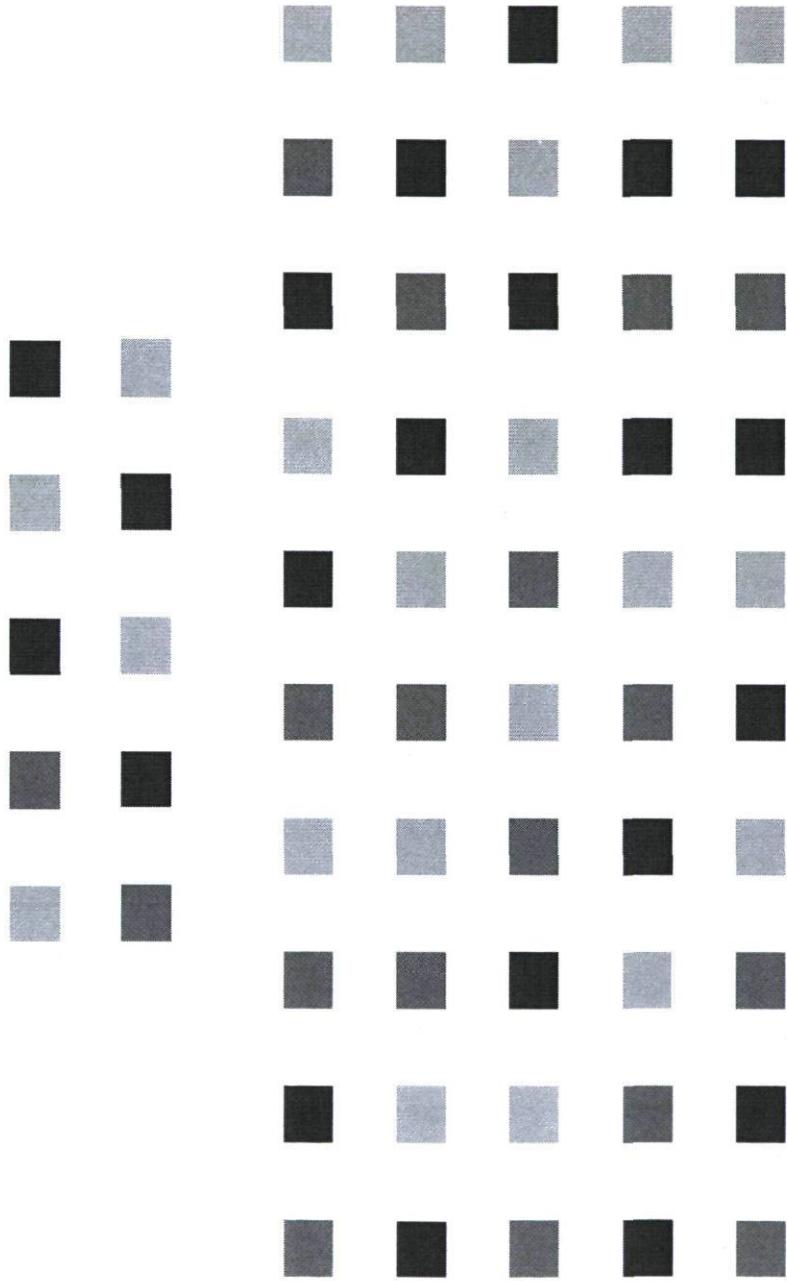
## Pratique

	6+1	3	5	2	6	4	5	3	1	4
RÉP	7 ___	4 ___	8 ___	7 ___	8 ___	10 ___	9 ___	8 ___	4 ___	5 ___

## Test

	4+3	6	2	5	1	4	6	3	1	5
RÉP	7 ___	9 ___	8 ___	7 ___	6 ___	5 ___	10 ___	9 ___	4 ___	6 ___
	2	4	6	3	5	4	1	6	2	3
RÉP	7 ___	6 ___	10 ___	9 ___	8 ___	9 ___	5 ___	7 ___	8 ___	5 ___
	5	6	4	5	2	6	4	1	3	5
RÉP	8 ___	11 ___	10 ___	9 ___	7 ___	8 ___	10 ___	5 ___	4 ___	8 ___
	6	3	4	2	6	5	2	1	6	4
RÉP	11 ___	9 ___	7 ___	6 ___	8 ___	11 ___	7 ___	3 ___	7 ___	10 ___
	2	3	5	1	6	4	5	3	6	4
RÉP	6 ___	5 ___	8 ___	6 ___	7 ___	10 ___	9 ___	8 ___	9 ___	10 ___
	1	5	3	1	6	3	5	4	2	6
RÉP	5 ___	6 ___	8 ___	4 ___	7 ___	9 ___	8 ___	9 ___	6 ___	8 ___
Total des réponses correctes :										/60

INTERFÉRENCE MOT-COULEUR (DÉNOMINATION DE COULEURS)



INTERFÉRENCE MOT-COULEUR (INHIBITION)

	rouge	bleu	vert	bleu	vert
	<b>rouge</b>	bleu	rouge	vert	rouge
bleu	vert	bleu	rouge	bleu	<b>rouge</b>
bleu	vert	bleu	rouge	vert	<b>bleu</b>
rouge	vert	rouge	bleu	vert	<b>rouge</b>
bleu	vert	bleu	rouge	vert	<b>rouge</b>
vert	bleu	<b>rouge</b>	bleu	vert	<b>rouge</b>

INTERFÉRENCE MOT-COULEUR (INHIBITION/ALTERNANCE)										
	bleu	rouge	vert	rouge	bleu					
	vert	rouge	vert	rouge	bleu					
vert	bleu	vert	bleu	rouge	vert	rouge	rouge	rouge	rouge	bleu
rouge	bleu	rouge	vert	bleu	vert	bleu	rouge	rouge	rouge	bleu
bleu	rouge	vert	rouge	rouge	vert	bleu	rouge	rouge	bleu	rouge
bleu	vert	bleu	vert	rouge	rouge	vert	rouge	rouge	bleu	vert
vert	rouge	rouge	bleu	vert	bleu	rouge	rouge	vert	rouge	rouge

Note. Dans la version originale du test Interférence mots-couleurs, la condition de dénomination de couleurs contient des carrés imprimés en bleus, rouges ou verts. Dans les conditions d'inhibition et d'inhibition/alternance, les mots « BLEU », « ROUGE » et « VERT » sont imprimés d'une couleur différente du mot.

2&7DERUFF	
86621219601645371041967996530424728784873523088945	
26897817385582687685065512482195376539790566184320	
70951679434719948259152547083951505263353258179507	
IWRVQZ2EBWOI2HL7EVBWNR75TUEYLDQM2X7Z2CGYT7D2APL2G	
BYDQ2PUFFV7E1YLAZT72EHJ2JRK72RN7SUSW7PCX2IEJGHTMVZ	
S2BEI7X2UQEYI7PA7DGGJLZCB7GJDASGLEC7NI2WC7TMM2LAPQ2S	
U7WRSFD7FHRVC72REYI2AHSHJ2DE7BERNTMW7PIY2PEJGH7OQW	
WPUNO2HFGZH2HJL2SLQI7EUC7NEJDRUSS7LKY2PFSTA2L7L2BT	
MTOV2B7SI2KEU2LXCVQI2XZPIGOL2WIC2MQ7ZCXOYI7WS7AVW	
65147033573058260375862624931563009424781361791209	
03814732839843271867158718532005167913411535294214	
44283067902951505763375858094758347089546370392373	
36692585023538018921765320429551789573408592340788	
32337951250516611034248053876433087321196537097423	
53921032469731651700953493427474884214192152359014	
YGSISQW7Z2T7XUT7IOEU2WLITRFHVCQPLHI7OTH27FM2SLARJ2	
P7HFRSYT7VMHWQG7D2ENEJ7P7RGF2S7SG2LWXPXBRI2C7IWR	
XBZY2SCT7LIMTY2SQ2XCEY7WUJJE2XYUVX2ARV7IVBIY7UQT7J	
57033556459752653071912153231974140689873524655032	
36769201484264557309124687318504661093217446379281	
83291091428941402687784319980246539143710745926471	
CGHFPITRACMW7EWS2STYM7Q7YOXTPQ7UK2CKV2NY2PN7CHL72PS	
JHSYO7BEUD7IH2KYT7GSQL7LVCK2SC2ZPYZ7WU7XUL2MXXR2ZWMO	
OP2STOPXYB7LU2ZEIRNKJ2SPXZY7L7DTPY7V7PWXX7I2EY7LSXV2D	
XHP5Q2EBMWES7POC2X2SEITPV7ETYPBN7LPAB2V7PW7M2ME7SRPZ	
YKH7PXRBCMNYT2AR7S7C2HLT2OCT7H7LW2EXZ7TLBP2WLQVAB	
I2N7SNTSL7EW7G7PX2IVNI7S7PLKRCNUSAPT7RA7GH2JK2JCG7QPJ2	
73099341597312482450914790431204243359321783294013	
34701978330913474392817007312982844310384240210984	
67988156871939383923721636129037883271088313043241	

## **Annexe G**

Corrélations de Pearson entre les variables médiatrices potentielles

	TTS	WASO	ES	Nb éveils >1 min	% stade 2	% stades 3-4	% REM	ÉHAD- A	ÉHAD- D	ÉHAD- Totale	IMF- Générale	IMF- Activités	IMF- Motivation	IMF- Mentale	IMF- Totale	LÉV	Événement stressant 24 dernières heures
TTS	1	-0,42**	0,61**	-0,13	-0,13	0,11	0,20	0,28*	-0,06	0,16	-0,12	-0,05	-0,14	-0,06	-0,13	0,09	0,13
WASO	-0,42**	1	-0,90**	0,63**	0,09	-0,26	-0,20	-0,19	-0,04	-0,15	0,03	-0,15	0,01	-0,17	-0,08	-0,23	0,01
ES	0,61**	-0,90**	1	-0,56**	-0,06	0,25	0,25	0,24	0,02	0,17	-0,06	0,06	0,06	0,14	-0,01	0,22	0,02
Nb éveils >1 min	-0,13	0,63**	-0,56**	1	-0,01	-0,24	-0,25	-0,26	-0,16	-0,24	-0,11	-0,16	0,04	-0,09	-0,11	-0,29*	0,02
% stade 2	-0,13	0,09	-0,06	-0,01	1	-0,69**	-0,60**	-0,05	-0,07	-0,07	-0,00	0,03	0,03	0,05	0,02	0,01	0,05
% stades 3-4	0,11	-0,26	0,25	-0,24	-0,69**	1	0,36**	-0,07	0,03	-0,03	-0,11	-0,19	-0,08	-0,16	-0,13	0,02	-0,14
% REM	0,20	-0,20	0,25	-0,25	-0,60**	0,36**	1	0,23	0,15	0,22	0,11	0,16	0,19	-0,07	0,14	0,11	-0,04
ÉHAD-A	0,28*	-0,19	0,24	-0,26	-0,05	-0,07	0,23	1	0,54**	0,92**	0,29*	0,50**	0,25*	0,28*	0,41**	0,54**	0,25
ÉHAD-D	-0,06	-0,04	0,02	-0,16	-0,07	0,03	0,15	0,54**	1	0,83**	0,55**	0,63**	0,57**	0,41**	0,69**	0,35**	0,14
ÉHAD- Totale	0,16	-0,15	0,17	-0,24	-0,07	-0,03	0,22	0,92**	0,83**	1	0,45**	0,63**	0,44**	0,38**	0,60**	0,52**	0,23
IMF- Générale	-0,12	0,03	-0,06	-0,11	-0,00	-0,11	0,11	0,29*	0,55**	0,45**	1	0,52**	0,55**	0,44**	0,92**	0,21	-0,05
IMF- Activités	-0,05	-0,15	0,06	-0,16	0,03	-0,19	0,16	0,50**	0,63**	0,63**	0,52**	1	0,40**	0,42**	0,73**	0,53**	0,39**
IMF- Motivation	-0,14	0,01	0,06	0,04	0,03	-0,08	0,19	0,25*	0,57**	0,44**	0,55**	0,40**	1	0,24	0,72**	0,19	-0,01
IMF-Mentale	-0,06	-0,17	0,14	-0,09	0,05	-0,16	-0,07	0,28*	0,41**	0,38**	0,44**	0,42**	0,24	1	0,58**	0,21	0,11
IMF-Totale	-0,13	-0,08	-0,01	-0,11	0,02	-0,13	0,14	0,41**	0,69**	0,60**	0,92**	0,73**	0,72**	0,58**	1	0,34**	0,08
LÉV	0,09	-0,23	0,22	-0,29*	0,01	0,02	0,11	0,54**	0,35**	0,52**	0,21	0,53**	0,19	0,21	0,34**	1	0,30*
Événement stressant 24 dernières heures	0,13	0,01	0,02	0,02	0,05	-0,14	-0,04	0,25	0,14	0,23	-0,05	0,39**	-0,01	0,11	0,08	0,30*	1

TTS=Temps total de sommeil; WASO=Temps d'éveil après l'endormissement (*Wake after sleep onset*); ES=Efficacité du sommeil; REM=Rapid Eye Movement; ÉHAD-A=Échelle hospitalière de dépression et d'anxiété - Sous-échelle anxiété; ÉHAD-D=ÉHAD - Sous-échelle dépression; IMF=Index multidimensionnel de la fatigue; LEV=Liste des événements de vic. Les variables en caractère gras sont celles qui ont été sélectionnées pour les modèles médiateurs finaux.

\*\* La corrélation est significative au niveau 0.01 bilatéral.

\* La corrélation est significative au niveau 0.05 bilatéral.

## **Annexe H**

Critères d'assignation aux deux groupes selon la présence ou l'absence de symptômes  
d'insomnie

Outil	Critère	Groupe	
		Insomnie	Bonnes dormeuses
Auto-enregistrement quotidien du sommeil	Symptômes d'insomnie (endormissement ou éveil pendant la nuit $\geq 30$ minutes)	$\geq 3$ nuits/semaine	$\leq 2$ nuits/semaine
Index de sévérité de l'insomnie	Plainte de difficultés de sommeil	OU	ET
• Item « À quel point avez-vous été <b>insatisfait</b> e de votre sommeil »		3 (beaucoup) ou 4 (extrêmement)	0 (pas du tout), 1 (un peu) ou 2 (moyennement)
Index de sévérité de l'insomnie	Sévérité des difficultés de sommeil	ET	ET
• Cote totale		$\geq 15$	$< 8$