



**HAL**  
open science

# Le fonctionnement de la mémoire prospective dans le cancer du sein : étude de l'effet du sommeil à l'aide d'une épreuve de réalité virtuelle

Mylène Duivon

► **To cite this version:**

Mylène Duivon. Le fonctionnement de la mémoire prospective dans le cancer du sein : étude de l'effet du sommeil à l'aide d'une épreuve de réalité virtuelle. Psychologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC008 . tel-03270728

**HAL Id: tel-03270728**

**<https://theses.hal.science/tel-03270728>**

Submitted on 25 Jun 2021

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

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



Normandie Université

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Le fonctionnement de la mémoire prospective dans le cancer du sein : étude de l'effet du sommeil à l'aide d'une épreuve de réalité virtuelle**

Présentée et soutenue par  
**Mylene DUIVON**

**Thèse soutenue le 02/06/2021  
devant le jury composé de**

M. MATHIEU HAINSELIN	Maître de conférences HDR, Université Amiens Picardie Jules Verne	Rapporteur du jury
Mme JOSEE SAVARD	Professeur, Université de Laval	Rapporteur du jury
M. PHILIPPE ALLAIN	Professeur des universités, Université d'Angers	Membre du jury
Mme FLORENCE COUSSON-GELIE	Professeur des universités, Université Montpellier 3 Paul Valéry	Membre du jury
Mme FLORENCE JOLY	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme BENEDICTE GIFFARD	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
Mme BEATRICE DESGRANGES	Directeur de recherche à l'INSERM, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse
M. FRANCIS EUSTACHE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury

**Thèse dirigée par BENEDICTE GIFFARD et BEATRICE DESGRANGES,  
Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE







# Remerciements

---

*Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury, le Pr Josée Savard et le Dr Mathieu Hainselin, d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que les Pr Florence Cousson-Gélie, Florence Joly, Philippe Allain et Francis Eustache d'être examinateurs de cette thèse.*

*Je remercie également le Pr Francis Eustache et la DR Béatrice Desgranges de m'avoir accueillie au sein de l'unité U1077 ces quatre dernières années.*

*Merci Bénédicte, de m'avoir acceptée en premier lieu pour un stage de master recherche et ensuite donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Grâce à vous j'ai découvert la Normandie et son incroyable météo (finalement on s'y habitue... au manque de soleil). Merci pour votre confiance, votre bienveillance, vos attentions. Je suis vraiment heureuse de vous avoir eu comme directrice de thèse.*

*Merci également à Béatrice de m'avoir encadrée durant ces quatre années, et surtout pour vos conseils scientifiques, une aide précieuse pour avancer dans ma réflexion.*

*Joy, cette thèse n'aurait pas été pareille sans toi... toujours présente, jusqu'au dernier moment, que ce soit physiquement ou par téléphone parce qu'on est confiné... Une pile électrique avec un cœur énorme qui n'a pas cessé de m'encourager, me soutenir, prendre soin de moi.*

*Merci à toutes les personnes du Centre François Baclesse et du centre de traitement de données, notamment les oncologues, Florence, Jean-Michel, Bénédicte, François, Céline, Marie, Idir, Sophie et Justine, pour votre investissement dans le recrutement des patientes, la gestion du protocole, des données, et l'aide statistique.*

*Merci également aux Dr Christine Geslain et Anne de La Sayette du centre UC-IRSA de Caen pour leur aide au recrutement des sujets sains.*

*Merci au Pr Fausto Viader pour l'inclusion des sujets sains mais également pour avoir accepté de participer à l'étude pendant mon stage de recherche, au moins vous aviez les bons arguments pour rassurer les participantes sur le protocole.*

*Un grand merci aux membres du Centre Interdisciplinaire de Réalité Virtuelle de l'Université de Caen et notamment à Sophie et Nicolas pour avoir toujours été présents et pour votre gentillesse, c'était un vrai plaisir de travailler avec vous.*

*Merci aux personnes de l'unité avec qui j'ai partagé ces quatre années. Florence, merci pour ta franchise, ta générosité, ton oreille attentive et ton soutien. Merci à Julien pour toutes les fois où tu*

*m'as sauvée de galères d'ordinateur et surtout de m'avoir fait découvrir la Batucada, bientôt les carnivals ! Merci également à Franck et Patrice pour leur aide avec la polysomnographie et à Dominique, Nelly (tes pains d'épices sont vraiment trop bons !), Brigitte, Philippe, Paul et Thibault pour votre aide administrative.*

*Un grand merci à toutes les personnes qui ont fait partie de l'équipe PROSOM-K : Sébastien, Lucie, Nathan, Juliette. Sébastien, merci pour ton organisation et ta rigueur (il faudrait que tu m'en donnes un peu). Lucie « le coup de cœur » comme tu dis, une rencontre merveilleuse, tu es vraiment une belle personne qui m'aide à toujours voir le positif. Tous ces soirs de passations n'auraient pas été aussi agréables sans toi, c'est passé beaucoup trop vite !*

*Merci à toutes les personnes avec qui j'ai partagé de supers moments dans le bureau des doctorants (et en dehors), tous les fous rires, les discussions interminables du vendredi, les vidéos gênantes. Alex, arrivées ensemble en thèse, merci de m'avoir fait autant rire avec tes montages photos, tes vidéos, tes histoires rocambolesques (il n'y a qu'à toi que ça arrive), et le fameux « toujours plus ... ». Renaud, le « papa » du bureau toujours présent pour nous apporter ton aide et ton savoir sans limites (même sur le chauffage à bain d'huile), merci pour tes imitations, tes « punchlines », tes danses. Céline, merci pour ces discussions qui m'ont souvent aidée à « voir plus loin », je suis là si tu as à nouveau besoin d'une traduction de l'accent du sud-ouest (oui oui c'était bien du français). Rémi, tes bruits bizarres, tes blagues, tes réparties, tes « j'ai oublié ma gamelle » manquent au bureau. Harmony, le concentré d'émotions, merci d'avoir été là quand j'avais besoin de câlins. Prany, merci de nous avoir initiés aux pauses du midi face à la mer et aux baignades alors que la Manche était beaucoup trop froide. Marine, merci de nous remettre dans la voie de la raison quand « on part trop loin », pour ton franc-parler et tes partages musicaux, à quand le festival de musique dans le Perche ? Laura, merci de nous faire tous les jours partager ta bonne humeur, que ce soit avec des guirlandes de Noël qui piquent les yeux, tes partages de vidéos drôles (ou pas), tes anecdotes, et pour ta générosité et ta spontanéité.*

*Pauline, Gwendolyne, Amine, Leo, merci pour ces moments partagés qui m'ont bien aidée à me changer les idées au cours de ces dernières semaines.*

*Merci aussi à toutes les personnes de l'unité avec qui j'ai partagé de bons moments que ce soit au laboratoire ou autour d'un verre dont Paul, Stéphane, Charlotte, Pierre, Marty, Gregory, Giovanni, David.*

*Un énorme merci à la team « Heing », Elo et Soso, présentes depuis mon (notre) 1er jour à Caen, pour tous nos repas au CROUS, nos pique-niques, toutes nos visites de la Normandie. Puis Jérémy et Marie qui ont rejoint la team, et bientôt une nouvelle arrivante... Je suis très heureuse de vous avoir auprès de moi, la vie Caennaise ne serait pas aussi bien sans vous et bien évidemment Vincent...*

*Toi qui a tout abandonné pour me suivre, alors qu'on ne voyait même pas où se situait Caen « ah oui c'est dans le nord quand même... ». Souriant, attentionné, patient, généreux, toujours à m'encourager et m'aider à donner le meilleur de moi-même. Merci d'être présent tous les jours à mes côtés, ma vie ne serait pas aussi belle sans toi.*

*Un grand merci à tous mes ami(e)s du Sud, même si nous ne nous sommes pas beaucoup vus durant ces quatre années, merci pour ces bons moments partagés à chaque fois que je descendais et pour les prochains à venir. Un énorme merci à Angélique, Quentin, Mélina, et Noémie d'avoir fait le déplacement jusqu'à Caen.*

*Merci à ma mère et mes sœurs, grâce à qui j'en suis là aujourd'hui. Merci d'être toujours là pour me soutenir, m'encourager, me faire rire, pour les vacances « chez tatie » avec mes neveux, il me tarde de vous retrouver. Merci également à la famille de Vincent, pour votre soutien et votre générosité.*

*Et enfin je tiens à remercier toutes les participantes que j'ai pu voir au cours de ma thèse, ce travail a pu être possible grâce à vous, avec qui j'ai passé de très bons moments qui m'ont rappelé pourquoi j'avais choisi la recherche.*

# Table des matières

---

## REMERCIEMENTS

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

## ABRÉVIATIONS

## INTRODUCTION GENERALE ..... 1

## CADRE THEORIQUE..... 5

<b>1. LE CANCER DU SEIN .....</b>	<b>5</b>
1.1 INTRODUCTION AU CANCER .....	5
1.2 ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	6
1.3 PARCOURS DE SOIN D'UNE PATIENTE.....	6
1.4 EFFETS SECONDAIRES PSYCHOLOGIQUES DU CANCER ET DE SES TRAITEMENTS.....	10
<b>2. LES TROUBLES COGNITIFS DANS LE CANCER DU SEIN .....</b>	<b>12</b>
2.1 UNE PLAINTÉ FREQUENTE.....	12
2.2 DES DIFFICULTÉS COGNITIVES PARTIELLEMENT OBJECTIVÉES .....	13
2.3 RECOMMANDATIONS POUR HARMONISER L'ÉVALUATION COGNITIVE DANS LE CANCER .....	14
<b>3. QUELS EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS AU CANCER DU SEIN AFFECTENT LA COGNITION ? .....</b>	<b>15</b>
3.1 L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC.....	15
3.2 IMPACT DES TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	16
<b>4. NEUROIMAGERIE DANS LE CANCER DU SEIN ET IMPACT SUR LA COGNITION .....</b>	<b>18</b>
4.1 DES ATTEINTES OBSERVÉES AVANT L'INITIATION DES TRAITEMENTS ADJUVANTS .....	18
4.2 IMPACT DU CANCER ET DES TRAITEMENTS ADJUVANTS, LE RÔLE MAJEUR DE LA CHIMIOTHÉRAPIE.....	19
4.3 QUELLES CONSÉQUENCES SUR LE FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE ? .....	22
<b>5. LA MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>22</b>
5.1 DÉFINITION DE LA MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE.....	23
5.2 LES MODÈLES DE LA MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE .....	24
5.3 LES MÉTHODES D'ÉVALUATION DE LA MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE.....	28
5.4 MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE, QU'EN EST-IL DANS LE CANCER ? .....	29
<b>6. LA MÉMOIRE PROSPECTIVE.....</b>	<b>36</b>
6.1 DÉFINITION ET CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉMOIRE PROSPECTIVE .....	36



6.2	LE FONCTIONNEMENT DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE : LES DIFFERENTS MODELES.....	38
6.3	LES MODELES DE REACTIVATION DE L'INTENTION.....	41
6.4	LA THEORIE DYNAMIQUE DES PROCESSUS MULTIPLES.....	46
6.5	LES METHODES D'EVALUATION DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE.....	47
6.6	MEMOIRE PROSPECTIVE, QU'EN EST-IL DANS LE CANCER DU SEIN ?.....	53
<b>7.</b>	<b>LE SOMMEIL.....</b>	<b>62</b>
7.1	UNE FONCTION PHYSIOLOGIQUE PRIMORDIALE.....	62
7.2	ÉLECTROPHYSIOLOGIE DU SOMMEIL.....	63
7.3	LES TROUBLES DU SOMMEIL.....	67
7.4	LES FACTEURS INFLUENÇANT LE SOMMEIL DANS LA POPULATION GENERALE.....	67
7.5	LES METHODES D'EVALUATION DU SOMMEIL.....	69
<b>8.</b>	<b>LE SOMMEIL DANS LE CANCER DU SEIN.....</b>	<b>71</b>
8.1	UNE PLAINTÉ BIEN CONNUE.....	71
8.2	LES TROUBLES DU SOMMEIL DANS LE CANCER DU SEIN, UN MANQUE DE CONNAISSANCES OBJECTIVES.....	74
<b>9.</b>	<b>LE ROLE DU SOMMEIL DANS LA COGNITION.....</b>	<b>79</b>
9.1	LIEN ENTRE LA QUALITÉ DE SOMMEIL SUBJECTIVE ET LE FONCTIONNEMENT COGNITIF.....	79
9.2	LIEN ENTRE LA QUALITÉ DE SOMMEIL OBJECTIVE ET LE FONCTIONNEMENT COGNITIF.....	80
9.3	CONSOLIDATION MNESIQUE AU COURS DU SOMMEIL : DE NOMBREUSES HYPOTHESES.....	81
9.4	LE ROLE DU SOMMEIL DANS LA CONSOLIDATION DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE, ENCORE PEU DE CONNAISSANCES	85
<b>10.</b>	<b>QUELS LIENS ENTRE SOMMEIL ET COGNITION DANS LE CANCER DU SEIN ?.....</b>	<b>90</b>
10.1	ASSOCIATION ENTRE LA PLAINTÉ DE SOMMEIL ET LA PLAINTÉ COGNITIVE.....	90
10.2	ASSOCIATION ENTRE LA PLAINTÉ DE SOMMEIL ET LES PERFORMANCES COGNITIVES.....	91
10.3	REVUE SYSTEMATIQUE DES ETUDES AYANT EVALUE L'ASSOCIATION ENTRE SOMMEIL ET COGNITION CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER NON-CEREBRAL.....	93
<b>11.</b>	<b>OBJECTIFS DE LA THESE.....</b>	<b>151</b>
<b><u>PARTIE EXPERIMENTALE.....</u></b>		<b>153</b>
<b>CONTEXTE DE L'ÉTUDE 1.....</b>		<b>153</b>
<b>ÉTUDE 1 : MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF DANS LE CANCER DU SEIN.....</b>		<b>155</b>
<b>CONTEXTE DES ETUDES 2, 3 ET 4, LE PROTOCOLE PROSOM-K.....</b>		<b>183</b>
<b>ÉTUDE 2 : FONCTIONNEMENT DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE DANS LE CANCER DU SEIN, ET IMPACT DE L'HORMONOTHERAPIE.....</b>		<b>197</b>
<b>ÉTUDE 3 : QUALITÉ DE SOMMEIL DANS LE CANCER DU SEIN, EVALUATION AVEC POLYSOMNOGRAPHIE.....</b>		<b>219</b>

<b>ÉTUDE 4 : IMPACT DE L'HORMONOTHERAPIE ET DU SOMMEIL SUR LA CONSOLIDATION DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE</b>	
.....	<b>247</b>

**DISCUSSION GENERALE .....269**

<b>1. LA MEMOIRE EPISODIQUE, UNE BASE COMMUNE IMPACTEE DANS LE CANCER DU SEIN PAR DE MULTIPLES FACTEURS</b>	<b>270</b>
1.1 LA CHIMIOOTHERAPIE, UN EFFET SUR-REPRESENTE ?	271
1.2 LE SELF, UN FACTEUR SOUS-EVALUE	271
1.3 L'HORMONOTHERAPIE, UN IMPACT NEGATIF SUR LA CONSOLIDATION DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE	272
<b>2. LE SOMMEIL, UN MANQUE DE CONNAISSANCES OBJECTIVES</b>	<b>277</b>
2.1 NECESSAIRE A LA CONSOLIDATION MNESIQUE	277
2.2 ... MAIS EGALEMENT AU BIEN-ETRE DES PATIENTES	278
<b>3. PERSPECTIVES</b>	<b>279</b>
3.1 S'APPROCHER ENCORE UN PEU DE L'EVALUATION ECOLOGIQUE IDEALE	279
3.2 DE NOUVELLES PISTES POUR ADAPTER LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE	281
<b>4. CONCLUSION</b>	<b>283</b>

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....285**

**ANNEXES.....319**

<b>ACTUALITES SUR LA PLAINTTE COGNITIVE ASSOCIEE AU CANCER DU SEIN : LA MEMOIRE PROSPECTIVE, UNE MEMOIRE OUBLIEE</b>	<b>319</b>
<b>REST-ACTIVITY RHYTHM AND ACTIGRAPHY-DERIVED SLEEP CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER PATIENTS: DOES ENDOCRINE THERAPY IMPACTS?</b>	<b>331</b>
<b>LE SOMMEIL DANS LES CANCERS NON CEREBRAUX : REVUE DE LA LITTERATURE, MECANISMES POTENTIELS ET PERSPECTIVES POUR MIEUX COMPRENDRE LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES</b>	<b>362</b>
<b>ALTERATIONS DU SOMMEIL ET TROUBLES COGNITIFS DANS LE CANCER DU SEIN</b>	<b>377</b>

# Table des figures et tableaux

---

Figure 1. Exemple de parcours d'une patiente, Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse (Caen) .....	7
Figure 2. Représentation schématique de la récupération d'un souvenir selon le "Self-Memory-System", issue de Conway, (2005) .....	26
Figure 3. Modèle schématique du SMS et CARFAX.....	28
Figure 4. Représentation de l'implication de la mémoire de travail en fonction du type de tâche, figure issue de Graf et Uttl 2001.....	37
Figure 5. Modèle de Ellis (1996) des étapes de la mémoire prospective .....	39
Figure 6. Illustration de la théorie des processus multiples de McDaniel & Einstein (2000).....	45
Figure 7. Modèle dynamique des processus multiples issu de Scullin et al. (2013) .....	47
Figure 8. Photographie du matériel de réalité virtuelle (CIREVE, Caen) .....	53
Figure 9. Tracé EEG des différents stades de sommeil, image issue de Dauvilliers et Billard (2004) ...	65
Figure 10. Schématisation d'un hypnogramme, image issue de Rasch et Born (2013).....	66
Figure 11. Représentation graphique de la puissance spectrale (A) et de l'hypnogramme (B) d'une nuit de sommeil .....	66
Figure 12. Les différents types d'insomnies représentés avec le modèle des 3P, figure issue de l'article de Rhondali et Filbet (2012) .....	74
Figure 13. Modélisation du dialogue hippocampo-néocortical, figure issue de Bertran et al. (2013). ..	82
Figure 14. Modélisation de l'homéostasie synaptique, figure issue de Bertran et al. (2013). .....	83
Figure 15. Design du protocole CANMEM.....	154
Figure 16. Design du protocole PROSOM-K .....	184
Figure 17. Schéma récapitulatif de l'impact de l'hormonothérapie sur la consolidation de la mémoire prospective (PROSOM-K).....	276
Figure 18. Schéma récapitulatif des résultats issus de cette thèse.....	279
Tableau 1. Études évaluant la mémoire autobiographique dans le cancer non-cérébral de l'adulte ...	34
Tableau 2. Études évaluant la mémoire prospective dans le cancer du sein .....	60
Tableau 3. Études évaluant le sommeil à l'aide de la polysomnographie dans le cancer non-cérébral	78
Tableau 4. Récapitulatif des tailles d'effets du sommeil sur la mémoire prospective, issu de la méta-analyse de Leong et al. (2019) (effet faible >0.20, moyen >0.50, fort >0.80) .....	86

# Abréviations

---

AASM : *American Academy of Sleep Medicine*

AFI : *Attentional Function Index*

CANMEM : Cancer et Mémoire

CIREVE : Centre Interdisciplinaire de réalité virtuelle

EORTC-QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire*

ER/PR : Récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone

FACT-Cog: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function*

GSDS : *General Sleep Disturbances Scale*

ICCTF: *International Cognition and Cancer Task Force*

INCa : *Institut National du Cancer*

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

N1 : Stade 1 de sommeil

N2 : Stade 2 de sommeil

N3 / SWS = Stade 3 de sommeil / *Slow-Wave Sleep* / Sommeil lent profond

PROSOM-K : Mémoire prospective, Sommeil et Cancer

REM : *Rapid-Eye Movement* / Sommeil paradoxal

TEMPau : Test Épisodique de Mémoire du Passé Autobiographique

# INTRODUCTION GENERALE

---

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde selon les chiffres rapportés par l'Organisation Mondiale de la Santé (8,8 millions de décès en 2015), ce qui fait de cette pathologie un enjeu de santé publique majeur. De nombreux efforts de recherche ont permis au fil des années d'en améliorer les traitements. En parallèle, des programmes de dépistage ont été mis en place de façon à détecter la tumeur à des stades précoces. L'action simultanée de ces progrès a permis d'inverser la tendance de la courbe de mortalité. Malgré une amélioration de l'efficacité des traitements, ceux-ci continuent de provoquer des effets secondaires qui affectent la qualité de vie des patients. De plus, le cancer en lui-même est souvent vécu comme un évènement traumatique et entraîne chez certains patients des troubles psychologiques. Ces effets secondaires et troubles psychologiques peuvent persister plusieurs années après le traitement de la tumeur. Ainsi, la prise en charge des patients ne s'arrête pas au traitement de la tumeur, mais doit également prendre en compte la qualité de vie des patients pendant et après cancer. C'est d'ailleurs une des volontés du plan cancer qui propose, dans l'axe 2, une amélioration de la prise en charge de la qualité de vie des patients. A l'origine, ces soins impliquaient notamment un soutien psychologique et une prise en charge des douleurs. Depuis quelques années, d'autres supports sont également proposés, comme des conseils d'hygiène de vie et la pratique d'une activité physique adaptée.

Parmi l'ensemble des cancers non-cérébraux, le cancer du sein est le plus communément évalué dans la littérature scientifique quant à son influence sur la qualité de vie des patients. Il est également le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et présente un taux de survie élevé. Le nombre de femmes ayant eu un cancer du sein est donc très important dans la population mondiale. Parmi les troubles de qualité de vie rapportés dans le cancer, la cognition est essentielle à évaluer, car elle tient un rôle majeur dans la réalisation d'activités quotidiennes, l'autonomie des patientes, le retour au travail ou aux activités exercées avant la maladie. Une atteinte de la cognition a donc des répercussions négatives sur la qualité de vie des patientes. Pour les différentes raisons évoquées, nous avons choisi dans cette thèse de nous focaliser sur le cancer du sein et les troubles cognitifs associés.

Jusqu'au début des années 2000, l'impact du cancer et des traitements sur le fonctionnement cognitif des patientes était encore peu connu. Depuis, ce champ de recherche est en pleine expansion et les difficultés cognitives sont maintenant reconnues comme un des effets secondaires majeurs du cancer du sein et de ses traitements. Parmi les domaines cognitifs les plus touchés sont identifiées la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention, et la vitesse de traitement. Des

atteintes de la mémoire épisodique, fréquemment rapportées dans le cancer du sein, posent la question d'altérations plus spécifiques de certaines formes de mémoire qui reposent en partie sur son fonctionnement. Celles-ci sont indispensables au maintien d'une représentation de soi stable et à l'organisation du quotidien, à savoir la mémoire autobiographique et la mémoire prospective. Bien qu'elles semblent essentielles au bien-être des patientes, elles sont encore peu étudiées dans le cancer du sein.

Pourtant, l'annonce du diagnostic du cancer du sein et les conceptions négatives qui y sont associées (peur de la mort, atteinte de l'intégrité physique, etc.) vont susciter chez certaines patientes une remise en question et une modification de leurs représentations de soi. Or comme nous le verrons par la suite, les représentations de soi sont fortement impliquées tant dans l'intégration que dans la récupération des informations en mémoire autobiographique. En parallèle, les plaintes liées à la mémoire prospective, une forme de projection de soi dans le futur, sont fréquentes chez les patientes. De plus, les domaines cognitifs connus pour être impactés par le cancer du sein et ses traitements, sont nécessaires au fonctionnement de la mémoire prospective.

Nous allons donc nous intéresser dans cette thèse au fonctionnement de la mémoire autobiographique et de la mémoire prospective de patientes traitées pour un cancer du sein, ainsi qu'à certains facteurs pouvant affecter leur fonctionnement.

Il est nécessaire d'étudier les mémoire autobiographique et mémoire prospective afin de mieux comprendre leur fonctionnement, les modifications observées dans le cadre du cancer, et les facteurs potentiellement impliqués dans la survenue des déficits. Ces connaissances ont pour perspective de proposer des solutions adaptées pour améliorer la qualité de vie des patientes.

Parmi les facteurs connus pour influencer la mémoire, nous nous sommes intéressés 1) aux fonctions cognitives interagissant avec elle et aux processus cognitifs impliqués dans son fonctionnement, comme la représentation de soi (*self*) et ses liens avec la mémoire autobiographique, 2) aux traitements adjuvants, et 3) au sommeil. Bien que la modification des représentations de soi compte parmi les premières répercussions de l'annonce du cancer du sein, son influence n'est pas encore connue sur la cognition des patientes, et notamment sur la mémoire autobiographique, avec laquelle elle entretient une relation dynamique bidirectionnelle importante chez le sujet sain. Outre l'impact psychologique, les études se sont surtout focalisées sur l'impact des traitements adjuvants sur la cognition. La chimiothérapie est le traitement dont l'effet sur la cognition est le plus évalué, il a d'ailleurs donné naissance aux termes « *chemofog* » et « *chemobrain* » en référence au brouillard cognitif observé chez les patientes à la suite de ce traitement. L'influence des autres traitements sur le fonctionnement cognitif est pour l'instant moins connue. Pourtant les conséquences du traitement

par hormonothérapie sont essentielles à évaluer, car il est prescrit à environ 70 % des patientes, durant les cinq à dix années suivant le traitement de la tumeur. Les traitements, et notamment leurs effets secondaires sont également reconnus pour affecter la qualité de sommeil des patientes. Ces troubles de sommeil sont observés avant l'initiation des traitements, et chez certaines patientes plusieurs années après. Or, le sommeil est une fonction physiologique primordiale au fonctionnement physique, psychologique, et cognitif. Les troubles de sommeil diminuent la qualité de vie des patientes et sont susceptibles d'affecter leur fonctionnement cognitif et notamment leur mémoire. En effet le sommeil joue un rôle majeur dans la consolidation mnésique, notamment des actions à réaliser dans le futur.

### ***Plan du manuscrit de thèse***

Tout d'abord, la partie théorique apportera un aperçu du parcours de soin d'une patiente atteinte d'un cancer du sein et des effets secondaires liés à cette pathologie et ses traitements. Les difficultés cognitives des patientes et l'impact de l'annonce et des traitements adjuvants sur la cognition seront ensuite présentés. Puis nous aborderons le cœur du sujet de cette thèse, c'est-à-dire l'étude de la mémoire autobiographique et de la mémoire prospective. Ces mémoires et leur fonctionnement seront dans un premier temps décrits chez le sujet sain, puis chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Enfin, le sommeil et son rôle dans le fonctionnement cognitif et la consolidation mnésique, seront présentés chez le sujet sain puis dans le cancer. Cette partie théorique permettra d'apporter un aperçu des connaissances de la littérature, mais également des questions qui restent en suspens concernant les déficits observés et les facteurs pouvant les influencer.

Ensuite, la partie expérimentale exposera les travaux réalisés au cours de cette thèse, ayant pour objectifs de répondre aux problématiques soulevées dans la partie théorique. *L'étude 1* portera sur l'évaluation de la mémoire autobiographique chez des patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein et sa relation avec les modifications des représentations de soi (*self*). Ces données, issues du protocole CANMEM, ont été recueillies au cours d'une précédente thèse. Les trois autres études porteront sur le protocole PROSOM-K qui représente la majeure partie de mon travail de thèse. Ce protocole évalue d'une part, la mémoire prospective à l'aide d'une tâche en réalité virtuelle et d'autre part, la qualité de sommeil de patientes traitées par hormonothérapie pour un cancer du sein. Ainsi *l'étude 2* portera sur l'évaluation approfondie du fonctionnement de la mémoire prospective et de l'influence de l'hormonothérapie sur cette mémoire. *L'étude 3* sera consacrée à la description de la structure du sommeil de patientes traitées pour un cancer du sein. Enfin, *l'étude 4* évaluera l'influence de l'hormonothérapie sur la consolidation nocturne de la mémoire prospective, et l'influence des troubles du sommeil et des marqueurs physiologiques de la consolidation mnésique chez les patientes sur cette consolidation.

Enfin, l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse seront discutés au regard de la littérature, afin d'apporter de nouveaux éléments nécessaires à la compréhension des troubles mnésiques rencontrés chez les patientes, et à l'adaptation de leur prise en charge.



# CADRE THEORIQUE

---

## 1. Le cancer du sein

### 1.1 Introduction au cancer

Le cancer est une pathologie qui existe depuis des millénaires. Des papyrus datant de l'Égypte ancienne décrivaient déjà comment traiter ces tumeurs, le plus connu étant le papyrus de Edwin Smith datant de 1600 ans avant J-C, copie d'un manuscrit datant lui-même de 3000 à 2500 ans avant J-C (Weiss, 2000). L'origine du terme cancer est apparue plus tard dans la Grèce antique environ 400 ans avant J-C au sein de l'école de médecine Hippocratique. Hippocrate aurait ainsi nommé *Karkinos* tous gonflements ou formations ulcéreuses et *Karkinoma* ce que nous appelons communément de nos jours « cancer » (Papavramidou et al., 2010; Weiss, 2000). Le terme *Karkinos* en Grec signifie crabe et serait donc une analogie, la tumeur et les vaisseaux sanguins étendus autour de la tumeur représentant le corps et les pattes du crabe.

Une tumeur correspond à un amas de cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques phénotypiques particulières qui leur permettent de s'affranchir :

- des facteurs nécessaires à la survie cellulaire (ex : facteurs de croissance)
- des signaux qui limitent la division et la croissance cellulaire (ex : perte d'inhibition de contact)
- des signaux qui engendrent les processus de mort cellulaire (immortalité)
- des signaux qui permettent à la cellule de s'ancrer à un support

Ainsi les cellules cancéreuses ont la capacité de se diviser à l'infini, de se déplacer, et d'être immortelles. La tumeur primitive, correspondant à un amas de cellules cancéreuses, peut alors s'étendre sur les tissus voisins et également au-delà dans l'organisme suite à l'apparition de métastases (cellules cancéreuses détachées de la tumeur primitive, capables de migrer dans le reste du corps via les vaisseaux lymphatiques et sanguins).

L'extension de la tumeur, c'est-à-dire la taille et l'infiltration, l'atteinte des ganglions lymphatiques (nombre et emplacement), la présence de métastases, se décline en différents stades allant de 0 à IV. Les stades de cancer précoces sont caractérisés par une tumeur localisée (cancer « in situ », stade 0), et les stades plus avancés par un envahissement des tissus avoisinants (cancer « infiltrant », stades I-

III), et en dernier lieu de l'organisme entier, *via* les métastases (cancer « métastatique », stade IV). L'agressivité de la tumeur, déterminée en fonction de l'architecture cellulaire (cellules indifférenciées), de la forme du noyau, du nombre de cellules en division, est symbolisée par le grade du cancer allant de I pour les moins agressives à III pour les plus agressives.

Plusieurs types de cancer sont déterminés en fonction de l'histologie, c'est-à-dire la nature du tissu dans lequel se développe la tumeur. L'un des plus fréquents est l'adénocarcinome, développé à partir des cellules épithéliales des glandes, par exemple du sein et de la prostate. Les études présentées dans cette thèse ont été réalisées exclusivement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. La partie théorique sera donc focalisée sur l'étude du cancer du sein.

## 1.2 Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme à travers le monde, et le nombre de cas était estimé à 2,1 millions en 2018 (Bray et al., 2018). En France la même année, 58 000 nouveaux cas de cancer du sein étaient recensés (Defossez et al., 2019). Son incidence ne cesse d'augmenter depuis 1990 (+1,1 % en moyenne par an) et il reste la première cause de décès par cancer chez la femme en France. Toutefois, grâce à l'amélioration des traitements et au développement des programmes de dépistage, le taux de mortalité lié au cancer du sein diminue chaque année (-1,3 % en moyenne par an) (Defossez et al., 2019). En France, le taux de survie au cours des 5 années suivant le traitement de la tumeur est de 88%. Toutefois, malgré un taux de survie relativement élevé, l'annonce du cancer continue d'être perçue comme une sentence de mort.

## 1.3 Parcours de soin d'une patiente

Les informations qui vont suivre sont principalement issues du site d'information <https://www.e-cancer.fr/> et sont également présentes dans le guide de l'Institut National du Cancer (INCa) à destination des patientes © *Les Traitements Des Cancers Du Sein, Collection Guides Patients Cancer Info, INCa, Octobre 2013.*

### 1.3.1 Dépistage

En France depuis 2004, un dépistage organisé du cancer du sein, adressé aux femmes de 50 à 74 ans, sans symptôme apparent ou facteur de risque, a été mis en place. Ce programme propose aux femmes concernées, de réaliser un examen clinique (comprenant une mammographie) tous les deux ans, dans le but de diminuer le taux de mortalité lié au cancer du sein et d'améliorer la qualité de la prise en charge des patientes. En effet grâce à ce programme, les lésions sont majoritairement détectées à un

stade précoce et nécessitent alors un traitement moins lourd, accompagné d'un faible risque de mortalité et d'une meilleure qualité de vie observée pendant et après traitement. Selon l'institut national du cancer (INCa), pour 100 000 femmes participant régulièrement à ce programme pendant 7 à 10 ans, 150 à 300 décès par cancer du sein seraient ainsi évités (INCa, 2013). Une des contreparties à ce programme de dépistage est le surdiagnostic, faisant référence aux lésions cancéreuses détectées et traitées, qui n'auraient pas évolué et eu de conséquences cliniques si elles n'avaient pas été traitées. Ces surdiagnostics ont pour conséquences un impact psychologique négatif et des effets secondaires liés aux traitements qui auraient pu être évités.

Lorsqu'une anomalie est détectée à la mammographie, une série d'examen complémentaires (échographie, IRM, biopsie) est réalisée. Ces examens ont pour but de confirmer ou d'infirmier la présence de lésions cancéreuses et de déterminer le type histologique de la tumeur, son étendue (stade), son agressivité (grade), et les facteurs pouvant interférer avec les traitements. Si des lésions cancéreuses sont détectées, ces informations aideront à déterminer le traitement le plus adapté lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Cette période de diagnostic, très anxiogène pour les patientes, se conclut par l'annonce du diagnostic.

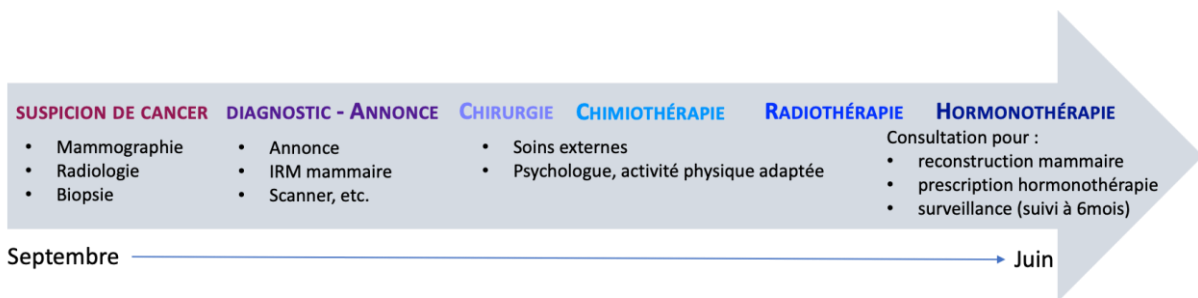


Figure 1. Exemple de parcours d'une patiente, Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse (Caen)

La Figure 1 illustre le parcours de soin d'une patiente atteinte d'un cancer du sein au Centre François Baclesse. Une fois le diagnostic annoncé, le traitement de la tumeur se poursuit sur plusieurs mois. C'est donc un moment long et difficile auquel les patientes doivent faire face, et il est important de comprendre comment celui-ci se déroule afin de mieux appréhender les troubles observés chez ces patientes.

### 1.3.2 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic et la proposition de stratégies thérapeutiques sont des moments très éprouvants pour les patientes. En 2005 lors du premier plan cancer, un dispositif d'annonce a été mis en place définissant les étapes de l'annonce et la façon de l'aborder avec les patients. Ce dispositif a pour but de rassurer et d'accompagner les patients dans ce moment difficile, en leur proposant de

meilleures conditions d'informations à propos de la prise en charge, des traitements, mais également une écoute et un soutien psychologique (*@ Évolution du dispositif d'annonce d'un cancer / Référentiel organisationnel, septembre 2019, 2019*). En effet le cancer est, pour les patients, souvent synonyme de mort, bien que ce ne soit majoritairement plus le cas de nos jours en ce qui concerne le cancer du sein. Cette annonce va alors bouleverser la patiente mais également son entourage et peut provoquer un sentiment d'isolement, une baisse de moral, voire une dépression, ou même dans certains cas un trouble de stress post traumatique.

### *1.3.3 Chirurgie*

Le plus souvent, le traitement de la tumeur débute par la chirurgie qui a pour objectif d'enlever les tissus atteints par les cellules cancéreuses. Deux types de chirurgie sont pratiqués, la tumorectomie ou « chirurgie conservatrice », qui consiste à enlever une petite quantité de tissus entourant la tumeur, et la mastectomie ou « chirurgie non conservatrice », qui est une ablation du sein. Dans certains cas, il est également nécessaire de retirer un ou plusieurs ganglions axillaires lymphatiques.

La chirurgie peut induire plusieurs effets secondaires parmi lesquels douleurs, œdèmes, fatigue, sensation de déséquilibre en cas de mastectomie, changement de l'image corporelle et de l'estime de soi. Une reconstruction mammaire est proposée aux patientes de préférence après traitement de la tumeur.

Dans les 3 mois suivant la chirurgie débutent en général les traitements adjuvants. Ces traitements diminuent le risque de récurrence du cancer suite au retrait des cellules cancéreuses. La nécessité et le choix de ces traitements adjuvants est déterminée lors d'une réunion pluridisciplinaire, en fonction des caractéristiques de la tumeur et de la patiente.

### *1.3.4 Chimiothérapie*

C'est un traitement systémique, donc agissant sur l'ensemble du corps, éliminant les cellules cancéreuses qui n'auraient pas été détectées lors des étapes précédentes. La chimiothérapie débute dans les trois mois suivant la chirurgie. Elle est généralement administrée sous forme de perfusion, et réalisée en ambulatoire sur une journée. Chaque séance est suivie d'une période de repos d'environ 3 semaines permettant ainsi au corps de récupérer. D'ordinaire, quatre à six séances sont nécessaires. La période de traitement par chimiothérapie s'étend donc sur quatre à six mois.

Ce traitement systémique a pour risque d'éliminer des cellules saines et s'accompagne de nombreux effets secondaires parmi lesquels sont identifiés, la chute des cheveux, la fatigue, une diminution des globules blancs, rouges, et des plaquettes, et des troubles du système digestif.

### 1.3.5 Radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier la zone de la tumeur à l'aide de rayons X, tout en essayant de préserver les tissus sains avoisinants. Dans le cas où les patientes reçoivent un traitement par chimiothérapie, la radiothérapie débute au plus tard cinq semaines après la fin de la chimiothérapie (maximum six mois après chirurgie). Si la patiente ne reçoit pas de chimiothérapie, la radiothérapie débute dans la limite des 3 mois suivant la chirurgie. Son administration est fractionnée et étalée sur plusieurs semaines, à raison de quatre à cinq séances par semaine.

Cette période est généralement très fatigante car elle requiert de nombreux déplacements pour les patientes, associés à de longues périodes d'attente lors des rendez-vous et du stress. D'autres effets secondaires tels que rougeurs et œdèmes peuvent également apparaître au cours des séances.

Thérapies ciblées et immunothérapies sont également proposées dans certains cas mais ne seront pas décrites ici, car non administrées aux patientes évaluées au cours de cette thèse.

### 1.3.6 Hormonothérapie

Certaines tumeurs sont qualifiées d'hormonosensibles, signifiant que l'œstrogène et la progestérone vont stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Ce statut est déterminé lors de l'examen anatomopathologique, mesurant le taux de récepteurs hormonaux présents à la surface des cellules cancéreuses. En cas d'une présence élevée de ces récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone (identifiés ER+/PR+), le traitement par hormonothérapie sera proposé pour bloquer le fonctionnement de ces récepteurs, soit en bloquant la production d'œstrogène (anti-aromatase), soit en empêchant la fixation de l'œstrogène sur ses récepteurs (anti-œstrogènes). Les anti-aromatases sont les plus fréquemment proposés aux patientes ménopausées (représentatives des patientes évaluées au cours de cette thèse). Ces traitements sont prescrits à environ 70% (Zwart et al., 2015) des patientes traitées pour un cancer du sein pour une durée d'au moins cinq ans, et débutent généralement à la fin de la radiothérapie.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au cours de l'hormonothérapie, sont les bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des douleurs articulaires, de la fatigue.

## 1.4 Effets secondaires psychologiques du cancer et de ses traitements

Le cancer et ses traitements s'accompagnent de nombreux effets secondaires physiques et psychologiques. Bien que ces effets secondaires soient, pour la majorité, transitoires, certains persistent plusieurs années suivant le traitement de la tumeur.

L'attente et l'annonce du diagnostic sont des périodes particulièrement stressantes et traumatisantes pour les patientes. Souvent, le mot cancer évoque chez les patientes de nombreux sentiments négatifs comme l'angoisse de la mort, l'incertitude quant à l'avenir, l'atteinte de la féminité, la crainte des effets secondaires des traitements à venir. Cette période de remise en question suite à l'annonce va engendrer différents types de mécanismes de défense, dites stratégies de *coping*, pour tenter de faire face à cette menace, tels que le déni, l'intellectualisation, la recherche d'un soutien social (Cousson-Gélie & Sordes-Ader, 2012). L'annonce peut engendrer une modification des représentations de soi, autrement dit du *self* chez certaines patientes. En effet chez la femme, le sein est souvent imagé comme un symbole de féminité et de maternité qui est alors bouleversé au moment de l'annonce du diagnostic du cancer. L'ablation du sein et la chute des cheveux, lors du traitement par chimiothérapie, peuvent être vécus par les patientes comme une atteinte de leur féminité et de leur intégrité physique. Le cancer et ses traitements vont alors entraîner chez certaines patientes une modification de leur estime de soi, de leur rapport au corps, mais également de leur rapport aux autres, et donc avoir un impact négatif sur leur bien-être (Helms et al., 2008; Lantheaume et al., 2016).

La fatigue est un effet secondaire fréquemment rapporté par les patientes au cours de leur prise en charge. Le terme fatigue renvoie à la fatigue physique et psychologique. La fatigue physique fait référence à un manque d'énergie qui va entraîner une diminution du niveau d'activité habituel. La fatigue psychologique fait plutôt référence à un symptôme subjectif, sentiment allant de la simple fatigue à l'épuisement, qui va interférer avec les performances physiques, cognitives et émotionnelles. La fatigue psychologique est l'un des symptômes de la dépression et de l'anxiété, elle est d'ailleurs souvent associée à ces troubles psychopathologiques dans le cancer du sein, dès l'annonce du cancer et même après traitements adjuvants (Bennett et al., 2004; Haghghat et al., 2003; Sharpley & Christie, 2007). Suite à l'annonce du diagnostic, une étude a montré que 11% des patientes présentaient des symptômes dépressifs majeurs, et que 41% rapportaient un niveau de détresse psychologique élevé (Hegel et al., 2006). L'anxiété et la dépression observées dès l'annonce du diagnostic vont avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patientes (Cousson-Gélie, 2000). De plus, les traitements adjuvants ont tendance à aggraver la présence des symptômes dépressifs et anxieux, et bien qu'ils diminuent chez la majorité des patientes une fois les traitements terminés, (C. Burgess et al., 2005;

Fann et al., 2008; Vahdaninia et al., 2010), ces symptômes dépressifs persistent plusieurs années après diagnostic chez certaines patientes (Maass et al., 2015).

Ces symptômes, modifications des représentations de soi, fatigue, et détresse psychologique, sont souvent associés et prédictors d'autres troubles, comme des difficultés cognitives et une perturbation du sommeil (Di Iulio et al., 2019; Fox et al., 2020; Mansano-Schlosser et al., 2017; Minton & Stone, 2012). La plainte cognitive étant fréquente chez les patientes, de nombreuses études l'ont évaluée au cours des dernières décennies. Comprendre les difficultés cognitives rencontrées au quotidien, mais également les facteurs pouvant l'influencer, est essentiel pour améliorer la prise en charge des patientes. Les domaines cognitifs couramment évalués sont la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention et la vitesse de traitement. Toutefois l'étude de la mémoire épisodique est majoritairement consacrée à une évaluation des capacités d'apprentissage et de récupération de listes de mots, ou d'items visuels (A. Stewart et al., 2006). Or d'autres formes de mémoires, impliquant le système de mémoire épisodique et les fonctions cognitives impactées chez les patientes traitées pour un cancer du sein, sont encore peu étudiées dans le cancer du sein. Ainsi, les capacités de mémoire autobiographique (mémoire des souvenirs personnellement vécus et informations personnelles) sont pertinentes à évaluer, au vu de leurs liens avec les représentations de soi, et de l'impact du cancer sur ces représentations. La mémoire prospective (mémoire des intentions futures) est également primordiale à évaluer, car elle fait partie des plaintes récurrentes (ex : « j'ai oublié d'aller à un rendez-vous ») et ces oublis ont un impact négatif sur l'autonomie des patientes.

Avant d'aborder plus en détails ces deux concepts de mémoire, nous allons commencer par une présentation des troubles cognitifs observés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

## 2. Les troubles cognitifs dans le cancer du sein

### 2.1 Une plainte fréquente

Les difficultés cognitives font partie des effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patientes, et ont un impact négatif sur leur quotidien. Ces plaintes cognitives sont rapportées surtout lors des traitements adjuvants, et tendent à diminuer au cours des années suivants, jusqu'à revenir au taux de plainte cognitive retrouvé dans la population générale (Amidi et al., 2015; Mandelblatt et al., 2016; Zheng et al., 2014). Cependant, certaines études montrent que des plaintes sont rapportées par des patientes plus de 5 ans après traitement (Schmidt et al., 2018). En effet, ces plaintes cognitives évoluent différemment en fonction des patientes. Ng *et al.* (2018) ont évalué des patientes avant chimiothérapie, puis six semaines, 12 semaines et 15 mois après l'initiation de la chimiothérapie. Les résultats ont montré que la moitié des patientes ne rapportait pas de difficultés cognitives aux quatre temps (53%), alors que l'autre moitié ressentait des troubles cognitifs seulement durant le traitement par chimiothérapie (16%), jusqu'à 1 an après chimiothérapie (30,5%), ou aux quatre temps d'évaluation (11%) (Ng et al., 2018). Quand bien même ces difficultés cognitives sont le plus souvent légères et transitoires, elles sont importantes à évaluer en recherche afin de sensibiliser les cliniciens à leur présence et ainsi améliorer leurs détections et leurs prises en charge (Lange & Joly, 2017).

Des études qualitatives, visant à rester au plus proche des propos recueillis au cours des entretiens, ont recensé les difficultés cognitives rapportées par les patientes (Bolton & Isaacs, 2018; Le Fel et al., 2013), dont les plus courantes sont :

- difficultés à se rappeler d'informations, ex : perte de mots, oublis de noms, de dates
- difficultés à réaliser certaines tâches, oublis de réaliser des actions habituelles, ex : penser à prendre ses médicaments, réaliser plusieurs tâches en même temps
- troubles de l'attention, ex : difficultés à rester concentrées sur une même tâche
- difficultés à réaliser et apprendre de nouvelles tâches, ex : utilisation d'un nouvel outil

Les troubles de mémoire et d'attention sont les plus rapportés par les patientes, et peuvent entraîner une perte de l'autonomie et des difficultés pour reprendre le travail (Bolton & Isaacs, 2018; Lange et al., 2019). Ainsi, une patiente incluse dans le protocole PROSOM-K se plaignait de troubles de mémoire. Elle racontait que lorsqu'elle cuisinait, elle n'arrivait pas à se souvenir des ingrédients disponibles dans ses placards ou bien de l'endroit où elle avait pu poser les ustensiles de cuisine. Cette patiente avait mis au point des aides de mémoire, comme par exemple des post-it dans chaque placard où elle notait



et mettait à jour au fur et à mesure les ingrédients qu'elle avait en stock. Bien que cette patiente ait réussi à trouver des solutions pour l'aider au quotidien, il est souvent nécessaire de proposer des aides adaptées. D'ailleurs, les patientes rapportant des troubles cognitifs sont nombreuses à demander un soutien et se disent prêtes à participer à des ateliers cognitifs ou thérapies afin d'améliorer leurs performances cognitives (Lange et al., 2019). Le Fel *et al.* (2013) ont rapporté que 80% des patients se plaignant de troubles cognitifs considèrent que « l'évaluation des troubles cognitifs doit être une priorité dans la prise en charge globale de leur maladie ».

Dans les études expérimentales, la plainte cognitive est généralement évaluée à l'aide de questionnaires validés. Un des questionnaires largement utilisé en recherche est le FACT-Cog (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function*), développé à partir des plaintes de patients traités pour un cancer, disponible en version française et normé (Joly et al., 2012; Lange, Heutte, Morel, et al., 2016). L'ensemble des études rapporte une plainte importante chez les patientes, à propos de leur mémoire, de leur attention, et de leur fonctionnement cognitif global (Boscher et al., 2020; Kohler et al., 2020; Lange et al., 2016a). Une étude ayant évalué une large cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein (n=581) comparées à des sujets sains (n=364), a montré que les patientes rapportaient significativement plus de troubles cognitifs que les sujets sains avec une taille d'effet faible à modérée (Janelsins et al., 2017).

## 2.2 Des difficultés cognitives partiellement objectivées

De nombreuses études ont évalué la cognition de façon objective et tendent à montrer un déficit cognitif chez ces patientes. Des tests neuropsychologiques standards sont généralement utilisés pour évaluer la mémoire épisodique à modalité verbale (ex : mémoire logique de l'échelle de mémoire de Wechsler ou le test de Grober et Buschke), à modalité visuelle (ex : rappel de la figure de Rey), la mémoire de travail (ex : empan endroit et envers), les fonctions exécutives notamment la flexibilité (ex : TMT, fluence verbale) et l'inhibition (ex : Stroop), la vitesse de traitement (ex : Stroop et TMT) et l'attention (ex : d2, test d'attention sélective de Ruff) (A. Stewart et al., 2006). Les études de groupe montrent que les patientes avec cancer du sein ont des performances inférieures à celles des sujets sains dans l'ensemble de ces domaines cognitifs (Janelsins *et al.* 2014, pour revue).

Cependant il existe une divergence entre la présence et l'intensité des troubles cognitifs rapportés par les patientes, et les performances observées aux tests neuropsychologiques. En effet les plaintes ne sont pas toujours corrélées aux performances neuropsychologiques (Ganz et al., 2013; Schilder et al., 2012). Dans leur revue systématique, Bray et collaborateurs ont rapporté que sur 45 études évaluant l'association entre plainte cognitive et performances neuropsychologiques, seulement 14 ont rapporté

une association significative (Bray et al., 2018). Différentes hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer cette divergence. Il a ainsi été suggéré que certains tests neuropsychologiques standards pourraient manquer de sensibilité et donc ne pas rendre compte des troubles cognitifs subtils perçus par les patientes (Klemp et al., 2018). De plus l'évaluation neuropsychologique objective est réalisée sur une période de temps courte de maximum quelques heures, dans des environnements calmes, où la personne va pouvoir mobiliser toutes ses ressources pour effectuer au mieux les tests (Lange et al., 2011). Or ces situations ne sont pas du tout représentatives du quotidien des patientes où il est souvent nécessaire de réaliser des tâches plus complexes, en parallèle et dans des situations plus animées. De nombreuses patientes rapportent que ces troubles cognitifs sont apparus à la suite, ou au moment des traitements (Lange et al., 2019; Le Fel et al., 2013). D'autres études montrent que le fait de connaître l'impact négatif du cancer et des traitements sur la cognition va avoir un effet *nocebo* (Jacobs et al., 2017; Schagen et al., 2012). Il a donc été suggéré que les patientes auraient tendance à surestimer les troubles cognitifs perçus. Or une étude a récemment montré que les patientes se plaignant de difficultés cognitives avaient des performances neuropsychologiques inférieures aux patientes n'ayant pas de plaintes, et aux sujets sains. Ainsi la divergence entre l'évaluation subjective et objective ne serait pas liée à une surestimation des difficultés cognitives des patientes, qui ne présentent pas d'altérations de la métacognition (Giffard et al., 2020). Toutefois, la plainte cognitive est souvent associée à des troubles psychologiques (Boscher et al., 2020; Schilder et al., 2012; Shilling et al., 2005) qui sont eux-mêmes relativement peu corrélés aux performances neuropsychologiques des patientes. Une autre hypothèse avancée est que les plaintes cognitives seraient le reflet de troubles psychologiques et non des performances objectives des patientes (Pullens et al., 2010). Des améliorations sont donc à apporter à l'évaluation cognitive pour mieux comprendre les facteurs pouvant l'influencer et améliorer la concordance des résultats entre l'évaluation subjective et objective.

### 2.3 Recommandations pour harmoniser l'évaluation cognitive dans le cancer

En 2006 a été fondé l'*International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) dans le but de rassembler chercheurs et cliniciens travaillant sur l'étude de la cognition dans le cancer. En 2011, les premières recommandations pour l'évaluation de la cognition dans le cancer non-cérébral ont été publiées, dans le but d'homogénéiser les méthodologies utilisées et faciliter la comparaison de résultats, afin d'améliorer les connaissances à propos des déficits cognitifs observés et des facteurs pouvant les influencer (Wefel et al., 2011). Les auteurs recommandent notamment la mise en place d'études longitudinales, l'évaluation de groupes contrôles, l'utilisation d'une analyse statistique appropriée, et

l'utilisation de tests neuropsychologiques évaluant : l'apprentissage et la mémoire (*Hopkins Verbal Learning Test-Revised*), la vitesse de traitement et les fonctions exécutives (*Trail Making Test, Controlled Oral Word Association*). Ils recommandent également d'évaluer la mémoire de travail et l'attention sans toutefois proposer de tests, estimant qu'aucun n'a toutes les qualités requises (sensibilité, spécificité, disponible en plusieurs langues, etc.).

### 3. Quels effets secondaires associés au cancer du sein affectent la cognition ?

Les études évaluant les troubles cognitifs dans le cancer du sein se sont majoritairement focalisées sur l'impact des traitements adjuvants. Cependant des troubles cognitifs sont observés avant l'initiation des traitements. En effet, outre les modifications biologiques liées à la pathologie ou encore l'anesthésie associée à la chirurgie, l'annonce du cancer est un moment difficile pour les patientes qui peut occasionner, par le biais de différents facteurs, des difficultés cognitives.

#### 3.1 L'annonce du diagnostic

Les études ayant évalué des patientes avant l'initiation des traitements adjuvants ont observé une plainte et des difficultés cognitives plus importantes que chez des sujets sains (Ahles et al., 2008; Janelins et al., 2017; Lange al., 2014a). Les facteurs fréquemment impliqués dans la survenue de ces troubles cognitifs sont l'anxiété, la dépression, et la fatigue. En effet l'annonce du cancer, et les représentations qui en découlent : peur de la mort, du regard des autres, des traitements et de leur conséquences, remise en question, isolement social, atteinte de l'identité féminine et maternelle, sont autant de pensées qui peuvent causer chez les patientes des troubles psychologiques. Les patientes ont effectivement tendance à être plus dépressives et, dans une moindre mesure, plus anxieuses lors de la période suivant l'annonce du diagnostic. Ces troubles sont souvent accompagnés d'une modification des représentations de soi et d'une augmentation de la fatigue (C. Burgess et al., 2005; Cella et al., 2002; Maass et al., 2015; Mącik et al., 2012; Noal et al., 2011; Przewdziecki et al., 2013). Les modifications de soi dans le cancer font le plus souvent référence à une altération de l'image corporelle, une diminution des capacités fonctionnelles, et une augmentation d'émotions négatives qui vont conduire les patientes à redéfinir leur self en fonction du cancer (Berterö & Wilmoth, 2007). Ces modifications de soi sont encore peu étudiées et leur influence sur la cognition n'est pas connue. Au contraire, l'influence de la fatigue est plus étudiée dans le cancer. La fatigue est souvent associée à une augmentation des symptômes dépressifs et des difficultés cognitives (Hagen et al., 2016; Mehnert

et al., 2007; Menning et al., 2015; Minton & Stone, 2012; Moore et al., 2014; Seliktar et al., 2015). Il est toutefois important de prendre en considération que ces troubles peuvent être déclenchés au moment de l'annonce, mais pourraient également être présents avant l'annonce du diagnostic. En effet de nombreux facteurs prédisposants peuvent renforcer l'existence de troubles cognitifs chez ces patientes tels qu'un âge avancé, le statut génétique (ex : présence du gène APOE4), la présence de comorbidités (Cheng et al., 2016; Lange et al., 2014b; Mandelblatt et al., 2014).

## 3.2 Impact des traitements adjuvants

### 3.2.1 Chimiothérapie

Bien qu'indispensable au traitement de certains cancers du sein, la chimiothérapie est connue depuis plusieurs décennies pour avoir un impact négatif sur la cognition des patients (Silberfarb, 1983). De nombreux articles et mêmes revues et méta-analyses ont été publiées à ce sujet (Jim et al., 2012; Ono et al., 2015; Schagen & Wefel, 2013; A. Stewart et al., 2006). Les principaux domaines cognitifs impactés par la chimiothérapie sont la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention et la vitesse de traitement (Collins et al., 2013; Mandelblatt et al., 2018; Schagen et al., 2006; Wefel et al., 2010). Toutefois, les méta-analyses rapportent plutôt un effet sur la cognition de faible amplitude, voire nul (Jim et al., 2012; Lindner et al., 2014). Il semble en effet, que les résultats dépendent fortement du type d'études réalisées et des groupes contrôles évalués. Les études transversales ont ainsi tendance à trouver un effet de la chimiothérapie plus important que les études longitudinales (Anderson-Hanley et al., 2003; Yao et al., 2017). De plus, l'impact de la chimiothérapie apparaît plus important si les patientes sont comparées à des sujets sains que si elles sont comparées à des patientes non traitées par chimiothérapie. Bernstein *et al.* (2017) ont montré que les patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie avaient plus de troubles cognitifs que les sujets sains après avoir ajusté les scores en fonction des performances avant chimiothérapie, alors que les différences observées entre des patientes traitées ou non par chimiothérapie n'étaient plus présentes après ajustement. Les études pointent l'idée selon laquelle la chimiothérapie aurait un rôle majeur dans le déficit cognitif observé chez les patientes, et mettent en avant que de multiples facteurs pourraient être associés à ce déficit tels que les autres traitements, les modifications biologiques liées au cancer, les troubles psychologiques, et les facteurs de risques présents avant cancer (Hermelink, 2015; Lange et al., 2014b).

### 3.2.2 Radiothérapie

L'impact de la radiothérapie sur la cognition est largement moins représenté dans la littérature. Quelques études ont montré que les patientes, après traitement par radiothérapie, avaient significativement plus de troubles cognitifs que des sujets sains, alors qu'aucune différence n'était observée en comparaison de patientes traitées par chimiothérapie (Donovan et al., 2005; Lange et al., 2016b; Phillips et al., 2012). Ces troubles cognitifs, observés au cours de la radiothérapie, pourraient être en grande partie induits par la fatigue et les processus inflammatoires, effets secondaires majeurs de ce traitement (Matthews et al., 2012; Noal et al., 2011). Nous ne détaillerons pas plus l'impact de la radiothérapie, car son influence n'a pas été étudiée au cours de cette thèse.

### 3.2.3 Hormonothérapie

L'impact de l'hormonothérapie sur la cognition est encore peu évalué, alors que ce traitement concerne environ 70% des patientes et qu'il est prescrit pour les 5 à 10 années suivant le traitement de la tumeur. Certaines études ont montré une augmentation de la plainte cognitive et une diminution des performances de mémoire, fonctions exécutives, attention et vitesse de traitement suite à l'initiation de l'hormonothérapie ou en comparaison de patientes non traitées par hormonothérapie (Bender et al., 2015; Boele et al., 2015; Collins et al., 2009; Ganz et al., 2014; Underwood et al., 2019). Au contraire, d'autres études n'ont pas montré d'impact négatif de l'hormonothérapie sur la cognition des patientes (Le Rhun et al., 2015; Van Dyk et al., 2019). Bien que les résultats soient hétérogènes, plusieurs revues mettent en avant que le traitement par hormonothérapie aurait une influence négative sur la cognition des patientes (Bakoyiannis et al., 2016; P. E. Lee et al., 2016; Zwart et al., 2015). Comme pour les études évaluant l'impact de la chimiothérapie, l'importance de cet effet va dépendre du *design* de l'étude (longitudinal ou transversal), du groupe contrôle utilisé, des traitements adjuvants reçus avant l'initiation de l'hormonothérapie, et du type de traitement par hormonothérapie reçu (Underwood et al., 2018). Ainsi dans leur méta-analyse, Underwood *et al.* (2018) ont montré que les études transversales comparant les patientes traitées à des sujets sains observent un impact de l'hormonothérapie plus important que lors de la comparaison avec des patientes non traitées ou lors de suivi longitudinal. En effet, seule la mémoire épisodique verbale semble détériorée chez les patientes traitées par hormonothérapie en comparaison de patientes non traitées. Certaines études ont également observé un impact négatif plus important du tamoxifen (anti-oestrogènes) que des anti-aromatases (ex : anastrozole, exemestane) sur la cognition des patientes (Bakoyiannis et al., 2016 pour revue; Schilder et al., 2010).

## 4. Neuroimagerie dans le cancer du sein et impact sur la cognition

Afin de mieux comprendre les mécanismes cérébraux associés aux troubles cognitifs dans le cancer du sein, de nombreux travaux ont réalisé des examens en neuroimagerie. Ces études ont évalué soit la structure corticale en mesurant les volumes de la substance grise ou l'intégrité des faisceaux de substance blanche ; soit l'activité fonctionnelle lors d'une tâche cognitive ou d'une tâche de repos. Les résultats de ces études et leurs apports en termes de compréhension des troubles cognitifs sont brièvement décrits ci-dessous.

### 4.1 Des atteintes observées avant l'initiation des traitements adjuvants

Peu d'études se sont intéressées à la structure corticale avant l'initiation des traitements adjuvants. La majorité de ces rares études ne montrent pas de différence significative du volume de substance grise entre les patientes et les sujets sains (B. T. Chen et al., 2018; McDonald et al., 2010). Néanmoins, quelques études ont observé une altération de la structure cérébrale suite à la chirurgie. Sato *et al.* (2015) ont réalisé une IRM chez des sujets sains et des patientes avant et après chirurgie, et ont montré une diminution du volume de substance grise au niveau du thalamus chez les patientes, suggérant un impact transitoire de la chirurgie et de l'anesthésie. Cette diminution tendait à être associée à des difficultés attentionnelles chez les patientes. Deux autres études, ayant réalisé une IRM après chirurgie n'ont pas observé de diminution de la substance grise mais une diminution de l'intégrité de la substance blanche par rapport aux sujets sains (Scherling et al., 2012) qui n'était plus significative une fois la fatigue ajoutée en co-variable (Menning et al., 2015). Les altérations de la structure corticale avant l'initiation des traitements adjuvants seraient donc minimes et concerneraient la substance blanche avec des effets liés à l'âge ou à la ménopause plutôt qu'à des effets liés au cancer (Sousa et al., 2020).

À l'inverse, plusieurs études d'imagerie fonctionnelle d'activation ont observé chez les patientes, avant chimiothérapie, une hyperactivation des régions frontales et pariétales lors de la réalisation de tâches cognitives (Cimprich et al., 2010; McDonald et al., 2012; Menning et al., 2015). McDonald *et al.* (2012) ont observé chez les patientes une augmentation de l'activation dans les régions frontales et pariétales durant une tâche de mémoire de travail (N-back). Les performances à la tâche étaient similaires entre les patientes et les sujets sains, suggérant une hyperactivation de ces régions dans le but de compenser de potentielles difficultés de mémoire de travail. Menning *et al.* (2015) ont également observé une

hyperactivation des régions préfrontales lors d'une tâche de mémoire de travail qui était associée à une fatigue plus élevée chez les patientes, alors qu'aucune association n'était observée chez les sujets sains. Ainsi la fatigue pourrait être un des facteurs capables d'influencer la cognition et l'activité corticale associée chez les patientes. Cimprich *et al.* (2010) ont montré que lors de la réalisation de tâches particulièrement coûteuses en ressources cognitives, les patientes activaient plus les aires frontales et pariétales par rapport aux sujets sains. Cependant l'augmentation du nombre de régions activées était associée à une diminution des performances par rapport aux sujets sains, suggérant une inefficacité de cette tentative compensatoire. Berman *et al.* (2014) ont observé qu'une plus grande inquiétude était associée à des difficultés de désactivation des régions du réseau par défaut, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur. Ces difficultés de désactivation étaient associées à une diminution des performances à la tâche de mémoire de travail, suggérant un impact psychologique sur l'activité corticale. Bien que les facteurs à l'origine de ces modifications de l'activité cérébrale ne soient pas complètement identifiés, il semble que l'imagerie fonctionnelle d'activation soit suffisamment sensible pour détecter des dysfonctionnements qui ne se traduisent pas toujours par un déficit cognitif, ceci avant même l'initiation des traitements adjuvants.

## 4.2 Impact du cancer et des traitements adjuvants, le rôle majeur de la chimiothérapie

À l'inverse des études réalisées avant l'initiation des traitements adjuvants, de nombreuses études ont évalué les modifications corticales et fonctionnelles suite à la chimiothérapie.

Les études en imagerie structurale montrent une diminution de la densité de matière grise dans les régions frontales, pariétales et temporales, en partie corrélée à une diminution des capacités cognitives quelques mois après chimiothérapie (pour revue : Amidi & Wu, 2019; Sousa *et al.*, 2020). Lepage *et al.* (2014) ont observé chez les patientes une diminution du volume de substance grise dans les régions frontales, temporales, pariétales et occipitales un mois après chimiothérapie comparé à avant traitement. Un an après chimiothérapie, une récupération de la substance grise était observée, des altérations persistant seulement dans les régions frontales et temporales. Le volume de substance grise était positivement corrélé aux performances de fonctions exécutives, de mémoire de travail et de mémoire épisodique visuelle. Des résultats similaires ont été observés par deux autres études longitudinales (McDonald *et al.*, 2010; Perrier *et al.*, 2020). McDonald *et al.* (2010) ont montré une diminution de la substance grise dans les régions frontales, temporales, le cervelet et le thalamus un mois après chimiothérapie et une récupération partielle un an après traitement. Aucune évaluation des fonctions cognitives n'était réalisée dans cette étude. De même, l'étude de Perrier *et al.* (Perrier

et al., 2020) a montré des altérations du volume de substance grise dans les régions temporales, pariétales et dans le cervelet un mois après la fin de la chimiothérapie. Ces altérations étaient partiellement récupérées un an après la fin de la chimiothérapie. Ces résultats étaient accompagnés de déficits en mémoire épisodique verbale et de fonctions exécutives avant le début de la chimiothérapie, ces derniers persistants un an après la fin de la chimiothérapie. Les études s'étant focalisées sur l'hippocampe ont également montré des altérations de sa structure plusieurs années après la fin des traitements, associée à une diminution des performances en mémoire (Apple et al., 2017; Kesler, Janelins, et al., 2013).

La substance blanche est également atteinte suite à la chimiothérapie. Deprez *et al.* (2012) ont ainsi montré une diminution de la fraction d'anisotropie de la substance blanche dans les régions frontales, pariétales et occipitales des patientes trois à quatre mois après chimiothérapie comparé à avant traitement. Ces modifications étaient associées à une diminution des performances attentionnelles et de mémoire épisodique verbale. L'étude de Billiet *et al.* (2018) a mis en évidence une récupération des atteintes de la microstructure de la substance blanche trois à quatre ans après la fin des traitements par chimiothérapie, en lien avec une récupération des capacités cognitives.

Les études en imagerie fonctionnelle d'activation révèlent des modifications de l'activation cérébrale au cours des mois suivant la chimiothérapie (Churchill et al., 2015; Conroy et al., 2013; Jung et al., 2017; Menning et al., 2015; Scherling et al., 2011). McDonald *et al.* (2012) ont mis en évidence, chez des patientes comparées à des sujets sains, une augmentation de l'activation dans les régions frontales et pariétales avant chimiothérapie, puis une diminution de l'hyperactivation du cortex préfrontal un mois après chimiothérapie, et un retour au niveau basal un an après chimiothérapie au cours d'une tâche de mémoire de travail. Aucune différence significative de performance n'était observée entre les patientes et les sujets sains et au cours du temps. Cette hyperactivation avant et un an après chimiothérapie suggère un recrutement efficace d'aires supplémentaires afin de maintenir les performances de mémoire de travail. À l'inverse, la diminution de l'hyperactivation serait due à l'impact de la chimiothérapie qui empêcherait d'activer les aires cérébrales nécessaires pour compenser les difficultés cognitives rencontrées. Bien que la chimiothérapie n'ait pas eu d'impact significatif sur les performances de mémoire de travail, une diminution était observée chez les patientes suite à la chimiothérapie comparée aux patientes non traitées par chimiothérapie et aux sujets sains. De même, les autres études ayant mesuré la connectivité fonctionnelle au cours d'une tâche cognitive chez des patientes avec un cancer du sein ont révélé des hypoactivations au sein des régions impliquées dans les processus mnésiques et de fonctions exécutives suite à la chimiothérapie avec une récupération notable plusieurs mois après (de Ruiter et al., 2011; Dumas et al., 2013; Jung et al., 2017; Kesler et al., 2011; Miao et al., 2016).



L'hypoactivation observée quelques mois après chimiothérapie dans les études précédentes n'est pas toujours associée à une diminution significative des performances cognitives (Deprez et al., 2014; McDonald et al., 2012; Zunini et al., 2013) mais plutôt à la plainte des patientes en termes cognitifs. Une étude a néanmoins montré une corrélation significative avec la plainte cognitive (Deprez et al., 2014). Une des explications suggérées est que les tâches utilisées lors des enregistrements IRM ne seraient pas adaptées pour détecter les troubles subtils rapportés par les patientes au cours de cette période. Ces hypoactivations pourraient également être le reflet de la plainte cognitive des patientes (Sousa et al., 2020).

Enfin, les études en imagerie fonctionnelle de repos ont mis en évidence des altérations spécifiques de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut chez les patientes traitées par chimiothérapie comparées à des sujets sains (Bruno et al., 2012; Kesler et al., 2017; Kesler et al., 2013; Miao et al., 2016). Kesler *et al.* (2013) ont montré une association entre une connectivité anormale au sein du réseau par défaut et la plainte de mémoire chez les patientes traitées par chimiothérapie. Une autre étude a montré une diminution de la connectivité du réseau par défaut avec les régions du cortex préfrontal et du lobe temporal médian. Une diminution de la connectivité dans cette dernière région était associée à un déficit attentionnel chez les patientes après chimiothérapie (Miao et al., 2016).

À distance de la chimiothérapie, des troubles cognitifs sont encore rapportés chez certaines patientes, il est donc important d'évaluer leur association avec la structure et le fonctionnement cérébral. En effet, bien qu'une récupération partielle du volume dans les régions frontales, temporales et pariétales au cours de l'année suivant le traitement par chimiothérapie soit généralement observée (McDonald et al., 2010; Perrier et al., 2020), plusieurs études révèlent une persistance à long terme de ces altérations. Une diminution du volume de la substance grise et de l'intégrité de la substance blanche (de Ruiten et al., 2012; Koppelmans et al., 2012; Stouten-Kemperman et al., 2015) ainsi qu'une hypoactivation des régions frontales et temporales ont été observées plusieurs années après traitement (Conroy et al., 2013; de Ruiten et al., 2011). Dans l'étude de Stouten-Kemperman *et al.* (2015), les auteurs ont observé, plus de 10 ans après traitement par haute dose de chimiothérapie, des difficultés cognitives, ces difficultés n'étaient cependant pas corrélées à des altérations structurales.

Il est donc nécessaire de déterminer quels facteurs pourraient prédire la persistance de ces altérations cérébrales plusieurs années après traitement. Un article de recommandations méthodologiques a été récemment publié afin d'homogénéiser les études de neuroimagerie dans le cancer non-cérébral (Deprez et al., 2018). Outre les recommandations méthodologiques à propos des scanners, séquences IRM, types de traitements et analyses à utiliser, les auteurs recommandent de mettre en lien les

données d'imagerie avec les variables cliniques, démographiques et cognitives des patientes afin d'identifier les facteurs de risques de ces modifications cérébrales et cognitives.

### 4.3 Quelles conséquences sur le fonctionnement mnésique ?

La méta-analyse de Svoboda *et al.* (2006), réalisée à partir d'études de la Mémoire Autobiographique effectuées chez le sujet sain, a montré une implication des régions préfrontales dans la récupération contrôlée des souvenirs, c'est-à-dire lors des processus de sélection, vérification, maintien des informations. En effet, plus la spécificité du souvenir augmente, plus le cortex préfrontal serait activé (Barry *et al.*, 2018). Le cortex préfrontal serait également impliqué dans les processus de référence à soi (jugements des informations personnelles). Les lobes temporaux médians (dont l'hippocampe), la jonction temporo-pariétale, le cortex orbitofrontal, l'amygdale, le gyrus frontal, seraient quant à eux impliqués dans la récupération des détails épisodiques visuo-spatiaux, émotionnels, et sous-tendraient le sentiment de reviviscence (Greenberg *et al.*, 2005; Viard *et al.*, 2007).

Les régions frontales et pariétales atteintes par la chimiothérapie sont également impliquées dans le fonctionnement de la mémoire prospective. Dans leur méta-analyse, Cona *et al.* (2015) ont rapporté une activation des aires du cortex préfrontal antérieur, du cortex pariétal, du cortex cingulaire postérieur, ainsi que des régions occipitales et sous-corticales (ex : thalamus) lors de la phase d'encodage. La phase de maintien de l'intention impliquerait les régions frontales et pariétales et la récupération de l'intention serait sous-tendue par les régions du cortex préfrontal, pré-moteur et pariétal postérieur.

Les régions cérébrales atteintes lors du cancer du sein sont, pour la plupart impliquées dans le fonctionnement de la mémoire autobiographique et de la mémoire prospective, évaluées au cours de cette thèse. L'atteinte de ces régions au cours du cancer et de la chimiothérapie pourrait donc avoir un impact négatif sur les performances en mémoire autobiographique et en mémoire prospective des patientes.

## 5. La mémoire autobiographique

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire autobiographique et l'intérêt de l'étudier dans le cancer du sein, nous allons d'abord la définir puis présenter les modèles de la mémoire autobiographique établis chez le sujet sain.

## 5.1 Définition de la mémoire autobiographique

La distinction entre mémoire sémantique et mémoire épisodique a été proposée par Tulving en 1972. D'après sa définition, la mémoire sémantique correspond à l'ensemble des connaissances que nous avons sur le monde, nécessaires au langage. Tous les mots que nous connaissons mais également leurs définitions, les connaissances géographiques, les théorèmes, etc., sont donc stockés en mémoire sémantique. Au contraire, le terme mémoire épisodique fait référence à l'ensemble d'évènements uniques, personnellement vécus, situés dans un contexte spatio-temporel précis (Tulving, 1972).

Puis ces définitions ont évolué suite à l'étude de patients amnésiques, notamment le patient K.C. Ce patient était incapable de rappeler un évènement particulier vécu dans le passé, mais pouvait rappeler des informations à propos de son passé, comme décrire le camion qu'il conduisait dans son ancien travail ou donner les noms de ses amis du lycée ou collègues de travail (Tulving et al., 1988). Ainsi, Tulving a proposé de distinguer, au sein de la mémoire autobiographique, deux composantes, épisodique et sémantique. La composante épisodique renvoie aux éléments relatifs à un évènement spécifique, vécu par le sujet, et situé dans un contexte spatio-temporel précis. La composante sémantique est à l'inverse indépendante d'un contexte spatio-temporel particulier d'acquisition et correspond aux connaissances générales liées à soi (traits de caractères, goûts, etc.) ou au monde qui nous entoure (adresse du lieu de travail, noms d'amis, etc.). La composante épisodique serait associée à un état de conscience auto-noétique exprimée par le terme « je me souviens », alors que la composante sémantique serait associée à un état de conscience noétique (« je sais ») faisant référence à un sentiment de familiarité (Baddeley, 2001; Tulving, 1985). Le sentiment de reviviscence sous-tendu par la conscience « auto-noétique » nous permet de créer un sentiment d'identité, de prendre conscience de notre existence et du temps subjectif qui comprend notre passé, le présent et le futur. Selon Tulving, ce voyage mental dans le temps fait appel à trois facteurs qui sont, le sentiment du temps subjectif, la conscience auto-noétique, et le soi qui se déplace dans ce temps subjectif (Tulving, 2002). Ainsi la mémoire autobiographique contient des connaissances générales personnelles et des souvenirs d'évènements vécus, accumulés depuis l'enfance, permettant de construire et maintenir un sentiment d'identité (Piolino et al., 2009).

Comme il a été annoncé dans l'introduction, la mémoire autobiographique entretient un lien important avec les représentations de soi, autrement dit le « *self* », qui peut être modifié suite à l'annonce du diagnostic du cancer. Cette association bidirectionnelle constitue le cœur du modèle « *Self-Memory-System* » de Conway & Pleydell-Pearce (2000). Ce modèle nous servira de base pour mieux comprendre l'influence du cancer du sein sur le fonctionnement de la mémoire autobiographique.

## 5.2 Les modèles de la mémoire autobiographique

### 5.2.1 Le modèle « *Self-Memory-System* »

Le *Self-Memory-System* (Conway & Pleydell-Pearce, 2000) est une représentation dynamique de la récupération en mémoire autobiographique qui serait contrôlée par les buts et motivations de notre « self de travail » (*working self*).

#### **Les connaissances autobiographiques (*Autobiographical Knowledge*)**

Les auteurs définissent trois niveaux de spécificité des connaissances autobiographiques : les périodes de vie, les évènements généraux, et les détails spécifiques. Ces trois niveaux de spécificité s'organisent de façon hiérarchique du plus général au plus spécifique.

Les périodes de vies sont mesurées en années, identifiées par un début et une fin (ex : la période où j'étais à l'école primaire) et regroupent des informations générales, propres à chaque période.

Les évènements généraux sont mesurés sur une période pouvant aller de quelques jours à plusieurs mois, et regroupent les souvenirs d'évènements répétés (ex : les week-ends chez mes grands-parents), d'évènements uniques (ex : mon voyage en Croatie), ou de plusieurs évènements liés par un même thème (ex : l'apprentissage de la conduite automobile).

Enfin, les détails d'évènements spécifiques sont mesurés dans une période inférieure à 24h, et contiennent des détails de type perceptivo-sensoriels (ex : odeurs, images, sons, sentiments) qui permettent de générer un souvenir dit « spécifique » avec un sentiment de reviviscence et la formation d'images mentales. Ce dernier niveau est le plus proche de la définition de mémoire épisodique proposée par Tulving.

#### **Mémoire autobiographique et *Self***

Selon Conway et Pleydell-Pearce, la construction des souvenirs serait modulée par les croyances, désirs et objectifs actuels du sujet, nommé le « *working self* ».

Selon la théorie de Higgins (1987), le self serait séparé en trois domaines, le « *actual self* » qui fait référence aux représentations de soi, le « *ideal self* » correspondant à la représentation de soi à laquelle on aspire, et enfin le « *ought self* » c'est-à-dire les représentations de soi auxquelles on devrait correspondre selon les personnes de notre entourage et la société. Ainsi notre objectif personnel, sous-tendu par le *working self*, serait d'harmoniser les représentations de ces trois domaines. Le

*working self* représente donc un processus de contrôle et de maintien de l'identité, qui peut être imagé comme une boucle avec feedback, où un comportement serait comparé à un standard ; en fonction du résultat de cette comparaison, le comportement serait adapté pour être au plus proche du comportement attendu. Ce mécanisme de contrôle serait impliqué au moment de l'encodage et de la récupération du souvenir autobiographique.

En parallèle, les objectifs actuels du *working self* sont basés sur les connaissances autobiographiques. Une personne ne peut donc pas avoir un but qui ne serait pas en accord avec ses connaissances autobiographiques.

Selon le *Self-Memory-System*, les connaissances autobiographiques du souvenir rappelé doivent être en accord avec nos objectifs personnels, c'est-à-dire notre *working self*, tout en restant cohérent avec la réalité de l'événement évoqué. Ainsi un souvenir est une construction dynamique transitoire générée à partir de connaissances initialement enregistrées, et évoluant au fur et à mesure des rappels.

### ***La récupération du souvenir***

Selon ce modèle, les souvenirs peuvent être récupérés de façon contrôlée (« *generative retrieval* ») et non contrôlée ou directe (« *direct retrieval* »), voir Figure 2.

Durant la récupération contrôlée, un mode de récupération conscient et volontaire est enclenché, déterminé par une recherche hiérarchisée d'informations au sein du réseau de connaissances autobiographiques, qui seront ensuite vérifiées par le *working self*. Ce processus requiert les fonctions exécutives et la mémoire de travail pour rechercher les détails spécifiques au souvenir à rappeler, mettre à jour les détails récupérés, et inhiber les informations inutiles (Guler & Mackovichova, 2018; Piolino et al., 2010).

La récupération directe quant à elle correspond à un souvenir qui revient en mémoire de façon spontanée, non attendue. Cette récupération spontanée peut être déclenchée par un indice dans notre environnement qui va activer le réseau de détails spécifiques lié à un événement. Dans ce cas, le *working self* peut agir sur la récupération du souvenir seulement après la réactivation du souvenir. Ce type de récupération est observé tous les jours, et permet de rappeler des souvenirs qui sont généralement en lien ou adaptés au contexte dans lequel ils sont retrouvés. À l'inverse, les souvenirs intrusifs traumatiques sont une forme anormale de récupération spontanée, car la récupération du souvenir bien que déclenchée par un élément présent dans l'environnement n'est pas adaptée au contexte de récupération.

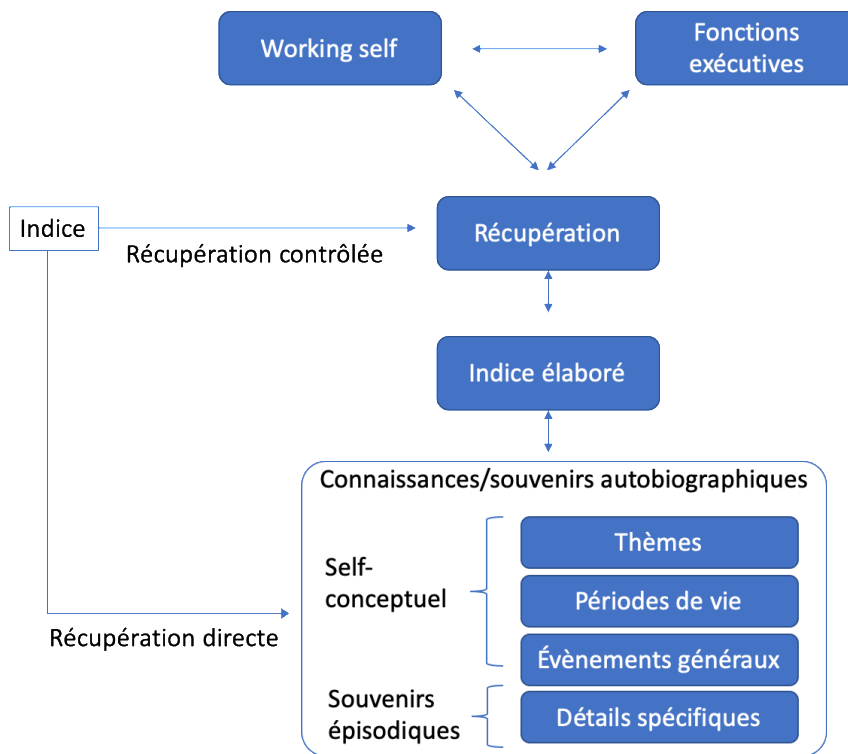


Figure 2. Représentation schématique de la récupération d'un souvenir selon le "Self-Memory-System", issue de Conway, (2005)

Pour faire le parallèle avec le cancer du sein, une atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire de travail pourrait donc avoir des répercussions sur le rappel contrôlé de souvenirs spécifiques. D'autres facteurs, observés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, peuvent également influencer la récupération de souvenirs. La dépression est par exemple souvent associée à une récupération de souvenir non spécifique appelé « *overgeneral memory* ». Un souvenir est considéré comme spécifique lorsqu'il est situé dans un contexte spatio-temporel précis, qu'il a une durée inférieure à 24h, et que son rappel est accompagné d'un sentiment de reviviscence et de détails spécifiques perceptifs, sensoriels, affectifs, et/ou cognitifs (Piolino et al., 2009). Un souvenir dit généralisé ne possède donc pas ces caractéristiques, et pourrait être causé par un arrêt prématuré de la récupération contrôlée. Le modèle CaRFAX de Williams et al., (2007) propose trois mécanismes à l'origine de ce phénomène, observé chez des personnes dépressives ou ayant vécu un événement traumatique. Nous allons donc présenter ce modèle qui nous semble pertinent pour évaluer le fonctionnement de la mémoire autobiographique dans le cancer du sein.

### 5.2.2 *Le modèle CaRFAX (« Capture and Rumination, Functional Avoidance, and eXecutive control »)*

La surgénéralisation des souvenirs, fréquentes dans certains troubles psychologiques, pourrait donc s'expliquer par les trois mécanismes proposés dans le modèle CaRFAX (voir Figure 3), qui sont la capture et la rumination, l'évitement, et le contrôle exécutif (Sumner, 2012; Williams et al., 2007).

#### ***Capture et Rumination***

La rumination correspond à une récupération volontaire, persévérante et analytique des représentations négatives de soi. L'évaluation de la mémoire autobiographique, nous le verrons plus tard, demande fréquemment de rappeler un souvenir en réponse à des mots indices. Dans le cas d'une personne dépressive ou présentant des symptômes dépressifs, si ce mot se rapproche de l'état mental ou des préoccupations de la personne, celui-ci va déclencher un processus de rumination. Durant ce processus, les informations négatives seraient traitées de façon persévérante. Ainsi, la recherche d'information serait « capturée » dans un thème hautement consolidé, lié à la dépression ou aux préoccupations de l'individu, qui empêcherait de passer à un autre thème et à la recherche de nouveaux indices permettant d'accéder aux détails spécifiques d'un événement. Ce processus de rumination se solderait donc par la récupération d'un souvenir généralisé (Debeer et al., 2009; Raes et al., 2006). Cette capture est exacerbée par le phénomène d'évitement fonctionnel, lors de la recherche de détails spécifiques associés à un événement autobiographique bouleversant.

#### ***Évitement***

En effet, pour une personne dépressive ou préoccupée, rappeler un souvenir spécifique risque de provoquer une aggravation du mal être. Ainsi ces personnes auront tendance à inhiber la recherche de détails spécifiques, et donc rappeler des souvenirs généralisés, dans l'objectif de diminuer l'impact émotionnel provoqué par le rappel d'un souvenir négatif (Debeer et al., 2012; Hallford et al., 2018; Hermans et al., 2005). Ce mécanisme correspond à une stratégie de régulation affective.

#### ***Capacités de contrôle exécutif***

Précédemment nous avons vu que les fonctions exécutives étaient impliquées dans la récupération contrôlée de souvenirs spécifiques (P. W. Burgess & Shallice, 1996; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Ainsi une diminution des performances exécutives aura pour conséquence une diminution des capacités à chercher de nouveaux indices, à accéder au réseau de détails spécifiques, et à inhiber le rappel d'indices non appropriés. Un trouble des fonctions exécutives est donc généralement associé à un rappel de souvenirs non spécifiques (Dalgleish et al., 2007; Sumner et al., 2011).

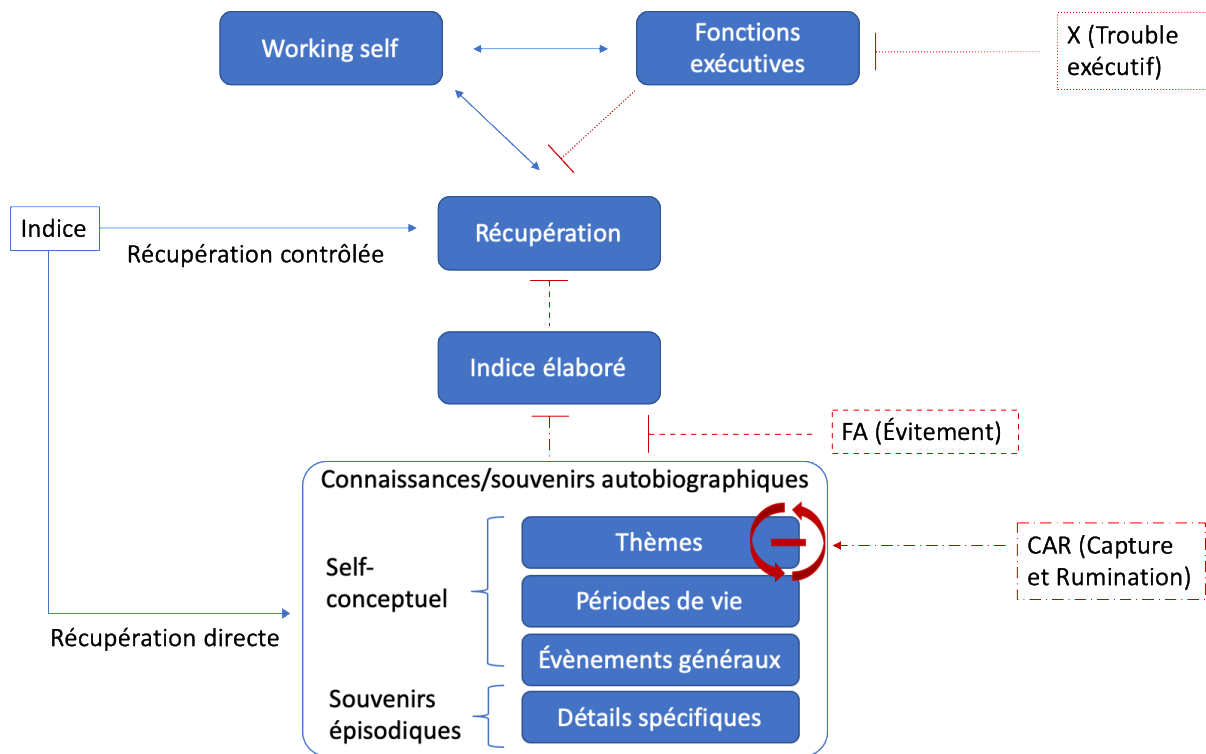


Figure 3. Modèle schématisé du SMS et CARFAX.

En bleu est représenté le Self-Memory-System et en rouge l'impact des trois mécanismes proposés par le modèle CARFAX sur son fonctionnement. Ainsi les troubles exécutifs vont entraîner une inhibition de la récupération en mémoire, l'évitement, une inhibition de la recherche élaborée d'indice, et enfin le mécanisme de capture et rumination va entraîner une recherche uniquement dans un thème négatif prédéfini, qui va inhiber la recherche d'indices élaborés. L'ensemble de ces mécanismes aboutissent à un échec de récupération de souvenir épisodique spécifique.

### 5.3 Les méthodes d'évaluation de la mémoire autobiographique

Les principales méthodes d'évaluation de la mémoire autobiographique sont la méthode des mots indices, la fluence verbale autobiographique, et les questionnaires autobiographiques.

La méthode des mots indices de Crovitz et Schiffman (1974) propose une série de mots indices familiers du type « bébé », « fleur », pour lesquels le sujet doit rappeler un souvenir spécifique, puis le dater.

L'évaluation par la fluence verbale autobiographique, proposée par Dritschel *et al.* (1992), demande au sujet de rappeler en 90 secondes, d'informations sémantiques puis épisodiques, dans le cadre de trois périodes de vies distinctes : enfance, jeune adulte, et période récente. Lors du rappel autobiographique sémantique, le sujet doit rappeler le plus de noms possibles de personnes de son entourage. Lors du rappel autobiographique épisodique, le sujet doit rappeler le plus d'évènements spécifiques survenus durant chaque période, sans donner de détails.



Le test de mémoire autobiographique (AMT), proposé par Williams et Broadbent (1986), demande au sujet de rappeler, dans la limite de 60 secondes, un souvenir personnel spécifique en réponse à une liste de cinq mots à valence positive et cinq mots à valence négative (ex : « espoir », « plaisir », « culpabilité », « colère »). Ensuite le souvenir est classé comme généralisé ou spécifique en fonction du contenu du rappel et la présence, ou non, de détails spécifiques.

Le questionnaire autobiographique semi-structuré (AMI) de Kopelman *et al.* (1989) se compose de deux parties : sémantique et épisodique. Durant la partie sémantique, le sujet doit rappeler des informations personnelles du type : adresse de son premier logement. Durant la partie épisodique, le sujet doit rappeler des événements autobiographiques spécifiques. Des indices sont proposés pour aider le sujet à chercher un souvenir à partir d'un thème général, par exemple « un souvenir avec votre frère ou votre sœur ». Rappels sémantiques et épisodiques proviennent de trois périodes de vies distinctes : l'enfance/adolescence, la période 18–30 ans, la dernière année de vie. Les éléments rapportés sont cotés en fonction du niveau de précision, pour la composante sémantique, et de spécificité, pour la composante épisodique.

Piolino *et al.* (2003) ont proposé le Test Épisodique de Mémoire du Passé autobiographique (TEMPau). Ce questionnaire évalue les capacités de rappels autobiographiques spécifiques à partir de 5 périodes de vie : enfant/adolescent (0-17ans), jeune adulte (18-30 ans), adulte (> 30 ans), les cinq dernières années (hormis la dernière année) et la dernière année de vie. La cotation sur quatre points évalue l'épisodicité du souvenir, le score le plus élevé étant attribué lorsque le contexte spatio-temporel est rappelé et que le souvenir comporte des détails épisodiques spécifiques (non sémantisés). Par rapport à l'AMI, la division en 5 périodes de vies permet d'avoir une résolution temporelle plus précise et la cotation propose une évaluation plus fine du niveau d'épisodicité du souvenir permettant de distinguer les souvenirs strictement épisodiques des souvenirs plutôt sémantisés.

## 5.4 Mémoire autobiographique, qu'en est-il dans le cancer ?

À notre connaissance, seulement six études ont évalué la mémoire autobiographique de patients atteints de cancer non-cérébral, dont trois uniquement chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Au vu du faible nombre d'études publiées, nous avons décidé de présenter l'ensemble des études évaluant la mémoire autobiographique dans le cancer non-cérébral (voir Tableau 1).

Comme le montre le modèle du *Self-Memory-System*, la mémoire autobiographique est fortement liée au *self* (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Or la modification du *self* fait partie des effets secondaires du cancer du sein et pourrait avoir un impact négatif sur la récupération de souvenirs des patientes.

Comme le souligne la revue de Sebri *et al.* (2020), à la suite de l'annonce du diagnostic, les patientes doivent modifier leurs représentations de soi et leur base de connaissances autobiographiques en y ajoutant la période de cancer, qui est une période traumatisante. Cette différence entre les représentations de soi avant et après annonce du cancer, et les représentations idéales, maintenues dans la base des connaissances autobiographiques, pourrait entraîner chez certaines patientes des troubles anxiodépressifs, un isolement, ou des stratégies de coping non-adaptées telles que l'évitement et la rumination. Or, les facteurs psychologiques ont une influence sur la récupération des souvenirs, et une généralisation des souvenirs est communément observée chez les personnes dépressives ou atteintes de pathologies psychiatriques (Andersson *et al.*, 2013; Dalglish *et al.*, 2007). Des troubles anxiodépressifs induits par le cancer pourraient donc affecter la mémoire autobiographique des patientes. De plus, au vu de l'influence des traitements et notamment de la chimiothérapie sur les lobes frontaux et l'hippocampe, impliqués dans la formation des souvenirs autobiographiques, ceux-ci pourraient également avoir un impact sur le fonctionnement de la mémoire autobiographique.

#### 5.4.1 *Des troubles induits par des facteurs psychologiques ?*

Trois études ont évalué la mémoire autobiographique de patientes traitées pour un cancer du sein en lien avec la dépression et le stress post-traumatique (Giffard *et al.*, 2013, pour revue).

En 1998, Brewin *et al.* ont évalué des patients dépressifs et non dépressifs à l'aide de l'AMT (Test de Mémoire Autobiographique, Williams & Broadbent, 1986). Les patients, majoritairement atteints d'un cancer du sein (57%) étaient évalués quelques années après traitement de la tumeur (voir Tableau 1). Les patients atteints de *dépression* sévère rapportaient significativement moins de souvenirs spécifiques que les patients non dépressifs. Ils rapportaient également plus de souvenirs intrusifs liés à la maladie, à la mort, ou d'autres événements traumatiques. Les auteurs ont alors suggéré que la généralisation des souvenirs observée chez les patients dépressifs pourrait être due à une inhibition des souvenirs intrusifs, ce qui est en accord avec l'hypothèse de l'évitement proposée dans le modèle CARFAX (Williams *et al.*, 2007).

Une étude a récemment évalué l'influence des biais attentionnels (positifs et négatifs), de la spécificité des souvenirs, et des processus cognitifs (adaptés ou non adaptés) sur les symptômes du stress post-traumatique et de la croissance post-traumatique (modifications psychologiques positives qui apparaissent à la suite d'un traumatisme) (MoshirPanahi *et al.*, 2020). Les souvenirs de 300 patients ont été évalués par l'AMT (Williams & Broadbent, 1986), après traitement d'un cancer non-cérébral. Les auteurs ont montré un effet indirect du biais de positivité et de l'augmentation de la spécificité du

souvenir sur la croissance post-traumatique, via les processus cognitifs adaptés (ex : restructuration cognitive, résolution). À l'inverse, les symptômes du stress post-traumatique étaient indirectement impactés par une diminution de la spécificité des souvenirs et du biais attentionnel positif et une augmentation du biais attentionnel négatif, via les processus cognitifs non adaptés (ex : dénis, regrets). Les auteurs ont alors suggéré que le fait de rappeler des souvenirs spécifiques, qui permet de maintenir une représentation de soi stable et des interactions sociales, faciliterait l'utilisation de processus adaptés et la voie vers une croissance post-traumatique plutôt qu'une évolution vers un trouble du stress post-traumatique suite au cancer. Ces résultats sont en accord avec le modèle CARFAX, qui suggère que des processus cognitifs non adaptés de type rumination et évitement sont associés à une diminution de la spécificité des souvenirs Williams *et al.* (2007).

Kangas *et al.* (2005) ont évalué la mémoire autobiographique de patients atteints de cancer non-cérébral, avec ou sans trouble de stress aigu diagnostiqué après l'annonce du cancer. Ces patients étaient évalués peu après le diagnostic, puis six mois plus tard, à l'aide de l'épreuve des mots indices. Les patients devaient rappeler lors de la condition 1, le premier souvenir qui leur venait à l'esprit, et dans la condition 2, un souvenir spécifique à la période cancer. Avant traitement, les patients avec un stress aigu rappelaient significativement moins de souvenirs spécifiques que les patients contrôles à la condition 1, alors qu'aucune différence significative n'était observée à la condition 2. Ces résultats indiquent que les patients en état de stress sont capables d'accéder à des souvenirs liés au traumatisme. Six mois plus tard, l'ensemble des patients rapportaient majoritairement des souvenirs non spécifiques. Les auteurs ont également mesuré le sentiment d'impuissance-désespoir des patientes à l'aide d'un questionnaire (*Helplessness-Hopelessness subscale of the Mini-Mental Adjustment to Cancer Scale*, Watson *et al.*, 1994) et ont montré une augmentation de ces sentiments six mois après diagnostic corrélée à une diminution de la spécificité des souvenirs à valence positive dans les deux conditions et une augmentation des souvenirs à valence négative associés au cancer dans la condition 1. Les auteurs suggèrent alors d'après le modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000), que les souvenirs rappelés seraient influencés par leur état émotionnel et leurs attentes à propos du futur, donc par leur *self*.

Depuis, une étude a évalué, avant traitement par chimiothérapie, l'association entre *self*, anxiété et mémoire autobiographique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans cette étude, Morel *et al.* (2015) ont évalué des patientes atteintes d'un cancer du sein avant traitement par chimiothérapie et des sujets sains à l'aide du TEMPau (Piolino *et al.*, 2003). Quatre scores étaient attribués à chaque souvenir, en fonction de différentes catégories de détails : factuel, spatial, temporel, et émotionnel. Les résultats ont montré que les patientes rappelaient

significativement moins de détails émotionnels que les sujets sains. Les auteurs ont ensuite séparé les patientes en fonction de leur score d'anxiété état (Spielberger, 1983). Les patientes avec un score d'anxiété plus élevé rappelaient moins de détails émotionnels que les sujets sains, alors que les scores de rappel des patientes avec un faible niveau d'anxiété n'étaient pas différents des sujets sains. De plus les patientes avec un faible niveau d'anxiété avaient une représentation d'elles-mêmes plus positive et affirmée que les sujets sains et que les patientes les plus anxieuses. Les auteurs ont donc distingué deux profils de patientes, avec d'un côté des patientes plutôt anxieuses présentant un déficit de rappel émotionnel, et de l'autre des patientes non anxieuses avec une meilleure représentation d'elles-mêmes et n'ayant pas de déficit de rappel de détails émotionnels. Ces résultats sont une première piste pour l'évaluation du lien entre mémoire autobiographique et *self* dans le cancer du sein. L'influence des représentations de soi et leur association avec la mémoire autobiographique sont primordiales à évaluer chez ces patientes afin de mieux comprendre leur détresse psychologique et leur apporter une prise en charge adaptée. Ce thème fait l'objet de l'article 1 de ce travail de thèse.

L'ensemble de ces études a montré un impact négatif de la dépression, de l'anxiété, et des processus cognitifs non adaptés sur la récupération des souvenirs des patients. L'intérêt est maintenant de comprendre l'influence du cancer et de ses traitements sur le fonctionnement de la mémoire autobiographique de patientes n'ayant pas de troubles psychologiques, afin de s'affranchir de ces effets déjà connus.

#### 5.4.2 *Des troubles induits par le cancer et ses traitements ?*

Nilsson-Ihrfelt *et al.* (2004) ont évalué des patientes traitées pour un cancer avant ou après reconstruction mammaire suite à la mastectomie et des sujets sains sans antécédents de cancer. La mémoire autobiographique était évaluée à l'aide de l'AMT (Williams & Broadbent, 1986), administré par téléphone. La comparaison des trois groupes ne montrait pas de différence significative du nombre de souvenirs spécifiques rappelés. Les auteurs ont donc regroupé les deux groupes de patientes, et montré que les patientes rappelaient significativement moins de souvenirs spécifiques que les sujets sains. Les patientes, pour la majorité traitées par chimiothérapie, et certaines par hormonothérapie, étaient évaluées entre 4 et 48 mois après chimiothérapie. Bien que des difficultés de rappel chez les patientes soient observées, cette étude ne permet pas de distinguer les effets du cancer et/ou des traitements sur les performances de mémoire autobiographique.

En 2011, Bergouignan *et al.* ont évalué des patientes traitées pour un cancer du sein plusieurs mois après chimiothérapie et/ou radiothérapie et des sujets sans antécédents de cancer. L'évaluation de la mémoire autobiographique était réalisée à l'aide du TEMPau (Piolino *et al.*, 2003), avec une consigne

supplémentaire, rappeler deux souvenirs positifs et deux souvenirs négatifs pour chaque période de vie. Les patientes rappelaient significativement moins de souvenirs spécifiques que les sujets sains. Dans cette étude une IRM était réalisée. Les patientes avaient un volume hippocampique inférieur à celui des sujets sains et cette diminution était en lien avec la diminution des performances en mémoire autobiographique des patientes. Cependant, en raison du design transversal de l'étude, les auteurs n'ont pas pu établir un lien de causalité entre le cancer du sein, la diminution du volume hippocampique et la généralisation des souvenirs chez les patientes, qui pouvaient être présents avant le diagnostic du cancer.

Tableau 1. Études évaluant la mémoire autobiographique dans le cancer non-cérébral de l'adulte

Auteurs (année)	Mois depuis diagnostic ou traitement (type de traitement)	Groupes de sujets (n)	Évaluation de la MA (neuroimagerie)	Résultat principal
Brewin et al. (1998)	46 mois Post-diagnostic (NC)	P sein, lymphome, autres - dépressives (65) P sein, lymphome, autres - non dépressives (65)	AMT	Souvenir spécifique : P dépressives < P non dépressives
Kangas et al. (2005)	1 à 6 mois Post-diagnostic (NC)	P poumons, cou tête - avec stress aigu (20) P poumons, cou tête - sans stress aigu (20)	Méthode des mots indices	Souvenir spécifique : P stress-aigu < P sans stress-aigu
Nilsson-Ihrfelt et al. (2004)	48 mois Post-CT (CT ± HT)	P sein (26) VS (13)	AMT (par téléphone)	Souvenir spécifique : P < VS
Bergouignan et al. (2011)	39 mois Post-CT (CT ± RT)	P sein (16) VS (21)	TEMPau IRM anatomique	Souvenir spécifique : P < VS Volume hippocampique : P < VS IRM <=> MA (+)
Morel et al. (2015)	Pré-CT (NA)	P sein (31 : moins anxieuses 16 / plus anxieuses 15) VS (49)	TEMPau	Détails émotionnels : P < VS P plus anxieuses < VS P moins anxieuses = VS
MoshirPanahi et al. (2020)	5 mois à 7ans Post-diagnostic (CT ± RT)	P sein, leucémie, côlon (300)	AMT	Souvenir spécifique <=> (+) PC adapté (-) PC non adapté

				Souvenir spécifique <=> absence détresse psychologique Souvenir spécifique <#> TSPT
--	--	--	--	---

AMT : *Autobiographical Memory Test* ; CT : Chimiothérapie ; HT : Hormonothérapie ; MA : Mémoire Autobiographique ; NA : Non Applicable ; NC : Non Connu ; P : Patient(e)s ; PC : Processus Cognitif ; RT : Radiothérapie ; TEMPau : Test Épisodique de Mémoire du Passé Autobiographique ; TSPT : Trouble du Stress Post Traumatique ; VS : Volontaire Sain ; <=> (+) : corrélation significative positive (-, négative) ; <#> : corrélation non significative ; = : pas de différence significative.

Au total, peu d'études ont évalué la mémoire autobiographique chez des patientes traitées pour un cancer du sein et celles-ci se sont majoritairement focalisées sur la spécificité des souvenirs. Or les souvenirs épisodiques comportent de nombreux détails qu'il serait intéressant d'évaluer afin d'approfondir les connaissances quant à la structure et au contenu des souvenirs rapportés par les patientes. De plus l'influence des traitements et des représentations de soi sur le rappel des souvenirs n'a pas été démontrée à ce jour. Seules la dépression et l'anxiété ont montré une influence négative sur la récupération de souvenirs de patientes, un phénomène déjà connu dans d'autres pathologies (Dagleish et al., 2007; King et al., 2010; Williams et al., 2007).

**En bref :**

Les patientes traitées pour un cancer du sein semblent rappeler moins de souvenirs spécifiques que des sujets sains. Seuls les facteurs psychopathologiques, déjà connus pour leur impact dans d'autres pathologies, ont montré une influence négative sur la récupération de souvenirs des patientes. Les représentations de soi, fréquemment modifiées suite à l'annonce du cancer, et liées au rappel du souvenir, mais également la chimiothérapie, au vu de son impact sur le lobe frontal et l'hippocampe, semblent deux facteurs intéressants à évaluer quant à leur influence sur le rappel de souvenirs autobiographiques.

## 6. La mémoire prospective

La mémoire prospective, bien qu'essentielle à l'autonomie des patientes et notamment au suivi médicamenteux, n'a commencé à être étudiée que très récemment dans le cancer non-cérébral de l'adulte. Afin de mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire prospective chez le sujet sain et l'intérêt de l'étudier dans le cancer, nous allons dans un premier temps définir la mémoire prospective et présenter les différents modèles chez le sujet sain, puis nous nous focaliserons sur l'étude de la mémoire prospective de patientes traitées pour un cancer du sein.

### 6.1 Définition et caractéristiques de la mémoire prospective

La mémoire prospective correspond à la capacité à se rappeler de réaliser une action à un moment prévu dans le futur, comme penser à poster une lettre, penser à aller chercher son enfant à l'école, ou penser à prendre ses médicaments en début de repas. Cette mémoire est donc essentielle aux activités



quotidiennes. Pourtant l'étude de la mémoire prospective s'est développée tardivement chez le sujet sain, mais a augmenté de façon exponentielle au cours des dernières années. Nous en savons maintenant plus sur les caractéristiques de la mémoire prospective et son mode de fonctionnement.

Un des paramètres majeurs qui distingue la mémoire prospective de la mémoire épisodique rétrospective est que, lors d'une tâche évaluant la mémoire rétrospective, il est demandé au sujet de rappeler quelque chose, par exemple une liste de mots apprise précédemment, alors que dans le cas d'une tâche de mémoire prospective, il n'y a pas de demande de rappel explicite. En effet, le sujet doit se souvenir lui-même de rappeler, le moment venu, le contenu de l'action à réaliser.

D'après McDaniel et Einstein (2007), les paramètres définissant la mémoire prospective sont les suivants :

**Formation consciente de l'intention.** Là encore, contrairement à la mémoire épisodique rétrospective, où l'encodage peut se faire de façon implicite ou explicite, la mémoire prospective admet un encodage intentionnel avec un degré plus ou moins élevé de planification.

**Exécution de l'action différée.** L'action ne doit pas être réalisée immédiatement après la formation de l'intention, mais après un certain délai, allant de quelques minutes à plusieurs semaines, occupé par une tâche « en cours ».

**Intention non active en mémoire de travail lors du délai de rétention.** Selon Graf et Uttl (2001), la mémoire prospective se distingue d'une tâche de vigilance car l'intention n'est pas maintenue en mémoire de travail pendant le délai de rétention (voir Figure 4).

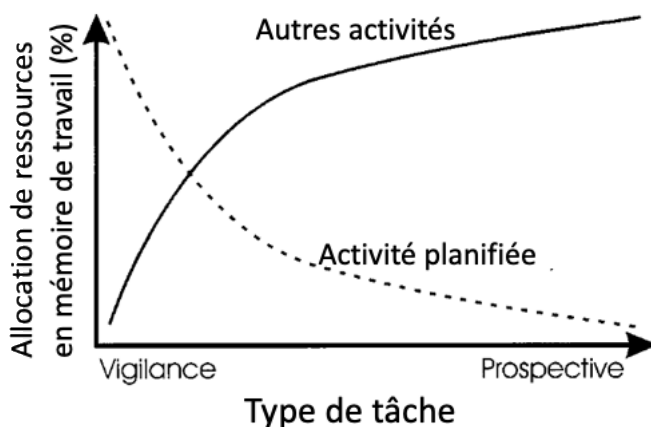


Figure 4. Représentation de l'implication de la mémoire de travail en fonction du type de tâche, figure issue de Graf et Uttl 2001

**Rappel de l'intention lors d'une tâche en cours.** Tout au long de la journée, notre attention est accaparée par la réalisation de diverses tâches. Se souvenir d'une intention peut donc arriver au milieu

de la réalisation d'une activité. Pour refléter au mieux des situations réelles de rappel d'intentions lors de l'évaluation de la mémoire prospective, le rappel doit se faire lors d'une tâche en cours.

**Fenêtre de temps restreinte pour initier la réponse.** Le rappel de l'intention doit se faire au moment opportun, limité par une fenêtre de temps. Dans le cas d'un parent qui doit penser à aller chercher son enfant à l'école, cette fenêtre de temps sera de quelques minutes, alors que dans le cas d'une lettre à poster avant une date limite, cette fenêtre de temps peut être de plusieurs jours.

**Fenêtre de temps limitée pour exécuter l'action.** Les actions à réaliser peuvent être de courte durée, quelques secondes ou minutes quand il s'agit de prendre des médicaments, ou peuvent s'étendre sur une période plus longue comme l'organisation d'un mariage qui va prendre plusieurs mois.

La mémoire prospective possède la capacité de faire voyager l'individu entre le passé, le présent et le futur et se distingue en en deux composantes : prospective et rétrospective. La composante prospective correspond à la capacité de « se souvenir de se souvenir » c'est-à-dire se souvenir qu'une action doit être réalisée au moment opportun, alors que la composante rétrospective consiste à se souvenir du contenu de l'intention c'est-à-dire de l'action à réaliser.

## 6.2 Le fonctionnement de la mémoire prospective : les différents modèles

### 6.2.1 *Le modèle de Ellis (1996)*

En 1996, Ellis proposait de décomposer la mémoire prospective en cinq étapes (voir Figure 5) :

#### 1) **Formation et encodage du contenu de l'intention**

Durant cette première étape, Ellis divise le contenu de l'intention en trois parties : l'action (c'est-à-dire le « what », ce qui doit être fait), l'intention (le « that », décider que quelque chose doit être fait), et le contexte de récupération (le « when », les conditions dans lesquelles l'intention et l'action doivent être rappelées). Par exemple « je dois (*that*) acheter du pain (*what*) en rentrant du travail (*when*) ». Selon la conception de Einstein et McDaniel (2000), le « when » correspondrait donc à la composante prospective, et le « what » à la composante rétrospective.

#### 2) **Intervalle de rétention**

Il correspond à l'intervalle de temps entre l'encodage et l'initiation du rappel de l'intention. Pour suivre l'exemple donné précédemment, cet intervalle s'étend du moment où l'intention est encodée, jusqu'au moment où l'individu quitte son travail.

### 3) Intervalle de performance

Il fait référence à la fenêtre de temps durant laquelle le rappel de l'intention peut être initié. Dans notre exemple, l'intervalle de performance correspond à la période de temps de trajet entre le lieu de travail et la boulangerie.

### 4) Initiation et exécution de l'action

Cette étape correspond au moment opportun où il faut se souvenir que quelque chose doit être réalisé, puis de l'action à réaliser, et enfin l'exécuter. En partant du travail je me souviens que je dois acheter du pain, je vais à la boulangerie et j'achète du pain.

### 5) Évaluation du résultat produit

Cette étape permet de valider la réalisation de l'action afin de ne pas la répéter si elle a été réalisée avec succès. C'est une étape très importante par exemple lors de traitement médicamenteux, pour éviter de prendre deux fois de suite un comprimé.

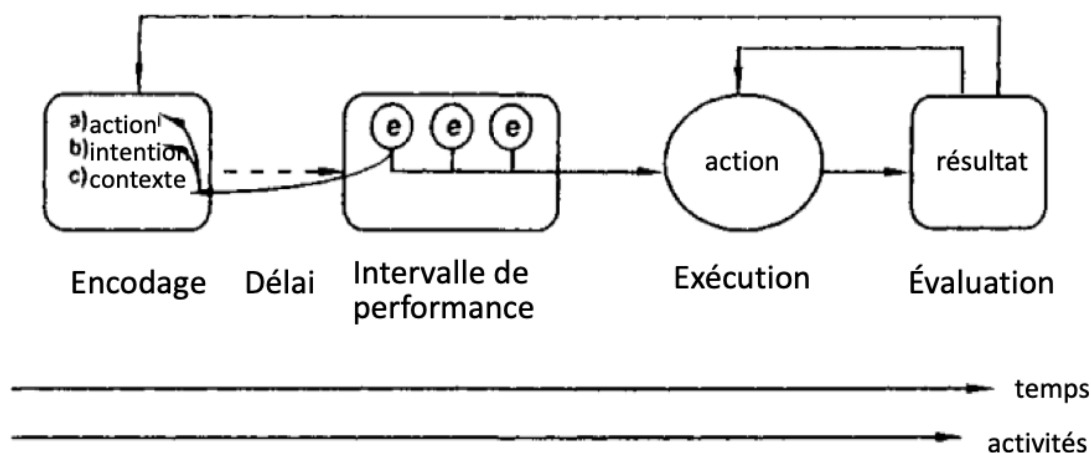


Figure 5. Modèle de Ellis (1996) des étapes de la mémoire prospective

(e=événement)

## 6.2.2 Le modèle de Kliegel et collaborateurs (2002)

Dans le début des années 2000, Kliegel et collaborateurs ont proposé un modèle en quatre étapes, proche de celui d'Ellis (1996), mais plus descriptif des processus cognitifs sous-jacents, incluant la mémoire rétrospective, la mémoire de travail, et les fonctions exécutives (Kliegel et al., 2002).

### 1) Formation de l'intention

Cette étape fait référence à la planification explicite de l'intention, c'est-à-dire de l'action à réaliser et du moment auquel l'action doit être réalisée. Elle requiert les fonctions exécutives, et plus précisément

la planification. Plus l'intention à réaliser est complexe, comme par exemple préparer le programme de ses prochaines vacances, plus les capacités de planification seront nécessaires. À l'inverse, les tâches de mémoire prospective simples ou habituelles, comme se souvenir d'acheter du pain en passant devant la boulangerie, requièrent peu ou pas de planification. La mémoire prospective habituelle fait référence aux intentions réalisées de façon répétée dans le temps, comme penser à prendre ses médicaments tous les jours au moment du repas (Einstein et al., 1998). Dans ce cas-là, l'intention est planifiée une fois puis stockée en mémoire, mais n'a pas besoin d'être planifiée et encodée à chaque fois.

## **2) Rétention de l'intention.**

L'intention est maintenue en mémoire grâce aux capacités de mémoire épisodique rétrospective. Certaines études ont montré qu'un intervalle de rétention long s'accompagnait d'une augmentation des performances de récupération d'intentions, qui pourrait s'expliquer par une augmentation de la probabilité de réactiver cette intention durant cette période (Mcdaniel & Einstein, 2007). Cette réactivation peut être auto-initiée par l'individu par le phénomène du « train de la pensée » où une intention va ressurgir de façon spontanée au niveau de la conscience. Ou bien la réactivation peut se produire en réponse à la présence d'un stimulus externe qui va ramener à la conscience l'intention. Ces réactivations vont permettre de consolider l'intention en mémoire et ainsi augmenter les performances de rappel (Gilbert, 2015; J. D. Henry et al., 2012).

## **3) Initiation de l'intention**

Cette étape repose principalement sur la mémoire de travail et les processus exécutifs (surveillance attentionnelle, flexibilité, inhibition) (Kliegel et al., 2000, 2002). De meilleures performances en mémoire de travail permettraient de se rappeler régulièrement de l'existence d'une intention, notamment à l'approche du moment prévu. La surveillance attentionnelle de l'environnement (*monitoring*) augmente la probabilité de détecter l'indice cible. Une fois l'indice détecté, les capacités d'inhibition et de flexibilité vont permettre au sujet d'arrêter la tâche en cours pour réaliser l'intention.

## **4) Exécution de l'intention**

Une fois l'intention initiée, il ne reste plus qu'à l'exécuter. Cette étape est influencée par la planification, qui détermine la complexité et les ressources cognitives nécessaires à la réalisation de l'action. Les capacités de flexibilité sont nécessaires pour passer d'une tâche à l'autre lors de la réalisation de plans complexes. La mémoire de travail, quant à elle, permet de se rappeler de chaque étape au fur et à mesure de la réalisation de l'action (Kliegel et al., 2000, 2002).

L'une des étapes qui a été la plus étudiée dans la mémoire prospective est celle de la récupération (initiation) de l'intention. Elle a donné naissance à différents modèles présentés dans la partie suivante.

### 6.3 Les modèles de réactivation de l'intention

Deux processus de récupération ont été décrits au fil des années : la surveillance attentionnelle et la récupération spontanée. Dans un premier temps, nous allons décrire les théories reposant sur ces deux types de processus puis nous exposerons les théories selon lesquelles ces deux processus agiraient ensemble.

#### 6.3.1 *Les différents types d'intentions, distinguées selon la nature de l'indice prospectif*

Avant toute chose, il est nécessaire de préciser que les processus de réactivation de l'intention dépendent du type d'indice à l'origine du rappel de l'intention. On distingue ainsi trois grands types d'intentions (Einstein & McDaniel, 1990; Kvavilashvili & Ellis, 1996).

Les intentions ***event-based***, où le rappel de l'action à réaliser est déclenché lors de l'apparition d'un évènement cible dans l'environnement. Cet évènement peut être proche sémantiquement de l'action à réaliser, on parlera alors d'une intention ***event-based liée*** comme « acheter du pain à la boulangerie », ou dans le cas contraire d'une intention ***event-based non liée*** comme « acheter le journal à la boulangerie ».

Les intentions ***time-based*** sont à réaliser soit à un horaire précis, soit après une durée déterminée. Par exemple « aller chercher son enfant à l'école à 16h30 » ou « vérifier la cuisson du gâteau dans 30 min ». Contrairement aux intentions de type *event-based* qui sont déclenchées en réponse à un stimulus visible et présent dans l'environnement, le rappel des intentions *time-based* est auto-initié par l'individu qui doit surveiller l'heure. Ce type d'intention nécessite une implication cognitive plus élevée, notamment des fonctions exécutives (Gonneaud et al., 2011; Jäger & Kliegel, 2008; Weber et al., 2019).

Enfin, l'intention ***activity-based***, moins étudiée, est déclenchée en réponse à une action que l'individu doit lui-même réaliser. Celui-ci doit alors rappeler l'intention au début ou à la fin d'une tâche, comme « prendre les médicaments en début de repas ».

#### 6.3.2 *La surveillance attentionnelle*

Le processus de surveillance attentionnelle (*monitoring*) repose sur le Système Attentionnel Superviseur (Norman & Shallice, 1986), nécessaire pour diriger nos ressources attentionnelles vers la

surveillance de l'environnement, à la recherche de marqueurs permettant de déclencher le rappel de l'intention. Les modèles suivants ont été proposés afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du monitoring :

**Le modèle Test-Wait-Test-Exit** (Miller et al., 1960), spécifique aux intentions de type *time-based*, implique une surveillance périodique auto-initiée par le sujet. Selon ce modèle, un contrôle de l'environnement (*Test*) est déclenché par le sujet. Si le contrôle révèle qu'il est encore trop tôt pour réaliser l'action, le sujet entre dans une phase d'attente (*Wait*) et un nouveau contrôle (*Test*) est réalisé plus tard. Ces étapes *Test-Wait-Test* se succèdent jusqu'au moment approprié pour réaliser l'action (*Exit*). Ce modèle est limité par le manque de connaissances à propos des processus à l'origine de ces vérifications périodiques. Plusieurs hypothèses ont été avancées à ce sujet (Mcdaniel & Einstein, 2007) comme l'implication de processus exécutifs, qui dépendraient d'une horloge biologique interne, l'apparition d'indices directs ou subtils dans l'environnement, ou un processus aléatoire incarné par « le train de la pensée ».

**La théorie des processus mnésiques et attentionnels préparatoires** (R. E. Smith, 2003; R. E. Smith & Bayen, 2004), valable pour les intentions de type *event-based*, suggère la mise en place de processus contrôlés de surveillance de l'environnement durant la fenêtre de temps où l'intention a le plus de probabilité d'être rappelée.

**La théorie du mode récupération et de la recherche de cible** (Guynn, 2003) postule qu'un mode de récupération prospectif serait mis en place, afin de traiter tous les stimuli présents dans l'environnement comme des indices pouvant potentiellement déclencher le rappel de l'intention. Ce mode de récupération serait différent de celui utilisé en mémoire rétrospective, et ne représenterait donc pas une tentative de récupération de l'intention mais plutôt une préparation à la détection de l'indice prospectif, dans le but de rappeler l'intention au moment prévu.

Cependant, la limite majeure du processus de surveillance attentionnelle est son besoin en ressources attentionnelles nécessaire à la recherche de l'indice prospectif. Les conséquences de ce surcoût cognitif vont se répercuter sur la tâche en cours. Or, nous planifions des intentions quotidiennement et si un processus de surveillance attentionnelle était nécessaire au rappel de chaque intention, notre système attentionnel serait sûrement saturé au cours de la journée, ce qui aurait un impact négatif sur nos capacités cognitives et notre qualité de vie. Ainsi d'autres théories ont proposé que l'intention serait plutôt récupérée de façon automatique et spontanée.

### 6.3.3 La récupération spontanée

Selon la théorie de récupération spontanée (*spontaneous retrieval*), le rappel de l'indice prospectif serait déclenché de façon involontaire (McDaniel & Einstein, 2007). Les processus de récupération spontanée sont sous-tendus par le système attentionnel ou par des systèmes mnésiques. Le système attentionnel exogène serait activé en réponse à un stimulus saillant ou non habituel capable d'accaparer l'attention et de stimuler le rappel de l'action à réaliser, sans coût cognitif, dans le cas d'une action simple et/ou fortement associée à l'indice prospectif. Dans le cas contraire, une récupération contrôlée en mémoire serait nécessaire.

Les systèmes mnésiques quant à eux seraient impliqués dans les modèles suivants :

**La théorie réflexive-associative** (Moscovitch, 1994) postule que si le lien entre l'indice prospectif et l'action à réaliser est fort, lorsque l'indice est perçu, l'action associée est rappelée de façon automatique, rapide et obligatoire, associé à un faible coût cognitif.

**Les processus de récupération sans contexte :**

**La familiarité** n'est pas tout à fait un processus spontané. Au moment où l'évènement cible est rencontré, un sentiment de familiarité s'insinue spontanément et entraîne une recherche de la cause de ce sentiment et donc le rappel de l'intention, qui nécessite alors des ressources cognitives.

**La discordance-plus-recherche (*discrepancy-plus-search*)** (Whittlesea & Williams, 2001), postule que lorsqu'apparaît un évènement cible dans notre environnement, si son traitement ne correspond pas au traitement standard des informations rencontrées dans ce contexte, celui-ci va engendrer un sentiment de discordance et donc le besoin d'attribuer une « signification » à cet évènement. Cette signification sera déterminée lors du rappel de la composante prospective, qui permettra d'attribuer le statut d'indice prospectif à cet évènement cible (McDaniel et al., 2004).

Enfin une autre hypothèse serait que l'intention pourrait être amenée spontanément au niveau de la conscience, sans la présence de l'indice prospectif dans l'environnement. Ce rappel de l'intention serait induit par « le train de la pensée », déjà évoqué dans la surveillance attentionnelle.

La récupération spontanée aurait ainsi, contrairement à la surveillance stratégique, un faible coût attentionnel sans répercussions sur la tâche en cours. Cependant, ce processus n'est pas applicable aux intentions de type *time-based* qui nécessitent obligatoirement une surveillance de l'heure.

Au quotidien, la mémoire prospective est utilisée dans des situations diverses et variées qui ne peuvent pas reposer uniquement sur l'une ou l'autre des stratégies présentées. Un nouveau modèle postule

alors que surveillance attentionnelle et récupération spontanée pourraient être recrutés de façon complémentaire dans le rappel d'une même intention.

### 6.3.4 *La théorie des processus multiples*

La théorie des processus multiples, proposée par McDaniel et Einstein (2000), est uniquement applicable au rappel des intentions de type *event-based*. L'objectif de la théorie des processus multiples est d'indiquer dans quelle mesure la récupération de l'intention est sous-tendue par un processus stratégique ou automatique en fonction du type et du contexte de réalisation de la tâche de mémoire prospective. McDaniel et Einstein (2000) proposent cinq facteurs de variabilité : l'importance pour le sujet de la tâche de mémoire prospective, les propriétés de l'indice prospectif, les caractéristiques de la tâche en cours, la planification, et les différences individuelles.

**L'importance de la tâche de mémoire prospective** dépend de nos convictions, de nos désirs et des conséquences générées par l'oubli de l'intention. Selon la théorie des processus multiples, une intention perçue comme importante impliquera plutôt des processus de surveillance stratégique dans le but de garantir une récupération de l'intention au moment approprié. À l'inverse, une intention perçue comme peu importante sera plutôt sous-tendue par des processus automatiques, dans un souci d'économie cognitive.

**Les propriétés de l'indice prospectif** prennent en compte la saillance de l'indice prospectif et le degré d'association entre les composantes prospective et rétrospective. La saillance de l'indice correspond au degré avec lequel l'indice se distingue des éléments présents dans l'environnement où il se trouve. Un indice prospectif saillant va attirer l'attention de façon involontaire, il va donc favoriser les processus de récupération spontanée. En accord avec la théorie réflexive associative présentée précédemment, lorsque l'indice prospectif et l'action à réaliser sont fortement liés, la récupération de l'intention sera automatique et rapide.

**Les caractéristiques de la tâche en cours** prennent en considération le type de traitement (focal ou non focal) de l'indice prospectif et le degré d'absorption de la tâche en cours. Un traitement focal signifie que le traitement de l'indice prospectif est porté par la tâche en cours, et repose plutôt sur des processus spontanés. Dans le cas de traitement non focal, l'indice prospectif implique un traitement différent de celui de la tâche en cours et nécessite l'implication de processus de surveillance stratégique pour détecter l'indice et récupérer l'intention.

**La planification** tient compte du contexte dans lequel elle est réalisée et de sa qualité d'élaboration. Une planification élaborée pourrait renforcer l'association entre les deux composantes et ainsi faciliter



la récupération spontanée de l'intention ou une meilleure anticipation de la mise en place du processus de surveillance.

**Les différences individuelles**, telles que nos capacités cognitives ou notre type de personnalité vont influencer notre façon d'utiliser l'un ou l'autre des processus. Ainsi, une étude (Einstein et al., 2005) a montré que pour une même tâche avec traitement focal de l'indice, donc plutôt sous-tendue par des processus automatiques, certaines personnes étaient quand même engagées dans des processus stratégiques (temps de réaction plus long lors de la tâche en cours).

La théorie des processus multiples permet de prédire, en fonction des caractéristiques de la tâche en cours et de la tâche de mémoire prospective, si ce sont les processus automatiques ou plutôt les processus stratégiques qui seront impliqués lors de la récupération de l'intention (voir Figure 6).

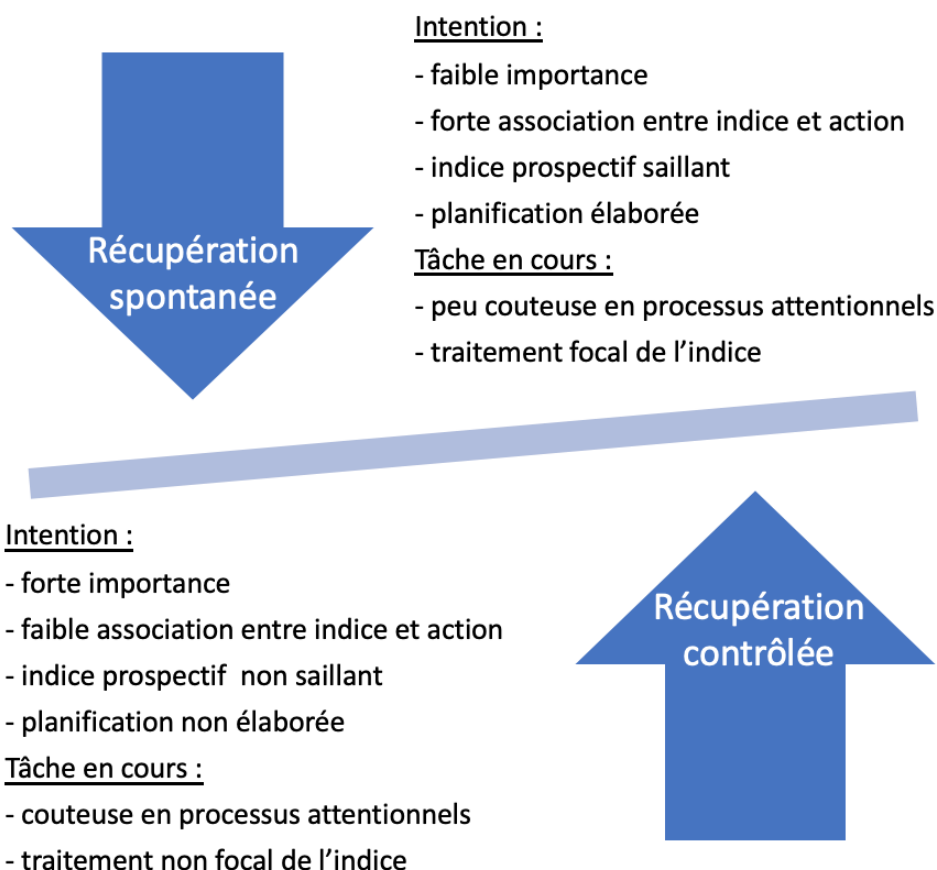


Figure 6. Illustration de la théorie des processus multiples de McDaniel & Einstein (2000)

Cependant, les tâches de laboratoire prennent rarement en compte l'ensemble de ces caractéristiques et sont souvent éloignées des situations réellement vécues. Dans l'objectif de représenter au mieux la complexité des tâches de mémoire prospective réalisées au quotidien, Scullin *et al.* (2013) proposent la théorie dynamique des processus multiples, selon laquelle les modes de récupération spontanée et

stratégique seraient engagés de façon dynamique pour répondre au mieux au besoin de la tâche de mémoire prospective et améliorer les performances de rappel, toujours dans un souci d'économie des processus cognitifs impliqués.

## 6.4 La théorie dynamique des processus multiples

Scullin *et al.* (2013) ont illustré leur théorie à l'aide de trois exemples de situations que nous vivons au quotidien, avec des intervalles de rétention de plusieurs heures (voir Figure 7).

Le premier exemple, illustre le cas d'une situation avec un intervalle de rétention de plusieurs heures où aucun indice externe n'est disponible pour réactiver l'intention. Lorsque que le moment sera propice à la récupération de l'intention (dans l'exemple, après le travail) l'apparition d'un indice externe va induire une surveillance stratégique de l'environnement dans le but de réaliser l'action au moment venu.

Dans le deuxième exemple, l'intervalle de rétention comporte des indices externes qui réactivent l'intention mais ne déclenchent pas de surveillance attentionnelle car ces indices ne se trouvent pas dans le contexte de récupération prévu (après le travail). Une fois le contexte de récupération atteint (après le travail), la perception d'un indice va déclencher la réactivation spontanée de l'intention et la surveillance attentionnelle de l'environnement à la recherche de l'indice prospectif pour réaliser l'action.

Dans le troisième exemple, le contexte de récupération de l'intention n'est pas défini. L'intention est de délivrer un message à un collègue de travail. Lorsque le sujet arrive au travail et voit le bureau de son collègue, celui-ci va déclencher le rappel spontané de l'intention et la surveillance de l'environnement à la recherche de son collègue. Cependant si celui-ci n'est pas aperçu la phase de surveillance s'arrête. Plus tard, lorsque le collègue est rencontré par hasard dans un endroit différent du contexte de travail, l'intention sera spontanément délivrée au niveau de la conscience et réalisée.

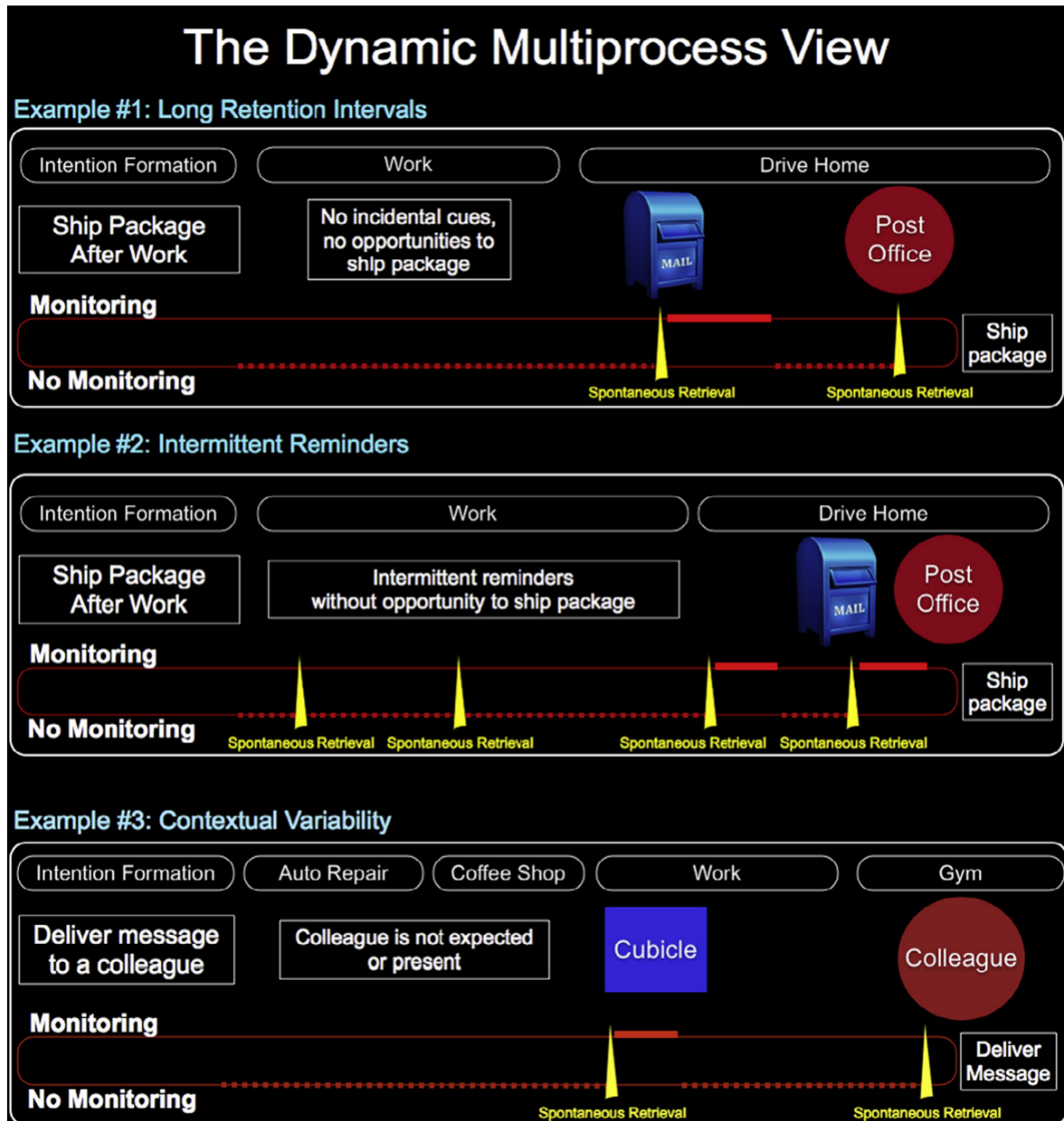


Figure 7. Modèle dynamique des processus multiples issu de Scullin et al. (2013)

## 6.5 Les méthodes d'évaluation de la mémoire prospective

### 6.5.1 Évaluation subjective : les questionnaires

La mémoire prospective peut être évaluée à l'aide d'auto-questionnaires qui évaluent : la fréquence des troubles de mémoire prospective, la fréquence d'utilisation et les types d'aides ou stratégies utilisées, le degré de préoccupation des sujets. Certains de ces questionnaires évaluent simultanément la mémoire prospective et la mémoire rétrospective.

Parmi ces questionnaires, le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ) (Smith et al., 2000) est fréquemment utilisé en recherche. Il est composé de 16 items dont huit évaluant la fréquence des troubles de mémoire prospective et huit de la mémoire rétrospective rencontrés au quotidien, sur une échelle de cinq points.

D'autres questionnaires évaluent uniquement la mémoire prospective comme le *Prospective Memory Questionnaire* (PMQ, Hannon et al., 1990), composé de 52 items évaluant les troubles de la mémoire prospective et la fréquence d'utilisation d'aides mnésiques sur une échelle de sept points. Le *Brief Assessment of Prospective Memory* (BAPM, Man et al., 2011) est composé de 16 items évaluant la fréquence des plaintes de mémoire prospective.

Bien que ces auto-questionnaires soient pratiques, faciles et rapides à utiliser, ils manquent de validité (Uttl & Kibreab, 2011). De plus leurs scores sont rarement associés aux performances objectives, qu'elles soient évaluées en milieu naturel ou en laboratoire. Une récente méta-analyses a montré que par rapport aux évaluations objectives, les questionnaires avaient plus de difficultés à différencier les sujets sains de groupes pathologiques (Blondelle et al., 2020). Néanmoins, ils sont importants à utiliser pour rendre compte du degré des troubles de mémoire prospective ressentis par le sujet et de leurs impacts sur les activités quotidiennes et le bien-être.

### 6.5.2 *Évaluation objective*

#### ***Évaluation en laboratoire***

Einstein et McDaniel ont défini deux caractéristiques essentielles à l'évaluation de la mémoire prospective (Einstein & McDaniel, 1990) : la réalisation d'une tâche en cours et la présence d'un délai entre l'apprentissage et la récupération de l'intention. La tâche de mémoire prospective qu'ils ont développée consistait à appuyer sur une touche lorsque le mot cible était reconnu. La tâche en cours consistait à retenir la liste de mots présentés (ces mots étant rappelés ultérieurement). Cette tâche a également été adaptée à des intentions de type *time-based*, où les sujets devaient appuyer sur une touche à un horaire précis ou après un certain délai (Kliegel et al., 2001; Mioni et al., 2012).

Des tests psychométriques standardisés évaluant la mémoire prospective ont été mis au point dans le but d'être proposés en pratique clinique, comme le *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT, Wilson et al., 1989) et le *Memory for Intention Screening Test* (MIST, Raskin, 2009). Le RBMT est composé de 12 tâches, dont trois évaluant la mémoire prospective (ex : « demander des informations à propos de son prochain rendez-vous lorsque l'alarme retentit »). Le MIST évalue spécifiquement la mémoire prospective. Il se compose d'intentions de type *time-based* (ex : « dans 15 min, dites-moi qu'il est temps de faire une pause ») et *event-based* (ex : « quand je vous donnerai la demande de

formulaire d'enregistrement, écrivez le nom de votre médecin dessus »), avec des réponses verbales ou nécessitant une action. La tâche en cours est un exercice de mots mêlés. Enfin, il est également demandé au sujet d'appeler l'expérimentateur après un délai de 24h. Cependant, la mémoire prospective reste encore peu évaluée en clinique.

L'ensemble de ces évaluations objectives présentent certaines limites qui sont un frein à la compréhension des troubles de mémoire prospective rencontrés dans certaines pathologies ou au cours du vieillissement. En effet, bien que les tests standardisés tentent de se rapprocher de situations du quotidien, l'indice prospectif et les conditions de récupération sont imposés par l'expérimentateur, les tâches en cours sont répétitives et souvent sans intérêt pour le sujet, et les délais de rétention et d'initiation de l'intentions sont courts.

Afin de remédier aux limites des tests utilisés en laboratoire, des études ont réalisé une évaluation de la mémoire prospective en milieu naturel avec des tâches proches de situations quotidiennes.

### ***Évaluation en milieu naturel***

Les consignes sont dans un premier temps expliquées par l'expérimentateur lors de l'entretien au laboratoire, puis les tâches de mémoire prospective sont réalisées une fois les participants chez eux. Dans les premières études, il était demandé au sujet de réaliser des tâches relativement simples, comme appeler l'expérimentateur tous les jours dans un créneau horaire défini, envoyer un courrier à l'expérimentateur, ou simuler la prise de médicament (J. D. Henry et al., 2004; Maylor, 1990; Rendell & Thomson, 1999).

Des tâches de mémoire prospective plus complexes, à réaliser en milieu naturel, ont également été développées, comme la tâche « Actual Week » de Rendell et Craik (2000). Les participants doivent réaliser 10 tâches sur une durée de sept jours, avec des tâches à réaliser soit régulièrement (mémoire prospective habituelle, ex : prendre les médicaments), soit une seule fois (ex : à midi téléphoner à l'assurance pour prendre rendez-vous), incluant des intentions de types *event-based* et *time-based*. Les participants doivent informer, à l'oral sur un enregistreur vocal ou à l'écrit, chaque fois qu'une tâche est réalisée (Au et al., 2018).

Ces évaluations ont l'avantage de se rapprocher de situations réelles de mémoire prospective. Ainsi le sujet est libre d'adopter la stratégie qu'il veut pour récupérer l'intention, l'indice et la tâche en cours n'étant pas standardisés et contrôlés par l'expérimentateur. L'utilisation d'aides mnésiques est alors soit sollicitée et ensuite évaluée (Maylor, 1990), soit interdite mais sans moyen de vérifier leur utilisation (Rendell & Craik, 2000), ce qui représente une limite importante à ce type d'évaluation. En

effet, contrairement à une tâche de laboratoire, l'expérimentateur ne peut pas vérifier l'ensemble des facteurs (voir partie La théorie des processus multiples) pouvant influencer le rappel de l'intention.

Afin de pallier les limites des évaluations réalisées en laboratoire, qui manquent de validité écologique, et de celles en milieu naturel, qui manquent de contrôle et de rigueur méthodologique, des tâches utilisant la réalité virtuelle ont été développées.

### 6.5.3 *Évaluation à l'aide de la réalité virtuelle*

#### ***Évolution de l'évaluation cognitive***

Comme nous l'avons vu précédemment (voir partie Des difficultés cognitives partiellement objectivées), la plainte cognitive dans le cancer n'est pas toujours liée à l'observation d'un déficit cognitif lors de l'évaluation neuropsychologique. Ce problème n'est pas seulement observé chez les patientes traitées pour un cancer du sein, il existe aussi dans d'autres pathologies ainsi que chez le sujet sain âgé (Burmester et al., 2016; Lehrner et al., 2015; Nunes et al., 2010). Un des facteurs pouvant influencer cette absence d'association est la validité écologique des tâches de laboratoire. En effet les plaintes rapportées font souvent référence à des difficultés à réaliser des tâches quotidiennes. Or les tâches de laboratoire sont très éloignées de ces situations, limitant la comparaison entre plainte et évaluation cognitive, donc leur association. Ainsi, dans l'objectif de réaliser une évaluation cognitive plus proche de situations réelles, ont été développées des tâches cognitives en réalité virtuelle.

L'utilisation de la réalité virtuelle en neuropsychologie s'est développée à partir des années 1990, dans le cadre de thérapies cognitives et de l'évaluation de performances cognitives (Jollivet et al., 2018; Knight & Titov, 2009; LeGall & Allain, 2001). Ces tâches avaient pour objectif de mettre en scène des situations du quotidien, qui auraient pu être évaluées en milieu naturel, mais avec l'avantage de contrôler l'ensemble des paramètres (temps de latence, type d'erreurs, etc.), marqueurs environnementaux, afin d'améliorer les connaissances à propos des stratégies utilisées par les participants. Cependant à cette époque, la réalité virtuelle était encore plus coûteuse que de nos jours, peu immersive, et pouvait entraîner chez de nombreux sujets des symptômes de type nausées, vertiges, maux de têtes, qui sont toujours présent mais plus atténués grâce aux améliorations technologiques. Grâce à l'amélioration des technologies de la réalité virtuelle, les tâches sont maintenant de plus en plus immersives, abordables, et donc utilisées en recherche. De plus, des études ont révélé que l'évaluation cognitive en réalité virtuelle était aussi sensible qu'une évaluation au format papier-crayon pour détecter les troubles cognitifs (Corriveau Lecavalier et al., 2020; Davison et al., 2018; Neğuț et al., 2016), et surtout plus ludiques et écologiques d'après les participants que les tests classiques de laboratoire (Kourtesis et al., 2020). Des tâches cognitives complexes comme la

*Virtual Reality Everyday Assessment Lab* (VR-EAL, Kourtesis et al., 2020) qui évalue la mémoire prospective, la mémoire épisodique (reconnaissance), les fonctions exécutives, et l'attention continuent d'être développées. De plus, grâce aux avancées technologiques et à l'accès, à moindre coût aux casques de réalité virtuelle, ce type d'évaluation et son utilisation devraient considérablement se développer dans les années à venir que ce soit en recherche ou en clinique.

### ***Définition et caractéristiques de la réalité virtuelle***

La réalité virtuelle est définie comme un procédé informatique permettant de simuler un environnement en 3D au sein duquel un individu peut interagir en temps réel. Les environnements peuvent représenter des endroits/situations réels ou imaginaires, où l'individu peut se déplacer physiquement, ou à l'aide de technologies, tel qu'un joystick, et recevoir des stimuli: visuels, auditifs, moteurs, proprioceptifs (Kardong-Edgren et al., 2019). L'utilisation de la réalité virtuelle s'accompagne d'un sentiment de présence, c'est-à-dire un état de conscience dans lequel l'individu a le sentiment d'être présent dans l'environnement (Steuer, 1992). Ce sentiment de présence dépend des capacités d'immersion du système informatique. L'immersion décrit le degré de qualité du matériel et se mesure en fonction des caractéristiques suivantes : l'inclusion (*inclusiveness*), l'étendue (*extensiveness*), l'environnement (*surrounding*), et la netteté (*vividness*) de l'illusion de réalité ressentie par le sujet (Slater & Wilbur, 1997). L'inclusion fait référence à la capacité d'atténuer la présence du dispositif électronique, l'étendue correspond à la gamme de modalités sensorielles prises en charge, l'environnement rend compte de la dimension de la projection de l'environnement virtuel, enfin, la netteté correspond à la résolution, par exemple de l'image ou des sons. Ainsi, un environnement qui utilise une souris pour se déplacer, seulement un stimulus visuel présenté sur un écran d'ordinateur, et avec une faible résolution sera moins immersif qu'un environnement où le sujet peut physiquement se déplacer, avec la présence de stimuli visuels, auditifs, et moteurs, et une image de haute résolution projetée tout autour du sujet ou à l'aide d'un casque de réalité virtuelle (Kardong-Edgren et al., 2019).

### ***Intérêt pour l'évaluation de la mémoire prospective***

L'avantage de la réalité virtuelle pour l'évaluation de la mémoire prospective est que le sujet est immergé dans un environnement réel ou imaginaire, dans lequel les intentions à rappeler sont plus variées, complexes, et proches de situations réelles, que dans les tâches de laboratoire classiques. Des tâches de mémoire prospective en réalité virtuelle sont élaborées et validées depuis plusieurs années déjà, telle que l'environnement virtuel *Virtual Street*, modélisé à partir de photos et sons d'une rue, où il est demandé au sujet de se déplacer dans une rue commerçante virtuelle et de se souvenir de réaliser des intentions comme par exemple « acheter une boisson chaude en passant devant Subway » (Titov & Knight, 2005).

En réalité virtuelle les tâches ont l'avantage d'être plus écologiques qu'en laboratoire où il est par exemple demandé d'appuyer sur une touche du clavier lorsqu'un mot indice est reconnu. De plus, contrairement à l'évaluation en milieu naturel, l'expérimentateur peut contrôler plusieurs facteurs impliqués dans le rappel de l'intention, comme le coût en ressources attentionnelles lors de la tâche en cours, la saillance des indices, l'utilisation d'aides mnésiques. Il est également possible de différencier les composantes prospective et rétrospective lors du rappel de l'intention, afin de mieux comprendre l'origine des difficultés de mémoire prospective et comment les réhabiliter (Lecouvey et al., 2019). L'ensemble des études ayant utilisé la réalité virtuelle pour évaluer la mémoire prospective ont démontré sa validité par rapport à des tests de mémoire prospective standards (Canty et al., 2014; Parsons & Barnett, 2017), et également sa sensibilité (Lecouvey et al., 2012, pour revue). La réalité virtuelle a été utilisée à plusieurs reprises dans notre laboratoire pour évaluer la mémoire prospective. Le premier environnement utilisé représentait une ville virtuelle dans laquelle les participants se déplaçaient en voiture en suivant une route, à l'aide d'un volant et de deux pédales. Les participants avaient pour consignes d'aller chercher un ami à la gare et de rappeler une série de neuf actions à réaliser à l'heure ou à l'endroit approprié (Gonneaud et al., 2012; Lecouvey et al., 2017, 2019). Ensuite, la tâche du musée Mémorial a été créée au sein de notre laboratoire, en collaboration avec le centre interdisciplinaire de réalité virtuelle (CIREVE, Lecouvey et al., 2012). Au cours de cette tâche, les participants pouvaient se déplacer librement au sein d'un environnement reproduisant une partie du musée Mémorial de la ville de Caen (Normandie France). La tâche de mémoire prospective consistait à visiter l'intégralité du musée, observer les photographies affichées, et soit à l'horaire, soit à l'endroit prévu, rappeler les actions à réaliser précédemment apprises. Les intentions proposées tentaient de se rapprocher au maximum de situations réelles. Il était par exemple demandé de se rendre à la projection d'un film à un horaire déterminé, ou d'aller récupérer son manteau et son sac aux vestiaires. Cette tâche, utilisée dans le protocole PROSOM-K (Duivon et al., 2018), a déjà montré sa pertinence pour évaluer la mémoire prospective chez le sujet âgé (Rehel et al., 2019). Les résultats observés étaient similaires aux tâches évaluant la mémoire prospective en milieu naturel, soulignant ainsi l'importance d'utiliser un matériel plus réaliste afin de mieux comprendre les performances de mémoire prospective au quotidien. Dans cette étude, l'environnement virtuel était projeté sur un grand écran, face auquel le sujet était assis et pouvait se déplacer à l'aide d'un joystick, ce qui était peu immersif selon les caractéristiques d'immersion en réalité virtuelle (Kardong-Edgren et al., 2019). Grâce au nouvel équipement mis en place par le CIREVE, nous avons pu améliorer dans le protocole PROSOM- K (Duivon et al., 2018) l'immersion du sujet avec l'utilisation d'une salle immersive composée d'écrans de 3mètres de hauteur sur lesquels l'environnement virtuel était projeté et au sein duquel le sujet, portant des lunettes à vision 3D avec détecteurs de position, pouvait se déplacer à l'aide d'un joystick (voir Figure 8).





Figure 8. Photographie du matériel de réalité virtuelle (CIREVE, Caen)

## 6.6 Mémoire prospective, qu'en est-il dans le cancer du sein ?

### 6.6.1 Performances des patientes

Les premières études à avoir évalué les performances de mémoire prospective dans le cancer du sein ont été réalisées chez des patientes précédemment traitées par chimiothérapie. Trois articles ont publié les résultats d'une même étude évaluant des sujets sains et des patientes un an après traitements adjuvants (Bedard et al., 2016; Paquet et al., 2013, 2017). La mémoire prospective était évaluée à l'aide du MIST (Raskin, 2009). Les patientes avaient des performances inférieures à celles des sujets sains lors de l'évaluation en laboratoire et également lors de la tâche à réaliser à domicile après un délai de 24h. Les patientes réalisaient plus d'erreurs d'omissions que les sujets sains (oublis de la composante prospective), alors qu'aucune différence n'était observée pour les erreurs de type inversion de l'action (ex : réponse orale au lieu de réaliser l'action), oubli du contenu de l'action (composante rétrospective), oubli de l'heure à laquelle l'action doit être réalisée (Bedard et al., 2016). De plus, aucune différence entre les deux groupes n'était observée lors du test de reconnaissance des intentions. Au vu de l'augmentation du nombre d'omissions et de l'absence de différence lors du test de reconnaissance, les auteurs ont suggéré que le déficit de rappel chez les patientes serait dû à un déficit de récupération auto-initié plutôt qu'à un déficit d'encodage ou de maintien en mémoire.

Cheng et collaborateurs (2013) ont évalué des patientes quatre semaines après la fin du traitement par chimiothérapie et des sujets sains. Les participantes devaient réaliser deux tâches de mémoire prospective standards. Lors de la tâche de type *event-based*, elles devaient taper sur le bureau à chaque fois que les deux mots cibles étaient présentés (six fois) pendant la tâche en cours, et donner leur numéro de téléphone à la fin de la tâche. La tâche en cours consistait à déterminer, parmi les 12 mots présentés, les deux mots qui ne faisaient pas partie de la même catégorie. La tâche de type *time-based* consistait à taper sur le bureau toutes les 5 minutes (trois fois), lors d'une tâche en cours où les participantes devaient dire, parmi les 12 nombres présentés, lesquels étaient le minimum et le maximum. L'horloge était placée derrière le sujet afin de l'obliger à se tourner pour regarder l'heure. Les auteurs ont montré que les patientes avaient des performances à la tâche *event-based* inférieures aux sujets sains, alors qu'aucune différence n'était observée pour les intentions *time-based* (Wen Li et al., 2017). Le résultat inverse était plutôt attendu au vu de la nature de l'intention TB, plus coûteuse en processus cognitif, qui nécessite de penser à vérifier l'heure régulièrement. Ce résultat inattendu pourrait s'expliquer par une tâche *event-based* plus complexe et un système de cotation différent entre les deux tests.

Une étude a évalué la mémoire prospective de patientes, plusieurs mois après traitements adjuvants, et de sujets sains à l'aide de la réalité virtuelle (Mihuta et al., 2016). Les auteurs ont utilisé la tâche de *shopping* en réalité virtuelle qui se compose de trois intentions de type *event-based* (ex : appuyer sur la touche « T » à chaque fois qu'il y a une annonce à propos d'une vente) et trois *time-based* (ex : « envoyer un SMS au bout de 4 min ») à réaliser tout en se déplaçant dans le magasin pour acheter une liste de 12 items (tâche en cours). Les participantes ont également réalisé le quiz de mémoire prospective *event-based*, où il est demandé d'appuyer sur la barre d'espace à chaque fois qu'un mot de la catégorie animale apparaît dans la question de culture générale posée (tâche en cours). Et un test *activity-based*, où le sujet avait pour consigne de « demander un questionnaire quand l'examineur annonçait la fin de la session » et de « renvoyer ce questionnaire une semaine plus tard ». Les auteurs n'ont pas trouvé de différences significatives entre patientes et sujets sains aux différentes tâches de mémoire prospective. Ils suggèrent alors que ce manque de différence pourrait être dû au fait que les tâches utilisées étaient peu coûteuses en processus cognitifs, avec un effet plafond observé. Les auteurs précisent cependant que les tailles d'effets montrent une tendance des patientes à avoir de moins bonnes performances que les sujets sains pour le quiz et la tâche *activity-based*.

Mihuta et al., (2016) ont également évalué la plainte cognitive avec le FACT-Cog et le BAPM (*Brief Assessment of Prospective Memory*). Les patientes avaient plus de plaintes que les sujets sains aux deux questionnaires. De plus, la plainte aux items « déficits cognitifs perçus » et « impact sur la qualité

de vie » était positivement corrélée aux scores des intentions *time-based* en réalité virtuelle. Même si les patientes ne présentaient pas de déficit de mémoire prospective *time-based* dans cette étude, cette corrélation souligne l'intérêt de l'évaluation en réalité virtuelle par rapport aux tests de laboratoire classiques pour rendre compte des plaintes des patientes. Au contraire, Paquet et collaborateurs, avec le PRMQ (*Prospective and Retrospective Memory Questionnaire*), n'ont pas mis en évidence une plainte plus élevée chez les patientes par rapport aux sujets sains une fois les scores de fatigue et de dépression pris en compte. Les plaintes de mémoire prospective n'étaient pas corrélées aux performances au MIST, que ce soit chez les patientes ou chez les sujets sains (Paquet et al., 2017). Comme cette absence de corrélation était observée chez les patientes et les sujets sains, les auteurs ont supposé que les participantes plus âgées auraient de moins bonnes performances métacognitives. Ces résultats nous rappellent que certains questionnaires et tests neuropsychologiques standards sont peu sensibles aux plaintes rapportées par les patientes dans leur vie quotidienne, et mettent en avant que la réalité virtuelle pourrait être un bon moyen d'évaluation pour améliorer la valeur écologique des tests et leur sensibilité (Mihuta et al., 2016). Ils mettent également en avant que d'autres facteurs psychopathologiques pourraient influencer les performances des patientes.

### 6.6.2 *Influence de la dépression, l'anxiété et la fatigue*

Dans leur étude, Paquet et collaborateurs ont évalué la dépression (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, CES-D, Radloff, 1977) et la fatigue (FACT-Fatigue, Yellen et al., 1997). Les patientes étaient significativement plus dépressives et fatiguées que les sujets sains, et ces deux scores étaient associés aux plaintes et aux performances de mémoire prospective (Bedard et al., 2016; Paquet et al., 2013). Plus particulièrement, les auteurs ont montré que la fatigue était un médiateur partiel de l'association entre le groupe (patientes et sujets sains) et les performances au MIST. Autrement dit, la diminution des performances au MIST observée chez les patientes en comparaison des sujets sains, viendrait en partie d'un niveau de fatigue plus élevé chez les patientes. Les effets de l'âge et du statut ménopausique étaient également étudiés. Une analyse différenciée des groupes a montré que, chez les patientes, l'âge et la fatigue étaient prédicteurs des performances de mémoire prospective, alors que chez les sujets sains, c'était l'âge et le statut ménopausique (Paquet et al., 2013). Ces résultats montrent donc que la fatigue et la dépression pourraient avoir une influence négative sur les performances de mémoire prospective de patientes traitées pour un cancer du sein.

Deux autres études plus récentes ont évalué ces facteurs. Huang *et al.* (2019) ont évalué la plainte de mémoire prospective (*Prospective Memory Questionnaire*, Hannon et al., 1990) ainsi que la dépression (*Self-rating Depression Scale*, Zung et al., 1965) de patientes, une semaine avant et une semaine après

chimiothérapie. La plainte de mémoire prospective et le score de dépression étaient plus élevés après chimiothérapie qu'avant. Après chimiothérapie, les patientes étaient séparées en deux groupes en fonction de leur score à l'échelle de dépression. Les patientes dépressives (niveau de dépression non précisé dans l'article) avaient une plainte de mémoire prospective plus élevée que les patientes non-dépressives. Une autre étude a évalué les fonctions cognitives, dont la mémoire prospective, de deux groupes de patientes évaluées avant ou après chimiothérapie et de sujets sains (Hsu et al., 2020). La mémoire prospective était évaluée avec une tâche *event-based* (« quand l'examineur donnera l'enveloppe, la sceller avec un sticker d'une couleur spécifique ») et une tâche *time-based* (« rappeler à l'examineur de passer un appel 5 min après la consigne »). Les performances aux deux intentions n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes de sujets. Alors qu'un effet plafond était observé pour l'intention *event-based*, une *p-value* à la limite du significatif ( $p=0.061$ ) et une taille d'effet à la limite du modéré ( $\eta^2 = 0,056$ ) étaient observées pour l'intention de type *time-based*. Cependant les auteurs n'ont pas réalisé de tests post-hoc. Les performances des patientes en mémoire prospective n'étaient pas significativement corrélées aux scores d'anxiété (*Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety*, Herrmann, 1997), de dépression (*Patient Health Questionnaire-9*, Spitzer et al., 1999) et de fatigue (*Brief Fatigue Inventory*, Mendoza et al., 1999). Le but de leur étude n'était pas d'évaluer la mémoire prospective, mais différentes fonctions cognitives, et son évaluation reposait uniquement sur deux tâches relativement simples avec un effet plafond, ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélation et de différence significative entre les trois groupes.

Dépression et fatigue semblent avoir une influence sur la mémoire prospective des patientes et sont notamment associées à une augmentation de la plainte de mémoire prospective. Ces résultats sont en accord avec les études montrant un lien entre facteurs psychologiques et plaintes cognitives chez des patientes traitées pour un cancer du sein (Boscher et al., 2020; Hagen et al., 2016; Kim & Abraham, 2020). Un autre facteur important à évaluer est l'impact des traitements. Pour l'instant, les études dans le cancer du sein se sont concentrées sur l'influence de la chimiothérapie.

### 6.6.3 Impact de la chimiothérapie

Trois études longitudinales ont évalué la plainte de mémoire prospective avant et après chimiothérapie (voir tableau 2) à l'aide du PMQ (Huang et al., 2019, décrite précédemment), et du PRMQ (H. Chen et al., 2019; Cheng et al., 2016). Ces trois études ont montré une augmentation significative de la plainte après chimiothérapie, comparée à avant.

Deux autres études longitudinales ont cette fois-ci évalué les performances de mémoire prospective avec les mêmes tâches *event-based* et *time-based* utilisées par Cheng et al. (2013) décrites

précédemment (Cheng et al., 2017; Wen Li et al., 2020). Les deux études ont observé chez les patientes, une diminution des performances aux tâches *event-based* et *time-based* après chimiothérapie comparé à avant chimiothérapie et aux performances des sujets sains.

La chimiothérapie semble donc avoir un impact négatif sur les performances de mémoire prospective des patientes. La dernière étude, de Li et collaborateurs (2020), s'est également intéressée à l'influence des facteurs génétiques sur les performances de mémoire prospective des patientes, ce qui nous amène à la partie suivante.

#### 6.6.4 Influence de l'expression des récepteurs hormonaux

Quatre études de la même équipe ont évalué la plainte et les performances de mémoire prospective de patientes en fonction de leur statut génétique hormonal, c'est à dire l'expression par les cellules cancéreuses des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (expression élevée : ER+/PR+ et expression faible ou absente : ER-/PR-).

Cheng *et al.* (2016) et Chen *et al.* (2019) ont évalué la plainte de mémoire prospective (PRMQ) de patientes ER-/PR- et ER+/PR+ avant chimiothérapie et après chimiothérapie mais avant l'initiation de l'hormonothérapie. Les deux études ont révélé que la plainte de mémoire prospective après chimiothérapie des patientes ER-/PR- était supérieure à la plainte des patientes ER+/PR+, mais pas avant chimiothérapie (H. Chen et al., 2019).

Les deux autres études ont utilisé les tâches d'*event-based* et *time-based* décrites précédemment (Wen Li et al., 2017). Après chimiothérapie, les patientes ER-/PR- avaient des performances en *event-based* inférieures aux patientes ER+/PR+, alors qu'aucune différence significative n'était observée lors de la tâche *time-based* (Wen Li et al., 2017, 2020).

Ainsi, l'absence d'expression des récepteurs à l'estrogène et à la progestérone semble avoir un effet négatif sur la mémoire des patientes, ce qui pose la question de savoir quelle influence a l'hormonothérapie sur la mémoire prospective des patientes. En effet l'hormonothérapie a pour objectif de bloquer l'action des estrogènes sur les récepteurs hormonaux, dont l'absence a un impact négatif sur la mémoire prospective des patientes. L'hormonothérapie a-t-elle donc le même impact que l'absence de récepteurs hormonaux sur la mémoire prospective ou celui-ci est-il plus important dû à l'addition des effets secondaires du traitement tels que la fatigue et les symptômes associés à la ménopause ?

À notre connaissance, une étude a comparé les performances au MIST de patientes traitées ou non par hormonothérapie, précédemment traitées par chimiothérapie, et n'a montré aucune différence

significative (Bedard et al., 2016). Cependant, cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'impact de l'hormonothérapie, et le traitement par chimiothérapie pourrait avoir entraîné un déficit de mémoire prospective chez l'ensemble des patientes, ce qui pourrait dissimuler l'impact de l'hormonothérapie. Une étude a évalué l'impact de la thérapie de privation d'androgène chez des patients traités pour un cancer de la prostate, et les performances à la tâche *event-based* des patients traités par hormonothérapie étaient inférieures à celles des patients n'ayant pas reçu d'hormonothérapie (Yang et al., 2015). Aucune différence n'était observée pour les intentions *time-based*. Les mêmes tâches de mémoire prospective et systèmes de cotation que dans l'étude de Cheng et al. (2013) étaient utilisés ce qui peut expliquer ce résultat inattendu. En effet la tâche *time-based* était plus simple que la tâche *event-based*, les patients avaient d'ailleurs des scores *event-based* inférieurs aux scores *time-based*.

Ces études soulignent l'importance d'évaluer l'influence de l'hormonothérapie sur le fonctionnement de la mémoire prospective des patientes. En effet, l'hormonothérapie a pour but d'inhiber la fixation de l'estrogène et de la progestérone sur leurs récepteurs, et donc annuler leur réponse. Or les études ci-dessus ont mis en évidence un impact négatif de l'absence de ces récepteurs sur la mémoire prospective. Ce thème fera l'objet du deuxième article, évaluant le fonctionnement de la mémoire prospective chez des patientes traitées ou non par hormonothérapie, comparées à des sujets sains.

### 6.6.5 Mémoire prospective et neuroimagerie

Deux études, décrites précédemment, ont évalué la mémoire prospective et réalisé une IRM fonctionnelle de repos (H. Chen et al., 2019; Cheng et al., 2017).

Cheng et al., (2017) ont montré chez les patientes, après traitement par chimiothérapie, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et les régions frontales, pariétales, le précuneus, le cortex cingulaire postérieur et le cervelet par rapport aux sujets sains. Chez les patientes, cette augmentation de connectivité fonctionnelle était négativement corrélée aux performances des tâches *event-based* et *time-based*. Contrairement à ce qui est observé, une augmentation de la connectivité fonctionnelle devrait, s'il s'agissait d'un mécanisme compensatoire, être associée à une augmentation des performances en mémoire prospective. Les auteurs suggèrent alors que cette corrélation négative serait un processus mal adaptatif, reflet d'une incapacité à recruter les zones cérébrales préservées pour compenser l'impact négatif du cancer et de la chimiothérapie.

Chen et al. (2019) ont mis en évidence chez les patientes ER-/PR- une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos entre le cortex préfrontal dorsolatéral et le précuneus et le gyrus frontal supérieur comparé aux patientes ER+/PR+. L'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le

cortex préfrontal dorsolatéral gauche et le précuneus gauche était corrélée à une augmentation de la plainte de mémoire prospective. Ces résultats sont en accord avec ceux de Cheng *et al.* (2017). Les auteurs proposent que qu'une connectivité fonctionnelle accrue entre ces deux régions pourrait indiquer une altération du fonctionnement des réseaux dans lesquelles ces régions sont impliquées (Réseau du défaut et Réseau exécutif) entraînant ainsi une diminution des performances.

Bien que les corrélations observées dans ces deux études soient contre-intuitives, plusieurs études ont trouvé ce même résultat chez les sujets âgés, dans la maladie d'Alzheimer, les porteurs du gène impliqués dans le déclin cognitif (APOE4). Westlye *et al.* (2011) ont observé une augmentation de la synchronisation au sein du réseau par défaut corrélée à une diminution des performances cognitives chez des sujets sains d'âge moyen porteurs du gène APOE4, comparés à des sujets sains non porteurs. Hafkemeijer *et al.* (2013) ont observé chez des sujets âgés sains avec une plainte cognitive comparés à des sujets sans plainte une diminution du volume de la substance grise et une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut. Plusieurs hypothèses ont été proposées dans ces études comme l'hypothèse compensatoire qui postule qu'il y aurait une sur-activation du réseau par défaut dans le but d'essayer (sans réussite) de compenser un déficit cognitif, ou une autre qui suggère que cette augmentation de la connectivité fonctionnelle serait plutôt pathologique et soulignerait une incapacité à réduire l'activité du réseau par défaut (qui est normalement impliqué lorsque la personne n'est pas sollicitée par une tâche cognitive). Comme postulé dans l'étude de Cheng *et al.* (2017), cette augmentation de la connectivité au repos pourrait donc refléter un mécanisme de compensation des patientes pour tenter d'améliorer leurs performances cognitives, mais surement mal adapté ou impossible en raison de l'impact négatif de la chimiothérapie sur la structure cérébrale et de l'expression hormonale sur le fonctionnement cognitif.

### 6.6.6 Synthèse des études

Les résultats observés dans ces études (Tableau 2) tendent à montrer un déficit de mémoire prospective chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, notamment les patientes traitées par chimiothérapie et exprimant peu ou pas de récepteurs hormonaux. Fatigue et dépression semblent également avoir un impact négatif sur les performances. Cependant, ces études se sont focalisées sur l'évaluation globale des performances de rappel d'intentions *event-based* et *time-based*, avec des tâches parfois rudimentaires et souvent peu écologiques, mais il manque encore des connaissances quant aux performances des différentes composantes prospective et rétrospective, et des troubles cognitifs sous-jacents au déficit de mémoire prospective.

Tableau 2. Études évaluant la mémoire prospective dans le cancer du sein

Auteurs (année)	Temps depuis diagnostic ou traitement (type de traitement)	Groupes de sujets (n)	Évaluation de la MP	Résultat principal
Paquet et al. (2013)	1 an Post-CT (CT ± RT ± HT)	P (80) VS (80)	MIST + PRMQ	MIST : P < VS
Bedard et al. (2016)	1 an Post-CT (CT ± RT ± HT)	P (80) VS (80)	MIST + PRMQ	Omissions : P > VS MIST : P avec HT = sans HT
Paquet et al. (2017)	1 an Post-CT (CT ± RT ± HT)	P (80) VS (80)	MIST + PRMQ	P : MIST <≠> plaintes MP
Cheng et al. (2013)	4 semaines Post-CT (CT)	P (40) VS (40)	TB et EB	EB : P < VS TB : P = VS
Cheng et al. (2017)	Pré-CT Post-CT (CT)	P (34) VS (31)	TB et EB IRM fonctionnelle de repos	EB et TB : Post-CT < Pré-CT et VS IRM CF : P > VS CF <=> MP (-)
Wen Li et al. (2017)	Post-CT (CT)	ER-/PR- (60) ER+/PR+ (60)	TB et EB	EB : ER-/PR- < ER+/PR+ TB : ER-/PR- = ER+/PR+
Mihuta et al., (2016)	6 – 60 mois Post-CT (CT ± RT ± Autre)	P (26) VS (25)	MP : Shopping en réalité virtuelle (TB et EB) +QUIZ de MP + test <i>activity-based</i> BAPM + FACT-Cog	MP : P = VS BAPM : P > VS P : FACT-Cog <=> TB (+)
Cheng et al. (2016)	Pré-CT 4 semaines Post-CT (CT)	ER-/PR- (80) ER+/PR+ (165)	PRMQ	Post-CT > Pré-CT
H. Chen et al. (2019)	Pré-CT Post-CT (CT)	ER-/PR- (21) ER+/PR+ (19)	PRMQ IRM fonctionnelle de repos	Plainte : Post-CT > Pré-CT IRM CF : ER-/PR- > ER+/PR+ CF <=> plainte MP (+)



Huang et al. (2019)	1semaine Pré-CT 1 semaine Post-CT (CT)	P (63)	PMQ	Plainte : Post-CT > Pré-CT
Hsu et al., 2020	Pré-CT 3-9 mois Post-CT	P Pré-CT (45) Post-CT (30) VS (30)	Test de l'enveloppe (EB) et test du téléphone (TB)	EB et TB : Pré-CT = Post-CT = VS
Wen Li et al. (2020)	Pré-CT 6 cycles Post-CT (CT)	ER-/PR- (113) ER+/PR+ (119)	TB et EB	EB (Post-CT) : ER-/PR- < ER+/PR+ TB (Post-CT) : ER-/PR- = ER+/PR+

BAPM : *Brief Assessment of Prospective Memory* ; CF : Connectivité Fonctionnelle ; CT : Chimiothérapie ; EB : Tâche avec intention *Event-Based* ; ER+/PR+ : Expression des récepteurs estrogènes et progestérones ; ER-/PR- : absence ou faible expression des récepteurs hormonaux ; FACT-Cog : *Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function* ; HT : Hormonothérapie ; MIST : *Memory for Intention Screening Test* ; MP : Mémoire Prospective ; P : Patiente ; PMQ : *Prospective Memory Questionnaire* ; PRMQ : *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* ; RT : Radiothérapie ; TB : Tâche avec intention *Time-Based* ; VS : Volontaire Sain ; <=> (+) : corrélation significative positive (-, négative) ; <≠> : corrélation non significative ; = : pas de différence significative.

Comme il a été mis en évidence dans les parties précédentes, différents facteurs généralement associés au cancer et à ses traitements peuvent avoir un impact négatif sur la cognition et la mémoire des patientes. Un facteur qui mérite un intérêt tout particulier, de par son implication dans le fonctionnement cognitif, la consolidation mnésique chez le sujet sain et sa détérioration au cours du cancer, est le sommeil. La prochaine partie sera donc consacrée à l'étude du sommeil, dans un premier temps chez le sujet sain, puis chez des patientes traitées pour un cancer du sein.

**En bref :**

La mémoire prospective, qui fait l'objet de plaintes fréquemment rapportées, est nécessaire à l'autonomie et la reprise des activités quotidiennes des patientes. Les quelques études réalisées dans le cancer du sein ont montré un impact négatif du cancer et des traitements, dont la chimiothérapie, sur le rappel des intentions *event-based* et *time-based*, mais n'ont pas évalué l'impact de l'hormonothérapie de façon isolée. Cependant le fonctionnement de la mémoire prospective, et notamment la distinction entre les capacités de rappel des composantes prospective et rétrospective, ne sont pas encore connus. De plus d'autres facteurs restent à explorer quant à leur influence sur les performances de mémoire prospective des patientes, comme l'impact de l'hormonothérapie qui n'a pas été évalué de façon isolé à ce jour dans le cancer du sein.

## 7. Le sommeil

### 7.1 Une fonction physiologique primordiale

Le sommeil, qui occupe 20 à 40 % de notre vie, est défini comme une perte de conscience, un désengagement perceptif réversible et temporaire (revues : Carskadon & Dement, 2005; Grandner, 2017). Le sommeil, comme l'eau et la nourriture, est un besoin primaire essentiel à la survie de l'être humain. En effet, c'est une fonction physiologique indispensable au maintien optimal de nos fonctions physiques, psychologiques, et cognitives. De nombreuses hypothèses ont été proposées quant à la fonction du sommeil, certaines plus explorées que d'autres (Krueger et al., 2016; Šušmáková, 2004). Dans leur revue, Krueger et collaborateurs (2016) proposent six hypothèses quant à la fonction du sommeil :

- renforcer notre système immunitaire afin de mieux récupérer suite à une maladie infectieuse

- restaurer la réserve énergétique épuisée durant la journée, grâce à une réduction de la consommation énergétique au cours du sommeil
- restaurer la réserve énergétique du cerveau, grâce à une diminution du métabolisme cérébral et donc de la consommation de glucose
- éliminer les toxines et autres déchets cérébraux grâce au système glymphatique (cellules gliales qui drainent les déchets hors du cerveau)
- optimiser les performances cognitives et comportementales
- améliorer la connectivité (plasticité) neuronale, à l'aide de différents mécanismes comme la potentialisation à long terme

Parmi ces hypothèses, celle qui a reçu le plus d'intérêt dans la littérature scientifique est l'amélioration de la connectivité neuronale ainsi que son rôle dans la consolidation mnésique. Ces mécanismes sont décrits dans la partie Le rôle du sommeil dans la cognition.

## 7.2 Électrophysiologie du sommeil

Au cours de notre vie nous alternons entre des périodes de veille et de sommeil. Lors des périodes de veille, nous pouvons distinguer les périodes de veille active, caractérisées par un rythme *bêta* (>13Hz) de faible amplitude et de fréquence rapide, et des périodes de veille calme, caractérisées par un rythme plus lent *alpha* (8-13Hz). Le sommeil est également divisé en deux états, caractérisés par des paramètres physiologiques distincts, qui sont le sommeil paradoxal ou REM (*Rapid Eye Movement*) et le sommeil lent ou NREM (*Non Rapid Eye Movement*). L'état NREM est caractérisé par un métabolisme cérébral peu élevé comparé au stade REM et à l'éveil. Il est reconnu comme un stade de récupération et restauration du stock d'énergie cérébrale (Krueger et al., 2016). Au contraire, le sommeil REM, communément appelé le sommeil des rêves, a un métabolisme cérébral important, plutôt impliqué dans le traitement des émotions (Murkar & De Koninck, 2018).

Le sommeil lent tire son nom des ondes électriques corticales, qui progressivement ralentissent et augmentent d'amplitude pour former des ondes lentes. Il est divisé en trois stades (N1, N2, N3) de profondeurs croissantes. Les stades N1 et N2 sont des stades de sommeil lents légers et le stade N3 est le stade de sommeil lent profond, ou sommeil à ondes lentes (*SWS, Slow Wave Sleep*).

Le stade N1 est un stade de transition entre l'état de veille calme et le sommeil lent, et représente moins de 5% de la durée totale de sommeil. Ce stade d'endormissement N1 est caractérisé par la présence d'ondes *thêta* (4-8Hz), de « pointes vertex » (onde en forme de « V », de forte amplitude et

de courte durée), de mouvements oculaires lents, et d'une diminution du tonus musculaire par rapport à l'état de veille.

Le stade N2 occupe environ 50% du temps total de sommeil. Il se caractérise par la présence de fuseaux de sommeil ou *spindles* (ondes comprises entre 11 et 16 Hz, d'une durée inférieure à deux secondes), de complexes K (ondes bi-phasiques de basse fréquence 1-4Hz), d'une diminution du tonus musculaire, et d'une absence de mouvements oculaires.

Le stade N3, ou sommeil à ondes lentes (SWS), occupe environ 20% du temps total de sommeil. Il est caractérisé par des ondes lentes de grande amplitude et basse fréquence (0,5-2Hz), un tonus musculaire faible, une absence de mouvements oculaires, et une réactivité aux stimuli externes très faible.

Enfin, le sommeil paradoxal (REM) est ainsi nommé en raison de ses caractéristiques qui sont : une activité corticale intense proche de l'état de veille, la présence d'ondes *thêta*, également appelées « ondes en dent de scie », de bouffées de rythme *alpha* (8-12Hz), et paradoxalement, une atonie musculaire et un mouvement rapide des yeux. Il occupe environ 20% du temps total de sommeil. Chacun de ces stades a un tracé électroencéphalographique (EEG) spécifique qui permet de le distinguer des autres (voir Figure 9).

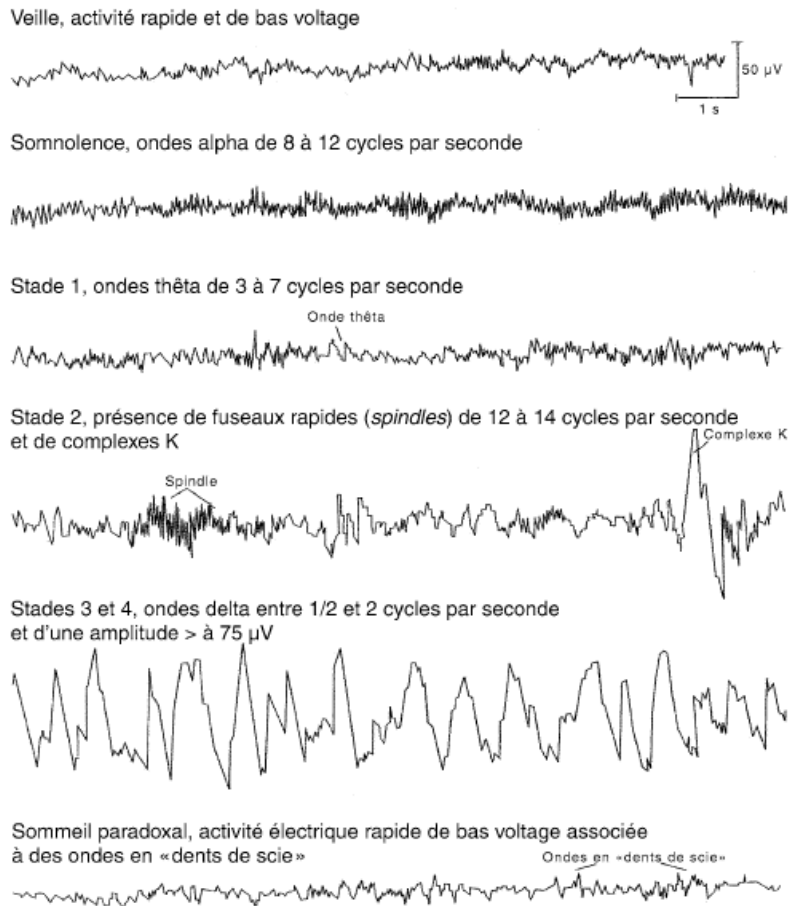


Figure 9. Tracé EEG des différents stades de sommeil, image issue de Dauvilliers et Billard (2004)

Ces stades se succèdent au cours du sommeil, de façon cyclique, sur une durée d'environ 90 min. Bien qu'un cycle ne soit pas uniforme et diffère entre les individus, il est généralement schématisé par une phase d'endormissement de courte durée (stade N1) suivie des stades N2 puis N3 (voir Figure 10). Survient ensuite le stade de sommeil paradoxal, dont l'arrivée peut être précédée d'un passage en stade N2. La phase de sommeil paradoxal s'achève finalement par un éveil ou continue directement avec un nouveau cycle de sommeil. Il est admis que la première moitié de nuit est majoritairement composée de sommeil à ondes lentes, alors que la deuxième moitié de nuit est majoritairement composée de sommeil paradoxal (Carskadon & Dement, 2005, pour revue). L'enchaînement de ces stades de sommeil au cours de la nuit, nommée « architecture » ou « macrostructure » du sommeil, est représenté par un hypnogramme (voir Figure 10).

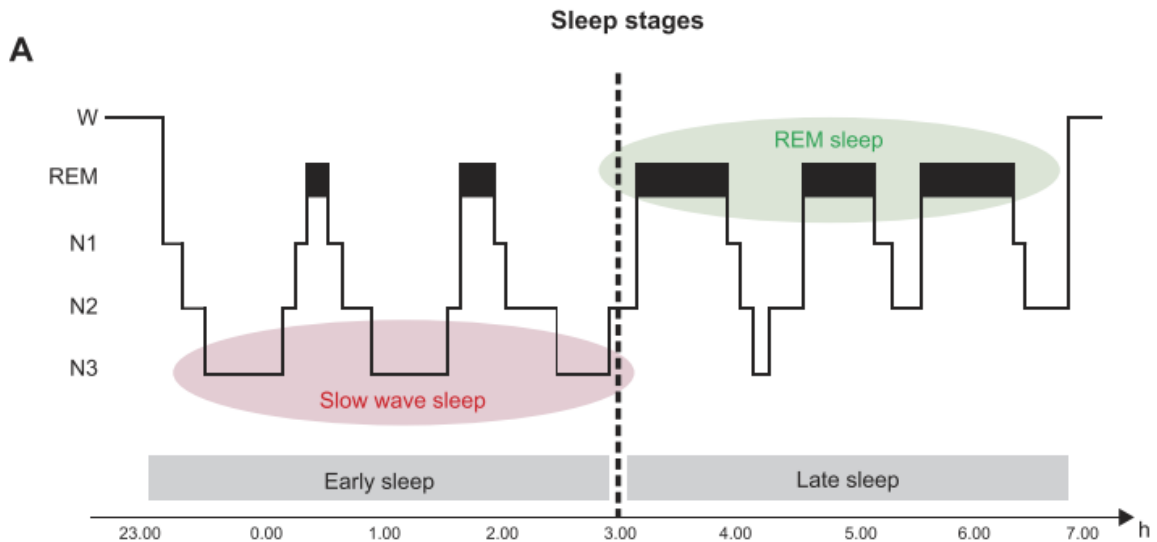


Figure 10. Schématisation d'un hypnogramme, image issue de Rasch et Born (2013)

La « microstructure » du sommeil quant à elle, inclut les éléments transitoires décrits précédemment c'est-à-dire les *spindles* (fuseaux de sommeil), les complexes K, les pointes vertex, les ondes en dents de scie, les ondes lentes, les sharp-wave ripples (ondes à front raides enregistrées au niveau de l'hippocampe) et les micro-éveils. L'analyse spectrale fait référence à une transformation mathématique du signal EEG (Transformée de Fourier) qui permet de déterminer les différentes bandes de fréquences, *delta* (0,1–4 Hz), *theta* (4–8 Hz), *alpha* (8–12 Hz), *sigma* (12–16 Hz), et *beta* (16–50 Hz). Sous forme graphique, elle permet d'avoir un aperçu rapide de l'activité corticale au cours du sommeil et de ses liens avec l'architecture (Rey & Philip-Joët, 2006, voir Figure 11).

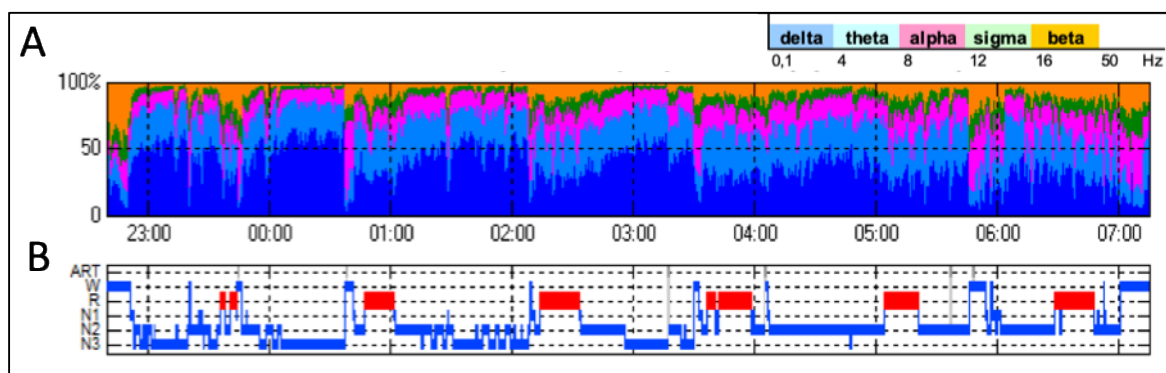


Figure 11. Représentation graphique de la puissance spectrale (A) et de l'hypnogramme (B) d'une nuit de sommeil

### 7.3 Les troubles du sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment, le sommeil est une fonction essentielle à la santé. Il est donc indispensable de connaître les différents troubles de sommeil, afin de les prendre en charge avant une altération de la santé de l'individu.

La plainte de sommeil la plus fréquente est l'insomnie. Elle concerne 30 % de la population générale (Thomas Roth, 2007). L'insomnie se définit par des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes fréquents et prolongés, des réveils matinaux précoces, et/ou des difficultés ressenties au cours de la journée (fatigue, troubles cognitifs et/ou de l'humeur) survenant au moins trois nuits par semaine, et depuis au moins trois mois (Morin et al., 2015).

D'autres troubles du sommeil ont été répertoriés par l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM). Dans sa revue, Sateia (2014) répartit les troubles du sommeil en sept catégories : l'insomnie, l'hypersomnolence (ex : narcolepsie), les parasomnies (ex : cauchemars, terreurs nocturnes), les troubles du rythme circadien (ex : décalage de phases de sommeil lors de travail posté), les troubles de sommeil liés à des difficultés respiratoires (ex : l'apnée), à des troubles de mouvements (ex : le syndrome des jambes sans repos, le bruxisme), et les autres.

Ces troubles de sommeil peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves sur la santé et le bien-être du sujet, allant de la simple fatigue à l'augmentation du risque de voir émerger des pathologies telles que la dépression, ou les maladies cardiovasculaires (Baglioni et al., 2011; Meier-Ewert et al., 2004; Wang et al., 2015).

### 7.4 Les facteurs influençant le sommeil dans la population générale

De nombreux facteurs peuvent influencer le sommeil dans la population générale. Le plus connu est lié à l'âge. La plainte de sommeil des personnes âgées est plus fréquente que celle des sujets jeunes et se caractérise par une sensation de sommeil non réparateur, des éveils nocturnes fréquents, des difficultés d'endormissement et une somnolence diurne. Ces difficultés de sommeil sont également identifiées à l'aide d'enregistrements objectifs (Ancoli-Israel, 2009; Foley et al., 1999; R. Stewart et al., 2006). Les études rapportent une augmentation de la latence d'endormissement, du nombre d'éveils nocturnes, et de l'index d'apnée, donc un temps total de sommeil plus court et fragmenté chez les sujets âgés. Concernant la macrostructure du sommeil, une augmentation du temps passé dans les stades de sommeil léger et une diminution du temps passé en REM et en SWS sont observées chez les sujets âgés (Mander et al., 2017; Mitterling et al., 2015; Ohayon et al., 2004). Au niveau de la

microstructure du sommeil, une diminution de la puissance des bandes de fréquences delta et sigma est observée, accompagnée d'une diminution de l'activité des ondes lentes et des fuseaux de sommeil (Mander et al., 2017; Schwarz et al., 2017). Bien que ces changements soient associés à l'âge, ils seraient en réalité le reflet des effets secondaires de multiples facteurs associés au vieillissement tels que l'augmentation du nombre de comorbidités et de la prise de médicaments (Ancoli-Israel, 2009).

La qualité de sommeil diffère également en fonction du sexe. Ainsi les femmes ont tendance à avoir une plainte de sommeil plus élevée que les hommes (Mitterling et al., 2015; Spoormaker & Van Den Bout, 2005). Les hormones semblent jouer un rôle majeur dans le sommeil des femmes. Par exemple, les œstrogènes ont tendance à diminuer la latence d'endormissement et le nombre d'éveils nocturnes, et donc améliorer le sommeil des femmes (pour revue, Eichling & Sahni, 2005). Ainsi, d'après les quelques études réalisées en EEG, les cycles menstruels, la contraception, les traitements hormonaux, et la ménopause ont une influence sur la structure du sommeil. La période de ménopause est par exemple généralement accompagnée d'une altération de la qualité de sommeil. En effet les plaintes de sommeil sont plus courantes lors de la ménopause en raison des effets secondaires tels que les bouffées de chaleur (pour revue, Eichling & Sahni, 2005). Ces bouffées de chaleur sont corrélées à une augmentation du nombre d'éveils et à une diminution de l'efficacité de sommeil. Cependant, peu d'études ont évalué l'influence de la ménopause sur la structure EEG du sommeil et les données publiées sont pour l'instant préliminaires (pour revue, Brown & Gervais, 2020).

L'anxiété et la dépression sont également connues pour être associées aux symptômes de l'insomnie dans la population générale. Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM-V), les difficultés de sommeil font partie des symptômes secondaires aux troubles psychologiques (American Psychiatric Association 2013) et sont également un des facteurs de risques menant à des troubles psychologiques (Hertenstein et al., 2019). Ainsi difficultés de sommeil et troubles psychologiques sont associés de façon bidirectionnelle (Horváth et al., 2016; Spoormaker & Van Den Bout, 2005; Yu et al., 2017).

Difficultés d'endormissement et éveils nocturnes sont les principaux troubles associés à la dépression et l'anxiété (Horváth et al., 2016; Steiger & Pawlowski, 2019). Concernant l'architecture du sommeil, il semblerait que la dépression soit associée à une diminution du temps passé en stades 2 et 3 (SWS), une augmentation du temps passé en REM, et une diminution de la puissance dans la bande de fréquence delta (Luik et al., 2015; pour revue, Steiger & Pawlowski, 2019). Les résultats chez les sujets atteints d'anxiété sont plus hétérogènes, mais certaines études ont observé une diminution du temps passé en stades SWS et REM (Horváth et al., 2016; Papadimitriou & Linkowski, 2005)



Les facteurs qui viennent d'être rapportés - l'âge, le genre, les hormones, l'anxiété et la dépression - sont les plus connus pour affecter le sommeil, mais de nombreux autres facteurs sont impliqués. Le métier, par exemple les travaux de nuit ou posté peuvent entraîner une diminution de la qualité et du temps total de sommeil. Les personnes mariées ou en couple ont généralement moins de plaintes que les personnes dormant seules. Un faible statut économique et social est également associé à une diminution de la qualité de sommeil (Grandner 2017; Smagula *et al.* 2016, pour revues; Grandner *et al.* 2010; Lee 1992). L'évaluation des facteurs de risques des troubles de sommeil est donc complexe.

## 7.5 Les méthodes d'évaluation du sommeil

Le sommeil peut être évalué de façon subjective, à l'aide de questionnaires validés, ou de façon objective, à l'aide de l'actimètre et de la polysomnographie.

### **Les questionnaires**

L'évaluation subjective est la plus utilisée car rapide, facile, non contraignante pour le sujet et peu coûteuse. Elle permet d'évaluer le ressenti du sujet à propos de la qualité de son sommeil, et peut également s'adresser à son entourage pour des informations complémentaires. Ces questionnaires évaluent la qualité de sommeil, les facteurs à l'origine des troubles du sommeil, l'utilisation de médicaments et peuvent estimer certains paramètres de sommeil tels que : le temps total de sommeil, l'efficacité de sommeil (temps total de sommeil/temps total passé au lit), la latence d'endormissement, le temps et/ou nombre d'éveils intra sommeil. Les auto-questionnaires évaluent la qualité de sommeil moyenne au cours d'une période limitée (ex : « au cours du dernier mois ») ou de façon quotidienne.

Deux questionnaires standardisés sont communément utilisés dans la littérature, le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, Buysse *et al.* 1989) et l'Index de Sévérité d'Insomnie (ISI, Bastien *et al.* 2001). Le PSQI est le questionnaire largement utilisé en recherche. Il se compose de 19 questions adressées au sujet et cinq questions adressées à la personne qui partage sa chambre. Les réponses sont regroupées de façon à calculer sept scores correspondant à la qualité subjective du sommeil, la latence d'endormissement, la durée de sommeil, l'efficacité de sommeil, les troubles du sommeil, l'utilisation de médicaments, et l'impact sur les capacités diurnes. L'addition de ces scores donne un score global allant de 0 à 21 points, 0 correspondant à une absence de difficultés de sommeil et 21 des difficultés majeures de sommeil. L'ISI quant à lui se compose de 5 items autoévalués par l'individu, sur une échelle de 0 à 4, mesurant la sévérité de l'insomnie, la satisfaction du sujet quant à son sommeil, l'impact du sommeil sur le fonctionnement quotidien, sur la qualité de vie visible par l'entourage, et le degré d'inquiétude du sujet quant à ses symptômes d'insomnie. Ces deux questionnaires n'évaluent pas la

plainte de sommeil de la même façon et peuvent donc s'utiliser de façon complémentaire, l'ISI étant spécifique des plaintes liées à l'insomnie alors que le PSQI étant plutôt associé à la satisfaction liée au sommeil.

L'agenda du sommeil consiste à remplir quotidiennement un questionnaire pour renseigner des informations sur l'heure de coucher, le temps d'endormissement, l'heure de réveil, la qualité de la nuit, le nombre d'éveils nocturnes, etc. L'ensemble de ces informations permettent de déterminer les principaux paramètres cités précédemment (efficacité de sommeil, latence d'endormissement, etc.), généralement utilisées pour compléter/vérifier les données de l'actimétrie.

### ***L'actimétrie***

L'actimétrie désigne les appareils qui détectent les accélérations liées aux mouvements. La détection de ces mouvements permet de différencier les périodes d'activité (veille) des périodes sans mouvements, dites de repos (sommeil). L'objectif de l'actimétrie est donc de déterminer le rythme veille/sommeil sur une période de plusieurs jours (minimum trois). L'actimètre se trouve sous différentes formes, mais il est le plus souvent utilisé sous la forme de bracelet, porté au poignet de la main non-dominante.

L'ensemble des mesures recueillies permettent d'inférer des paramètres de sommeil tels que la durée de sommeil, son efficacité et le nombre d'éveils nocturnes. L'avantage de l'actimétrie est qu'elle est facile d'utilisation, peu contraignante pour le sujet, et qu'elle permet d'enregistrer des informations de façon objective sur une durée de plusieurs jours, semaines, voire mois à un coût raisonnable. L'AASM a publié des recommandations pour l'utilisation et l'analyse des données d'actimétrie, qui sont régulièrement mises à jour (M. T. Smith et al., 2018).

### ***La polysomnographie***

Le *gold-standard* de l'évaluation du sommeil est la polysomnographie. Elle permet un enregistrement objectif multimodal d'une nuit de sommeil et peut être réalisée dans un milieu hospitalier ou en ambulatoire à domicile. Elle se compose d'électrodes enregistrant l'activité corticale (électroencéphalogramme), oculaire (oculogramme), musculaire (électromyogramme) et cardiaque (électrocardiogramme). Elle est également composée de capteurs enregistrant la saturation en oxygène dans le sang (oxymètre), le flux respiratoire (thermistance), et les mouvements respiratoires (sangles thoracique et abdominale).

Bien que ce système d'enregistrement soit coûteux en termes d'argent, de besoin en personnels qualifiés, de temps (temps de pose, de retrait, de nettoyage du matériel), et qu'il soit plutôt invasif pour les sujets, il est le seul capable d'enregistrer simultanément les différents paramètres

physiologiques du sommeil et donc de déterminer précisément la structure du sommeil. Ses enregistrements permettent de détecter des troubles du sommeil comme l'apnée et mesurer de façon précise l'architecture du sommeil, inférée grâce à l'activité corticale et à l'ensemble des paramètres physiologiques enregistrés. En outre, l'utilisation de la PSG permet de quantifier les grapho-éléments cités précédemment (voir partie Électrophysiologie du sommeil).

## 8. Le sommeil dans le cancer du sein

### 8.1 Une plainte bien connue

#### 8.1.1 *Les types de plaintes*

De nombreuses études ont évalué la qualité et/ou les difficultés de sommeil de patientes à l'aide de questionnaires validés, tels que l'index de sévérité de l'insomnie (ISI) et l'index de qualité de sommeil de Pittsburg (PSQI). Les troubles du sommeil font partie des plaintes les plus fréquentes dans le cancer du sein. Une étude a évalué les différents types de plaintes de sommeil de patientes traitées pour un cancer du sein évalués à l'aide du *Duke Structured Interview for Sleep Disorders*, et les a regroupés en 7 catégories (Otte et al., 2016) : l'insomnie, les troubles respiratoires, tels que les apnées du sommeil, les troubles des mouvements, comme le syndrome des jambes sans repos, les troubles du rythme circadien, l'hypersomnie, les parasomnies (ex : terreurs nocturnes, bruxisme), les symptômes isolés (non reportés).

Cette étude a révélé que 97 % des patientes avaient plus d'un de ces symptômes. L'insomnie (98% des patientes) et les troubles du rythme circadien (84%) étaient les plus rapportés. Jusqu'à 70 % des patientes rapportent des symptômes cliniques de l'insomnie (ex : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes) contre seulement 30% des sujets sains (Fiorentino & Ancoli-Israel, 2006; Thomas Roth, 2007). Cette plainte d'insomnie est très fréquente chez ces patientes et importante à prendre en considération au vu de son impact sur le fonctionnement diurne. Cependant, pour connaître le rôle du cancer et de ses traitements sur l'apparition et la persistance des symptômes d'insomnie, il est nécessaire d'évaluer la qualité de sommeil avant diagnostic.

Une étude longitudinale récente, réalisée sur 173 patientes nouvellement diagnostiquées, a montré que 17% des patientes avaient des symptômes d'insomnie avant même le diagnostic de cancer du sein et 8% un syndrome d'insomnie (Fleming et al., 2019). Les patientes étaient classées dans le groupe « syndrome d'insomnie » si elles prenaient un traitement pour leur sommeil et/ou rapportaient des difficultés de sommeil, au moins 3 fois par semaine, depuis 1 mois minimum, avec un impact

psychologique et/ou sur le fonctionnement diurne. Les patientes du groupe « symptômes d'insomnie » ne rapportaient pas l'ensemble de ces symptômes. Après diagnostic, 28% des patientes étaient considérées comme ayant des symptômes d'insomnie et 18% un syndrome d'insomnie. Cette augmentation de la plainte au moment de l'annonce du diagnostic confirme l'impact négatif de l'annonce du cancer sur la qualité de sommeil subjective des patientes.

### *8.1.2 Les facteurs de risque associés à la survenue et la persistance de la plainte de sommeil*

#### **Impact des traitements adjuvants**

Jusqu'à présent, les études se sont plutôt intéressées à l'impact négatif des traitements sur la qualité de sommeil. Dans leur revue, Costa *et al.* (2014) ont observé chez les patientes traitées par chimiothérapie et radiothérapie une plainte de sommeil fréquente et élevée, alors que suite à la chirurgie et au cours du traitement par hormonothérapie celle-ci est plus hétérogène.

Une étude longitudinale réalisée auprès de 502 patientes a observé après diagnostic, que 60 % d'entre elles évaluaient leur sommeil comme étant de mauvaise qualité (PSQI > 5), caractérisé par des difficultés d'endormissement et des éveils nocturnes supérieurs à 30 min (Fontes *et al.*, 2017). Un an après le diagnostic, 47% des patientes rapportaient une augmentation des difficultés de sommeil et 40% une amélioration de leur qualité de sommeil. Parmi les patientes ayant un bon sommeil au moment du diagnostic, la radiothérapie était un prédicteur significatif de la diminution de qualité de sommeil. Une tendance était également observée pour les patientes ayant subi une mastectomie et/ou reçu un traitement par chimiothérapie.

Dans une autre étude longitudinale, menée sur 465 patientes, où l'insomnie (ISI) était évaluée au moment de la chirurgie, puis 2, 6, 10, 14 et 18 mois plus tard, les patientes traitées par radiothérapie rapportaient plus de symptômes d'insomnie tout au long de l'étude (J. Savard *et al.*, 2015). Les patientes traitées par chimiothérapie avaient une plainte plus élevée au moment du traitement que les patientes non traitées par chimiothérapie. Aucun effet significatif de l'hormonothérapie n'était observé. Cependant les auteurs ont observé chez les patientes traitées par hormonothérapie rapportant des difficultés de sommeil que celles-ci étaient causées par des bouffées de chaleur (chez 100% des patientes ayant rapporté une plainte), des symptômes digestifs, et des maux de têtes. En effet les bouffées de chaleurs et les douleurs articulaires comptent parmi les effets secondaires du traitement par hormonothérapie (N. L. Henry *et al.*, 2008; Mao *et al.*, 2009; M.-H. Savard *et al.*, 2009). Or il est reconnu que ces deux symptômes affectent la qualité de sommeil, et ont tendance à augmenter le nombre d'éveils nocturnes (Bardwell *et al.*, 2008; Mao *et al.*, 2014; J. Savard *et al.*, 2004).

Bouffées de chaleurs et difficultés de sommeil sont d'ailleurs des facteurs de non-adhérence à l'hormonothérapie (Grunfeld et al., 2005). Desai et al. (2013) ont été les premiers à évaluer la prévalence de l'insomnie chez des patientes traitées par hormonothérapie. Cette étude, réalisée chez 413 patientes, a révélé que 32% d'entre elles présentaient des symptômes liés à l'insomnie et 19% une insomnie clinique, selon l'ISI. L'insomnie était associée à la douleur, aux bouffées de chaleurs, à l'anxiété, et à la dépression.

### **Autres facteurs**

Bien que les traitements semblent impliqués dans l'apparition de la plainte de sommeil, plusieurs études ont observé une forte association entre la plainte de sommeil, l'état anxio-dépressif et la fatigue, des symptômes souvent rencontrés chez des patientes traitées pour un cancer du sein (Desai et al., 2013; Fontes et al., 2017; Sanford et al., 2013). Une méta-analyse a récemment mis en évidence que la ménopause, les bouffées de chaleurs, la douleur, les symptômes dépressifs et la fatigue, étaient les principaux facteurs de risque de troubles du sommeil chez les patientes traitées pour un cancer du sein (Leysen et al., 2019). Or ces facteurs sont déjà présents chez certaines patientes avant diagnostic et exacerbés au moment du diagnostic et/ou des traitements. L'intérêt serait donc de savoir s'ils étaient déjà présents avant le cancer, ou s'ils sont apparus au moment de l'annonce ou des traitements. Ces informations permettraient de mieux caractériser l'étiologie de l'insomnie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

### **Le modèle des 3P**

Le modèle des 3P, développé pour mieux comprendre l'étiologie de l'insomnie (Spielman et al., 1987), distingue les facteurs prédisposants (« *predisposing* »), précipitants (« *precipitating* »), et de maintien (« *perpetuating* »). Ce modèle a été adapté au cadre du cancer du sein et les facteurs sont les suivants (Rhondali & Filbet, 2012; M.-H. Savard & Savard, 2017) :

Les facteurs prédisposants : genre (sexe féminin), âge (personnes âgées), présence de troubles psychiatriques, pathologies cardiovasculaires ou autres.

Les facteurs précipitants : traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie), effets secondaires associés à l'annonce du diagnostic et aux traitements (douleurs, fatigue, dépression, symptômes de la ménopause).

Les facteurs qui perpétuent l'insomnie : comportements et croyances inadaptés menant à une mauvaise hygiène de sommeil (ex : siestes, excès du temps passé au lit), consommation d'hypnotiques de façon chronique.

L'ensemble de ces facteurs va avoir une influence négative sur la qualité de sommeil des patientes tout au long de leur parcours (voir Figure 12). Chez certaines patientes, le cancer du sein et ses traitements sont capables d'entraîner des symptômes évocateurs d'insomnie qui par la suite peuvent devenir une insomnie chronique et perdurer plusieurs années après le traitement du cancer (Lowery-Allison et al., 2018). Il est donc important d'évaluer les facteurs associés à ces troubles du sommeil. Une évaluation objective aiderait à mieux comprendre leur impact et à déterminer les modifications de sommeil les plus fréquentes dans le cancer du sein. De nos jours, encore peu d'études utilisent une évaluation objective du sommeil dans le cancer.

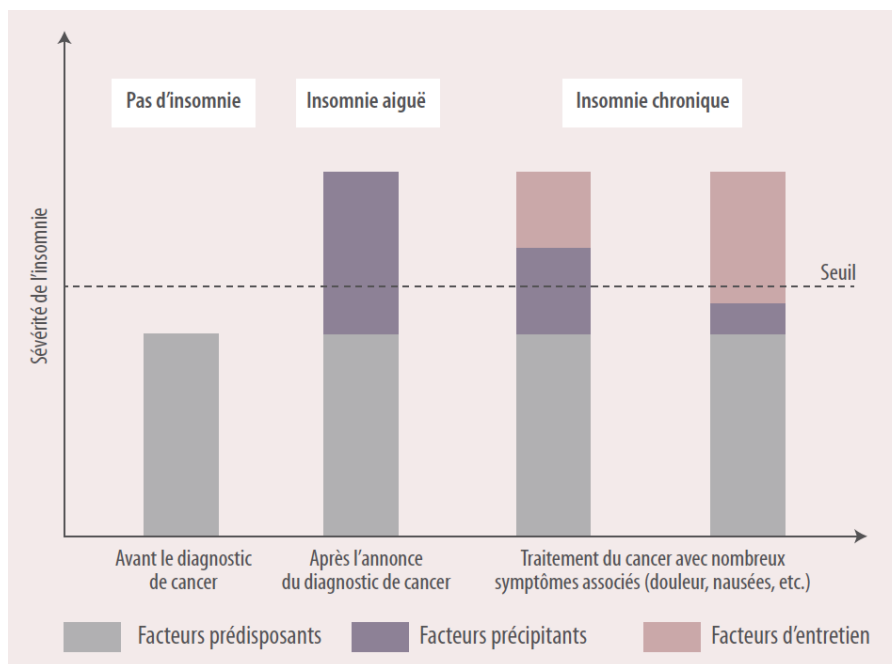


Figure 12. Les différents types d'insomnies représentés avec le modèle des 3P, figure issue de l'article de Rhondali et Filbet (2012)

## 8.2 Les troubles du sommeil dans le cancer du sein, un manque de connaissances objectives

### 8.2.1 Actimétrie

Deux études ont évalué le sommeil par actimétrie, quelques jours avant le début de la chimiothérapie, et ont révélé une efficacité de sommeil allant de 76% dans la première étude (Ancoli-israel et al., 2006, temps total de sommeil de 6h/6h30), ce qui est relativement faible par rapport aux normes chez les sujets sains qui est d'environ 84% (Mitterling et al. 2015), à 86% dans la deuxième étude (Berger et al., 2007). L'absence de groupe contrôle ne permet pas de mettre en évidence l'impact du diagnostic sur le sommeil, mais il semblerait que le temps de sommeil soit diminué chez les patientes après

diagnostic. Cette faible efficacité de sommeil peut également s'expliquer par des facteurs psychologiques, émotionnels, dû au stress du début des traitements adjuvants, surtout dans la première étude où les patientes étaient évaluées deux jours avant la chimiothérapie, alors que dans la deuxième étude elles étaient évaluées entre deux et 28 jours avant chimiothérapie.

Les résultats concernant l'influence des traitements sur le sommeil des patients sont assez hétérogènes. Quelques études ont montré une augmentation du temps total de sommeil lors de la première semaine suivant le cycle de chimiothérapie, puis une diminution les semaines suivantes, jusqu'au niveau de base mesuré avant traitement (Liu et al., 2012, 2013). Au contraire, d'autres études ont observé une diminution du temps total de sommeil et de l'efficacité de sommeil au cours de la chimiothérapie par rapport à avant traitement (Wentao Li et al., 2019), ou aucune différence (Ancoli-Israel et al., 2014). Une revue systématique de la littérature a rapporté l'influence des traitements oncologiques sur le sommeil des patients évalué par actimétrie (Madsen et al., 2015). Sur les 13 études incluses dans la revue, huit étaient réalisées chez des patientes traitées pour un cancer du sein, dont sept évaluaient l'impact de la chimiothérapie. Malgré des résultats hétérogènes, le sommeil, tel qu'il peut être apprécié par actimétrie, semble être modifié chez les patientes notamment lors du traitement par chimiothérapie (Perrier et al., 2021).

Une étude longitudinale a évalué le sommeil avant, pendant, et après traitement par radiothérapie (Dhruva et al., 2012). Dans cette étude, les auteurs n'ont pas observé d'influence significative de la radiothérapie sur les paramètres de sommeil inférés par l'actimétrie. Cependant ils ont rapporté que 87% des patients avaient un nombre de réveils excessifs et 54% un temps total de sommeil inférieur à la norme.

Une étude a récemment mesuré le sommeil avant initiation de l'hormonothérapie et 3 mois plus tard, et n'a observé aucune évolution des paramètres de sommeil inférés par l'actimétrie (Bhave et al., 2018).

Bien que plusieurs études aient mis en évidence une modification des paramètres de sommeil mesurés en actimétrie suite à la chimiothérapie, les limites méthodologiques de ces études et notamment le manque de groupe contrôle ne permet pas de conclure quant à l'impact du cancer et de l'ensemble des traitements sur le sommeil des patientes.

### 8.2.2 *Polysomnographie*

À notre connaissance, seulement six études ont mesuré le sommeil à l'aide de la polysomnographie dans le cancer non-cérébral de l'adulte. Trois études ont évalué uniquement des patientes traitées pour un cancer du sein (Aldridge-Gerry et al., 2013; Reinsel et al., 2015; Tag Eldin et al., 2019), une des

patientes traitées pour un cancer du sein en comparaison de patients traités pour un cancer du poumon et de sujets sans antécédents de cancer (Silberfarb et al., 1993), et deux ont évalué différents types de cancer, dont le cancer du sein (Parker et al., 2008; Roscoe et al., 2011). Au vu du peu d'études publiées, nous avons choisi de toutes les présenter (voir Tableau 3).

### ***Influence du cancer et des traitements adjuvants***

Trois études transversales ont comparé les paramètres de sommeil des patientes à ceux de sujets sans antécédents de cancer (voir Tableau 3). La première étude n'a pas montré de différence significative entre les patientes traitées pour un cancer du sein et les sujets sains, avec ou sans syndrome d'insomnie (Silberfarb et al., 1993). Dans la deuxième étude, une tendance des patients traités pour un cancer non-cérébral à manifester un moins bon sommeil que les sujets sains était observée : diminution de l'efficacité de sommeil, du temps passé en SWS et REM, et augmentation du temps passé dans les stades N1 et N2 (Parker et al., 2008). Enfin la dernière étude a évalué trois groupes de patientes atteintes d'un cancer du sein avant traitement, après chimiothérapie, et après radiothérapie, et révélé que les patientes (des trois groupes) avaient un moins bon sommeil que les sujets sains (Tag Eldin et al., 2019). Plus spécifiquement, l'ensemble des patientes avaient un temps de sommeil plus court, ainsi qu'une efficacité de sommeil moindre et une latence d'endormissement plus importante. Un nombre d'éveils nocturnes plus élevés, un temps passé en stade N2 supérieur et en stade REM inférieur aux sujets sains, ont aussi été mis en évidence. Les auteurs ont également montré que les patientes traitées par chimiothérapie passaient plus de temps en stade N2 et moins de temps en REM que les patientes qui n'avaient pas encore reçu de traitements, alors qu'aucune différence significative n'était observée entre les patientes traitées par radiothérapie et les patientes non traitées.

Une étude longitudinale a évalué des patients avant et après chimiothérapie (Roscoe et al., 2011), et observé une augmentation du temps total de sommeil 3 semaines après chimiothérapie, qui revenait au niveau basal (avant traitement) 12 semaines après chimiothérapie. Au vu de l'impact de la chimiothérapie sur la plainte de sommeil, une diminution du temps total de sommeil était plutôt attendue. Cependant, ce résultat pourrait s'expliquer par un sommeil de mauvaise qualité avant traitement, en raison du stress associé au diagnostic du cancer et à l'appréhension de la chimiothérapie, et/ou par une accumulation de fatigue et de manque de sommeil au cours du traitement, entraînant ainsi une compensation à l'issue de la chimiothérapie. Ainsi ces études mettent en évidence un effet négatif du cancer et de la chimiothérapie sur le sommeil des patientes.

### ***Influence de la dépression***

Reinsel et al., (2015) ont comparé l'architecture de sommeil de patients avec ou sans insomnie. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes. Une étude a également observé



l'architecture du sommeil en fonction du niveau de dépression des patientes. Les patientes dépressives passaient plus de temps en N1 et moins de temps en REM que les patientes non dépressives ou avec des symptômes dépressifs légers (Aldridge-Gerry et al., 2013). Les auteurs ont également observé que les patientes vivant seules avaient plus d'éveils nocturnes, passaient plus de temps en stade N1 et moins en REM, et avaient une efficacité de sommeil inférieure aux patientes mariées.

Ainsi l'ensemble de ces études semblent montrer une modification de la macrostructure du sommeil chez les patientes traitées pour un cancer du sein. Cependant l'hétérogénéité des résultats et les limites de ces études, comme le manque de groupe contrôle, ne permettent pas de comprendre l'impact du cancer et des traitements sur l'architecture du sommeil des patientes.

Tableau 3. Études évaluant le sommeil à l'aide de la polysomnographie dans le cancer non-cérébral

Auteurs (année)	Temps depuis diagnostic ou traitement (type de traitement)	Groupes de sujets (n)	Résultats architecture du sommeil (Efficacité de sommeil SE, Temps Total de Sommeil TST, Latence d'endormissement SOL, Temps d'éveil intra-sommeil WASO, Durée des stades N1/N2/SWS/REM)
Silberfab <i>et al.</i> (1993)	7 à 8 mois Post-diagnostic (CT ± RT)	P sein (15) P poumon (17) Insomniaque (32) VS (32)	P sein = VS et insomniaques WASO et N1 : P sein < P poumon
Parker <i>et al.</i> (2008)	1 semaine Post-traitement (CT ± RT)	P sein, poumon, autres (114) Normes VS	SE, SWS, REM : P < normes VS
Roscoe <i>et al.</i> (2011)	Pré-CT 3, 12 semaines Post-CT (CT)	P sein, colorectal, lymphome (23)	Pré-CT = Post-CT TST : Pré-CT < Post-CT (3semaines)
Aldridge-gerry <i>et al.</i> (2013)	2 mois à 10 ans Post-CT (CT ± RT ± HT)	P sein (103) - dépression légère (54) / dépression élevée (48)	REM : dépression élevée < légère N1 : dépression élevée > légère
Reinsel <i>et al.</i> (2015)	1 à 10 ans Post-traitement (CT ± RT ± HT)	P sein (26) - insomnie absente à légère (15) / insomnie sévère à modérée (11)	insomnie absente à légère = insomnie modérée à sévère
Tag Eldin <i>et al.</i> , 2019	Pré-CT Post-CT (CT ou RT)	P sein (74) - pré-CT (26) / post-CT (24) / post-RT (24) VS (24)	SE, TST, REM : P < VS WASO, SOL, N2 : P > VS N2 : pré-CT < post-CT REM : pré-CT > post-CT

CT : Chimiothérapie ; HT : Hormonothérapie ; P : Patient(s) ; RT : Radiothérapie ; SE : Sleep Efficiency ; SOL : Sleep Onset Latency ; TST : Total Sleep Time ; VS : Volontaire sain ; WASO : Wake After Sleep Onset; = : difference non significative.

De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer précisément les modifications de la structure du sommeil de patientes atteintes d'un cancer du sein. Il serait intéressant dans les futures études d'associer l'évaluation objective du sommeil à une évaluation cognitive des patientes. En effet le sommeil est connu pour jouer un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif, notamment dans la consolidation mnésique. Pour rappel, l'une des caractéristiques du syndrome d'insomnie est l'impact des difficultés de sommeil sur le fonctionnement diurne. Des études ont montré que l'insomnie comorbide à d'autres troubles médicaux ou pathologies psychiatriques avait tendance à augmenter les difficultés cognitives déjà présentes chez les sujets insomniaques (Lichstein et al., 2001). Ce phénomène pourrait donc s'observer chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans la partie suivante, nous allons nous intéresser au rôle du sommeil dans la cognition et la consolidation mnésique, dans un premier temps chez le sujet sain et ensuite dans le cancer du sein.

## 9. Le rôle du sommeil dans la cognition

### 9.1 Lien entre la qualité de sommeil subjective et le fonctionnement cognitif

De nombreuses études ont évalué la relation entre qualité de sommeil et performances cognitives chez le sujet sain. Dans l'étude de Nebes et collaborateurs, les participants ayant une bonne qualité de sommeil (selon le PSQI) avaient de meilleures performances cognitives aux tests évaluant la mémoire de travail, la flexibilité, et la résolution de problèmes, que les participants rapportant une moins bonne qualité de sommeil (Nebes et al., 2009). De la même manière, Tinajero et collaborateurs ont observé que plus le sommeil était perçu comme récupérateur, meilleures étaient les capacités exécutives (Tinajero et al., 2018). Des études ont révélé que des sujets souffrant d'insomnie avaient des performances en mémoire déclarative, mémoire de travail, fonctions exécutives, inférieures à celles de personnes sans insomnie (Cross et al., 2019; Ling et al., 2016). Dans leur méta-analyse, Fortier-Brochu et al. (2012) ont rapporté que les personnes souffrant d'insomnie avaient des troubles modérés de mémoire épisodique, mémoire de travail, résolution de problèmes. Deux méta-analyses plus récentes ont révélé une diminution du temps de réaction, des capacités de mémoire de travail, de mémoire épisodique, de résolution de problème, des fonctions perceptives, et d'attention complexe, chez des sujets atteints d'insomnie (Ballesio et al., 2019; Wardle-Pinkston et al., 2019). Ces méta-analyses ont également observé que l'insomnie n'avait pas d'effet sur les capacités exécutives d'inhibition, de flexibilité, d'attention non complexe.

## 9.2 Lien entre la qualité de sommeil objective et le fonctionnement cognitif

De façon générale, le sommeil permet d'améliorer les performances cognitives. Des études ont montré que les performances à une tâche de mémoire de travail ou de mémoire épisodique étaient meilleures aux sessions suivantes lorsque l'apprentissage ou le premier entraînement était suivi d'une nuit de sommeil, plutôt que d'une journée de veille (Gais et al., 2006; Zinke et al., 2018).

Pour aller plus loin dans la compréhension du rôle du sommeil, des études ont évalué la relation entre les paramètres de sommeil (ex : temps total de sommeil et nombre d'éveils) et la cognition. Il a été mis en évidence qu'un temps total de sommeil inférieur ou supérieur à 7-8 heures de sommeil (Wild et al., 2018) était associé à de moins bonnes performances de mémoire de travail, de fluence verbale et de raisonnement. L'augmentation du nombre d'éveils nocturnes était également associée à de moins bonnes performances d'inhibition, de mémoire épisodique, et de fluence verbale (Lo et al., 2016, pour méta-analyse; Wilckens et al., 2014; Wild et al., 2018). Enfin, un sommeil fragmenté a un impact négatif sur les fonctions exécutives, et semble associé à une augmentation du déclin cognitif chez les sujets âgés (André et al., 2019; Lim et al., 2013).

D'autres études se sont intéressées à l'influence de l'architecture du sommeil sur la cognition de sujets sains, et notamment à l'association entre le temps passé en sommeil lent profond ou paradoxal et les capacités cognitives. Les études ont ainsi montré que plus les sujets passent de temps en sommeil lent profond, meilleures sont leurs capacités de mémoire de travail, mémoire épisodique, vitesse de traitement, et fonctions exécutives (Anderson & Horne, 2003; della Monica et al., 2018; Ferrarelli et al., 2019; Groch et al., 2015). Une augmentation du temps passé en sommeil paradoxal est également associée à de meilleures capacités cognitives générales, de fonctions exécutives et de mémoire épisodique (della Monica et al., 2018; Groch et al., 2015; Lafortune et al., 2014; Song et al., 2015).

Concernant la microstructure du sommeil, une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil est associée à de meilleures performances exécutives, d'attention, d'apprentissage, et de mémoire procédurale (Guadagni et al., 2020; Lafortune et al., 2014; Nielsen et al., 2015). Une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence delta (caractéristique des ondes lentes) est associée à de meilleures performances de mémoire de travail et raisonnement (Wilckens et al., 2016). Une étude a également montré une augmentation de la puissance dans les bandes *alpha*, *theta*, et *sigma* chez un groupe de femmes ayant par la suite développé une démence ou un déclin cognitif en comparaison de femmes n'ayant pas de déclin cognitif (Djonlagic et al., 2019). Les auteurs ont ainsi postulé que

l'analyse électrophysiologique du sommeil pourrait être utilisée comme biomarqueur du déclin cognitif.

En somme, les nombreuses études publiées ont mis en évidence qu'un sommeil de mauvaise qualité pouvait avoir des répercussions sur le fonctionnement cognitif des adultes sains et notamment sur la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la mémoire épisodique. Un nombre encore plus conséquent d'études a évalué le rôle du sommeil dans les processus de consolidation mnésique et la plasticité synaptique.

### 9.3 Consolidation mnésique au cours du sommeil : de nombreuses hypothèses

La consolidation mnésique fait référence au processus durant lequel une trace mnésique labile est transformée en une trace mnésique stable, stockée en mémoire à long terme. Ce processus a été proposé par Müller et Pilzecker en 1900. Selon les auteurs, suite à l'apprentissage de nouvelles informations, des processus physiologiques étaient mis en place visant à renforcer leur intégration en mémoire. Durant leur étude, si le sujet se consacrait à une autre tâche cognitive au cours des 10 minutes suivant l'apprentissage, les performances diminuaient (Lechner et al., 1999). Ainsi selon Müller et Pilzecker, les informations apprises restent vulnérables aux interférences durant une période de temps après apprentissage.

Cette consolidation mnésique serait également présente au cours du sommeil et deux principaux modèles ont été proposés pour expliquer son fonctionnement : le dialogue hippocampo-néocortical et l'homéostasie synaptique.

### 9.3.1 Les modèles de la consolidation mnésique au cours du sommeil

Selon le modèle du **dialogue hippocampo-néocortical** de Buzsáki (1989), durant le sommeil et plus précisément au cours du sommeil lent profond, les traces mnésiques labiles formées lors de l'encodage seraient réactivées au niveau de l'hippocampe et progressivement redistribuées dans le néocortex, où elles seront intégrées à un réseau d'informations et stockées en mémoire à long terme (Buzsáki, 1989). Ce dialogue hippocampo-néocortical serait induit par les phases de dépolarisation des ondes lentes qui entraineraient la réactivation des traces mnésiques labiles stockées dans l'hippocampe, grâce à la synchronisation des *sharp-wave ripples* hippocampiques (ondes à front raide) et des fuseaux de sommeil impliqués dans les changements de plasticité cérébrale (voir Figure 13).

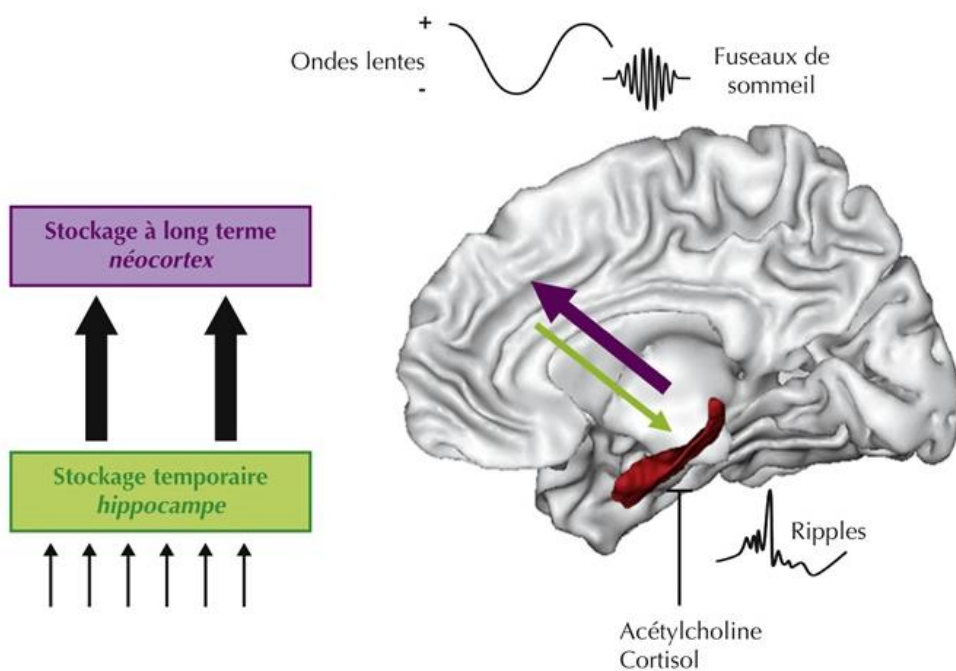


Figure 13. Modélisation du dialogue hippocampo-néocortical, figure issue de Bertran et al. (2013).

Flèche violette : transfert des traces mnésiques de l'hippocampe vers le néocortex au cours du sommeil. Flèche verte : formation de la trace mnésique au sein du néocortex et de l'hippocampe lors de l'apprentissage

Selon le **modèle de l'homéostasie synaptique**, au cours du sommeil lent profond, et notamment grâce à l'activité des ondes lentes, il y aurait un processus de réduction de la connectivité synaptique qui augmenterait le ratio signal/bruit de l'ensemble des connexions synaptiques et permettrait ainsi de renforcer le signal des synapses fortement potentialisées au cours de la période de veille (Tononi & Cirelli, 2003). L'activité des ondes lentes augmente proportionnellement à la durée de l'éveil antérieur et diminue progressivement pendant le sommeil. Selon l'hypothèse de l'homéostasie du sommeil (Borbély, 2001), l'activité des ondes lentes est liée à la quantité de potentialisation synaptique qui s'est produite lors de l'éveil précédent. Durant l'éveil, l'apprentissage d'informations induit un processus de

potentialisation c'est-à-dire une augmentation de la réponse synaptique. Ce phénomène de potentialisation va être élevé, par exemple dans le cas du rappel répété d'une liste de mots à retenir. Au cours du sommeil, la diminution de la connectivité synaptique va ainsi rendre les synapses faiblement potentialisées « silencieuses » c'est-à-dire sans effet, alors que les synapses fortement potentialisées vont voir leur poids synaptique (leur force de connexion) diminuer jusqu'à atteindre un coût énergétique acceptable (voir Figure 14). Ce phénomène de recalibrage diminue le coût énergétique associé à l'apprentissage de nouvelles informations et permet, au fur et à mesure des cycles veilles (potentialisation)/sommeil (dépotentialisation), un renforcement des connexions synaptiques des traces mnésiques d'intérêt. En outre, plus la quantité de potentialisation synaptique pendant l'éveil est élevée, plus l'activité des ondes lentes pendant le sommeil sera élevée pour renforcer ces nouvelles traces mnésiques.

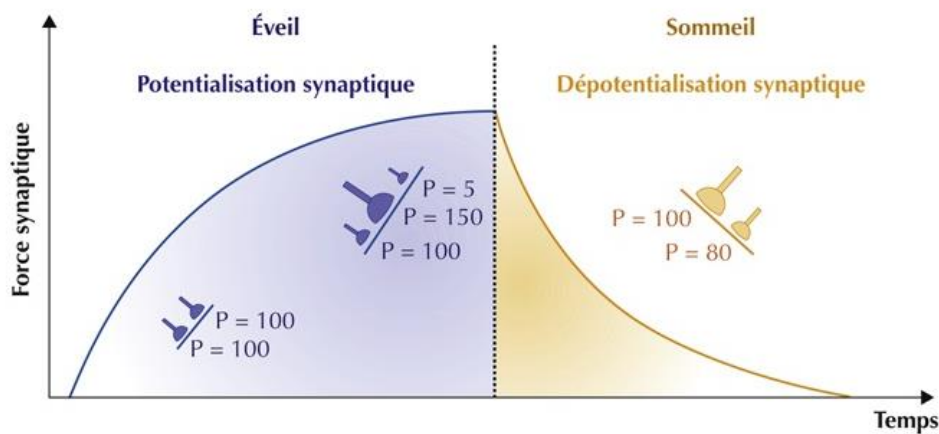


Figure 14. Modélisation de l'homéostasie synaptique, figure issue de Bertran et al. (2013).

*P* : poids synaptique

Au fil des années, les travaux réalisés ont apporté des arguments en faveur de ces deux modèles. Toutefois, une autre hypothèse avance que ces deux processus pourraient être réalisés simultanément mais dans des régions cérébrales différentes (Mascetti et al., 2013). Mascetti *et al.* (2013) ont observé à l'aide de l'IRM fonctionnelle d'activation, une augmentation de l'activation dans les régions du cortex préfrontal médian et du gyrus parahippocampique (déjà activés lors du premier rappel) suite à la nuit de sommeil proportionnellement à l'augmentation de la puissance des ondes lentes au cours de la première partie de nuit. Ces résultats sont en faveur de la théorie de l'homéostasie synaptique, c'est-à-dire que l'augmentation de la puissance des ondes lentes favorise le renforcement des connexions synaptiques activées au cours de la journée. En parallèle des régions des aires occipitale et pariétale étaient activées lors du rappel après la nuit de sommeil alors qu'elles n'étaient pas activées lors du premier rappel avant sommeil. Cette deuxième observation est plutôt en accord avec l'hypothèse du

dialogue hippocampo-néocortical selon laquelle les informations encodées dans l'hippocampe sont distribuées au sein du néocortex, activant ainsi de nouvelles régions au moment du rappel. Les deux hypothèses de la littérature ne sont donc pas nécessairement indépendantes.

### 9.3.2 *Consolidation mnésique et stades de sommeil*

De nombreuses études ont été menées afin de mieux comprendre le rôle de la structure du sommeil dans la consolidation mnésique, dont les résultats ne seront pas présentés ici car déjà développés dans de multiples revues (Chambers, 2017; Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013; Rauchs et al., 2005; T Roth et al., 2001). Toutefois, nous allons présenter les deux hypothèses qui ont émergé de ces recherches, quant à l'implication du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal.

La « *dual process hypothesis* » postule que le sommeil lent profond est impliqué dans la consolidation de la mémoire déclarative, sous-tendue par l'hippocampe, et le sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire procédurale, indépendante de l'hippocampe (Plihal and Born 1997; C. Smith 2001, pour revue).

Au contraire, l'hypothèse séquentielle proposée par Giuditta et al., (1995) suppose que la consolidation mnésique serait favorisée par la succession du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Ainsi durant le sommeil lent profond, il y aurait une sélection des traces mnésiques à garder en mémoire *via* un renforcement de la connectivité synaptique, puis au cours du sommeil paradoxal, ces traces mnésiques seraient insérées au réseau néocortical en mémoire à long terme (Sara 2017, pour revue).

Des études soutiennent ces deux hypothèses (Casey et al., 2016; Llewellyn & Hobson, 2015). Récemment, Scullin et Gao (2018) ont rappelé que les stades de sommeil lent profond et REM sont impliqués dans la consolidation mnésique et que chacun peut être modifié différemment. Par exemple, une diminution du sommeil lent profond pourrait être compensée par une augmentation du sommeil paradoxal. Selon les auteurs il serait donc intéressant d'étudier les dynamiques compensatoires de ces deux stades, afin de mieux comprendre leur rôle dans la consolidation mnésique (Scullin & Gao, 2018).

### 9.3.3 *Consolidation mnésique et microstructure du sommeil*

Comme nous l'avons vu avec le modèle du dialogue hippocampo-néocortical, les fuseaux de sommeil et les ondes lentes sont impliqués dans la consolidation mnésique. Des études ont d'ailleurs montré un rôle important du couplage temporel entre la dépolarisation des ondes lentes et les fuseaux de sommeil dans la consolidation mnésique. En effet, un couplage adéquat, c'est-à-dire une décharge de fuseaux de sommeil à la fin de la phase ascendante de dépolarisation des ondes lentes, permettrait



d'augmenter la plasticité synaptique et ainsi favoriser la consolidation mnésique à long terme (Bergmann & Born, 2018, pour revue). Certaines études ont ainsi montré qu'une décharge de fuseaux de sommeil précoce lors de la phase de dépolarisation était associée à une diminution des performances mnésiques (Demanele et al., 2017; Helfrich et al., 2018).

#### 9.4 Le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire prospective, encore peu de connaissances

Les études évaluant le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique font communément référence à ce qu'on appelle la mémoire épisodique rétrospective, c'est-à-dire le rappel volontaire d'informations précédemment apprises, comme une liste de mots. Cependant la consolidation mnésique concerne aussi les informations à rappeler ultérieurement.

La première étude à avoir évalué l'influence du sommeil sur la consolidation de la mémoire prospective date de 2010. Dans cette étude de Scullin et McDaniel (2010), les sujets devaient réaliser une tâche de type *event-based* (appuyer sur une touche lorsque le mot indice est aperçu pendant la tâche en cours) après un délai de 20 min, 12h de sommeil, ou 12h de veille suite à l'apprentissage. Les résultats ont montré que les performances de mémoire prospective après le délai de veille étaient inférieures aux performances après le délai de 20 min. Au contraire aucune différence n'était observée entre les performances après sommeil et après 20min de délai, alors que les performances après le délai de sommeil étaient supérieures à celles après la journée de veille. De plus, le temps de réaction à la tâche en cours était équivalent entre les sujets qui réalisaient la tâche de mémoire prospective après la nuit de sommeil et les sujets de la condition contrôle, qui n'avaient pas de tâche de mémoire prospective à réaliser. Ainsi, les auteurs ont proposé que le sommeil permettrait de renforcer le lien entre l'indice et l'action à réaliser et donc le rappel spontané de l'intention (Scullin & McDaniel, 2010).

Une méta-analyse a récemment analysé les résultats d'études évaluant le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire prospective (Leong et al., 2019a). La majorité des études ont utilisé des tâches de type *event-based*, et peu ont comparé les composantes prospective et rétrospective. Cette hétérogénéité dans la méthodologie se ressent dans les résultats obtenus à cette méta-analyse. Leong *et al.* (2019a) ont donc proposé de calculer la taille d'effet en fonction de quatre critères (voir Tableau 4) qui sont : l'âge, le type d'intention, le type d'étude, le type d'évaluation.

Tableau 4. Récapitulatif des tailles d'effets (faible &gt;0.20, moyen &gt;0.50, fort &gt;0.80) du sommeil sur la mémoire prospective, issu de la méta-analyse de Leong et al. (2019)

Effet du sommeil sur la mémoire prospective	Catégories (nombres d'études)	Taille d'effet d de Cohen et IC95
Age	Jeunes [15-30 ans] (13)	0.61 [0.35-0.87]
	Âgés [40-93 ans] (7)	0.18 [0.01-0.36]
Type d'intention	<i>Event-Based</i> (19)	0.39 [0.22-1.00]
	<i>Time-Based</i> (4)	0.61 [0.21-0.57]
Type d'étude	Expérimentale (13)	0.61 [0.35-0.87]
	Sans modification du sommeil (11)	0.23 [0.08-0.39]
Type d'étude expérimentale	Avec privation de sommeil (4)	0.65 [0.27-1.03]
	Sans privation de sommeil (9)	0.59 [0.23-0.95]
Type d'évaluation de la mémoire prospective	Objective (21)	0.44 [0.26-0.62]
	Subjective (3)	0.32 [-0.10-0.75]
Type d'évaluation du sommeil	Objective (20)	0.47 [0.29-0.66]
	Subjective (4)	0.16 [-0.05-0.36]

Ainsi, l'effet bénéfique du sommeil sur la mémoire prospective est plus important chez les sujets jeunes plutôt que les sujets âgés, sûrement en lien avec une diminution de la qualité de sommeil chez ces derniers. Les analyses montrent un effet du sommeil faible sur le rappel des intentions *event-based* mais élevé sur le rappel des intentions *time-based* (voir Tableau 4). Bien que ce résultat soit à interpréter avec précaution en raison du faible nombre d'études ayant évalué le rappel des intentions *time-based*, il pourrait s'expliquer par une quantité de processus cognitifs nécessaires plus importants. En effet contrairement aux intentions *event-based* où l'indice est disponible dans l'environnement et déclenche généralement le rappel spontané de l'intention, le rappel d'une intention *time-based* est auto-initié par l'individu, et requiert des capacités d'estimation du temps et d'attention pour surveiller l'heure. Dans les études où le sommeil des participants n'était pas modifié mais comparé entre des sujets avec et sans troubles de sommeil, ou bien corrélé aux performances de mémoire prospective, l'effet bénéfique du sommeil était moins important que dans les études expérimentales. Ces dernières étaient réalisées chez des sujets jeunes (de moins de 30 ans) alors que les premières étaient plutôt réalisées chez des sujets âgés, ce qui pourrait expliquer cette différence d'effet. Néanmoins, les auteurs ont différencié les études ayant évalué la cognition après une privation de sommeil et sans privation de sommeil, et ont montré une taille d'effet similaire entre les deux méthodes, signifiant que

cette augmentation de l'effet bénéfique du sommeil ne serait pas due à une modification expérimentale du sommeil. La majorité des études ont évalué le sommeil et la cognition de façon objective, et observent une corrélation significative d'effet moyen. À l'inverse, le lien entre les évaluations subjectives du sommeil et de la cognition n'était pas significatif, potentiellement expliqué par un faible nombre d'études analysées.

En conclusion, une perturbation du sommeil entraînerait un déficit de mémoire prospective (Esposito et al., 2015; Grundgeiger et al., 2013), les sujets avec des troubles du sommeil ayant de moins bonnes performances en mémoire prospective que les sujets sans troubles de sommeil (Bezdicsek et al., 2018; Fabbri et al., 2015), et les performances de mémoire prospective étant meilleures après une nuit de sommeil qu'une journée de veille (Barner et al., 2017; Scullin & McDaniel, 2010).

Cependant, le moment où le sujet apprend que l'intention devra être récupérée après une nuit de sommeil est déterminant. Barner et al. (2017) ont montré que les sujets avaient de meilleures performances de rappel lorsqu'ils savaient, au moment de l'apprentissage ou à la fin de celui-ci, que l'intention devrait être récupérée après la nuit de sommeil, en comparaison du groupe qui apprenait après le rappel des intentions (avant la nuit) qu'un second rappel serait réalisé après leur nuit de sommeil.

#### 9.4.1 *Quel processus de récupération de l'intention est favorisé par le sommeil ?*

Une hypothèse émise par Leong et collaborateurs (2019a), est que le sommeil faciliterait la récupération spontanée de l'intention. En effet la méta-analyse montrait un effet du sommeil plus important sur la consolidation de la mémoire prospective dans le cas de tâches favorisant le rappel spontané des intentions *event-based* (indice focal, indice et action liés sémantiquement :  $d = 0.94$ ,  $CI_{95} = 0.44-1.44$ ), que dans le cas où le rappel spontané était moins probable ( $d = 0.45$ ,  $CI_{95} = -0.02-0.93$ ). De même, les études qui utilisaient des tâches favorisant les processus de surveillance attentionnelle ne montraient pas de bénéfice du sommeil ( $d = -0.11$ ,  $CI_{95} = -0.40-0.17$ ) ce qui semble en contradiction avec un bénéfice du sommeil plus important pour les intentions *time-based* plutôt que *event-based* (voir Tableau 4). Selon les auteurs, le sommeil pourrait agir différemment selon les composantes de surveillance, c'est-à-dire ne pas avoir d'effet sur la vérification de l'heure comme nous allons le voir, mais plutôt un effet sur les processus de réactivation de l'intention, permettant de la maintenir activée pendant la surveillance.

Dans leur étude, Diekelmann et collaborateurs (2013a) ont utilisé une tâche de mémoire prospective avec des intentions de type *event-based* liées et non liées et une tâche en cours avec ou sans attention

divisée. Plus précisément, des couples de mots associés (Génie – Lampe) ou non (Saison – Maître) étaient appris puis rappelés lors d'une tâche de décision lexicale avec ou sans attention divisée (tâche d'attention auditive en parallèle). Lorsque les sujets détectaient le mot indice, ils devaient appuyer sur la touche espace, puis une fenêtre s'ouvrait où ils devaient noter le mot associé, permettant ainsi de distinguer les performances de rappel des composantes prospective et rétrospective. L'apprentissage des intentions était réalisé le soir, après quoi le groupe « veille » restait éveillé toute la nuit et le groupe « sommeil » dormait. Les groupes étaient testés deux jours plus tard. Dans le groupe « sommeil », la composante prospective était aussi bien rappelée lors de la condition standard que lors de la condition en attention divisée. À l'inverse, dans le groupe « veille », la composante prospective était moins bien rappelée lors de la condition en attention divisée. Concernant la composante rétrospective, les sujets du groupe « sommeil » rappelaient plus de mots associés à la composante prospective que le groupe « veille », indépendamment de la condition d'attention et du type d'association (*event-based* liées ou non liées). D'après les auteurs, une période de sommeil après encodage renforcerait l'association entre les composantes prospective et rétrospective (indépendamment de la force de l'association) et donc le processus de récupération spontanée (Diekelmann et al., 2013a).

Récemment, une étude a révélé que les intentions *event-based* liées étaient mieux rappelées par des sujets ayant dormi que des sujets n'ayant pas dormi, alors qu'aucune différence de groupe n'était observée pour les intentions non liées (Leong et al., 2019b), suggérant également que le sommeil favorise la récupération spontanée.

Concernant les intentions de type *time-based*, des études ont montré que les sujets n'ayant pas dormi avaient des performances inférieures aux sujets ayant dormi, alors qu'aucune différence de groupe n'était observée quant à la fréquence de vérification de l'heure (Esposito et al., 2015; Occhionero et al., 2017). Esposito et collaborateurs (2015) ont proposé que la privation de sommeil affecte le processus de consolidation de l'association entre l'heure et l'action à réaliser. Selon Occhionero et collaborateurs (2017), la surveillance de l'heure serait un processus plutôt automatique n'interférant pas avec les ressources attentionnelles nécessaires à la tâche en cours, alors que le rappel de l'intention serait quant à lui dépendant de l'association entre l'heure et l'action. Cette association serait donc affectée par la privation de sommeil. Ainsi même les études qui ont utilisé des tâches requérant les processus de surveillance attentionnelle suggèrent un rôle du sommeil dans la consolidation du lien entre les composantes.

#### 9.4.2 *Quelles caractéristiques du sommeil sont à l'origine de la consolidation ?*

Certaines études se sont intéressées à l'implication des différents paramètres de sommeil dans la consolidation de la mémoire prospective. Ainsi, Fine et collaborateurs (2018) ont évalué l'association entre le temps total de sommeil, le nombre d'éveils, la durée des éveils, le temps d'éveil après endormissement, mesurés à l'aide d'un actimètre, et les performances à une tâche de mémoire prospective *event-based*, chez des sujets âgés sains. Seule la durée des éveils était associée aux performances de mémoire prospective, avec des éveils plus longs associés à de moins bonnes performances. Les auteurs ont également rapporté que l'effet de l'âge sur les performances en mémoire prospective était médié par les troubles du sommeil (Fine et al., 2018).

Cet effet médiateur du sommeil sur la relation âge et mémoire prospective a également été montré par Scullin *et al.* (2019). Le sommeil était évalué à l'aide de la polysomnographie. Les auteurs ont évalué l'association entre les ondes lentes, la densité des *spindles*, le temps passé en REM et les performances à la tâche de mémoire prospective *event-based*. L'activité des ondes lentes en frontal ainsi que le temps en REM étaient significativement associés aux performances de mémoire prospective. Cependant, lorsque le facteur âge était contrôlé, seule la corrélation avec le temps en sommeil paradoxal restait significative.

Deux autres études ont montré l'influence du sommeil lent profond dans la consolidation de la mémoire prospective à l'aide de différentes approches.

Dans l'étude de Diekelmann *et al.* (2013b), après l'apprentissage de la tâche de mémoire prospective, les sujets devaient soit dormir toute la nuit, soit rester éveillés, soit dormir 3h durant la première moitié de nuit (riche en sommeil lent profond), soit dormir 3h durant la deuxième partie de nuit (riche en sommeil paradoxal), puis les quatre groupes étaient testés deux jours plus tard. Tous les sujets de la condition riche en sommeil lent profond ont exécuté l'intention, alors que seulement 55% des sujets ont réalisé l'intention dans la condition riche en sommeil paradoxal. Les auteurs suggèrent que cette consolidation au cours du sommeil lent profond serait due à la réactivation de l'intention au sein du réseau hippocampo-néocortical (Diekelmann et al., 2013b).

Dans l'étude de Leong, Koh, *et al.* (2019) mentionnée précédemment, les performances de rappel d'intentions *event-based* liés et non liés étaient évaluées après un délai de veille ou de sommeil, enregistré à l'aide de la polysomnographie. Les auteurs ont mesuré la corrélation entre le temps total de sommeil, le temps passé dans chaque stade et les performances de mémoire prospective. Les sujets ayant passé plus de temps en sommeil lent profond rappelaient mieux les intentions *event-based* liées.

D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître l'implication de ces paramètres et comment ils pourraient interagir pour faciliter la consolidation de la mémoire prospective. L'étude du rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire prospective n'en est qu'à son commencement.

## 10. Quels liens entre sommeil et cognition dans le cancer du sein ?

Cette partie a fait l'objet d'une revue systématique (soumise, Revue systématique des études ayant évalué l'association entre sommeil et cognition chez des patients atteints de cancer non-cérébral), retraçant l'ensemble des études ayant évalué le sommeil en association avec la cognition chez des patients atteints de cancer non-cérébral. Aucune étude n'a évalué le sommeil à l'aide de mesures objectives et seulement cinq études sur les 30 recensées avaient pour objectif affiché d'évaluer spécifiquement l'association entre sommeil et cognition.

### 10.1 Association entre la plainte de sommeil et la plainte cognitive

La majorité des études ont mesuré le degré d'association entre la plainte de sommeil et la plainte cognitive des patients. Les plaintes de sommeil étaient évaluées à l'aide de questionnaires validés tels que le PSQI et le *General Sleep Disturbances Scale* (GSDS, qui évalue la nature et l'incidence des troubles du sommeil, K. A. Lee, 1992), ou de questions non validées du type « Avez-vous des troubles de sommeil en ce moment » ou correspondant à un item issu de questionnaires évaluant la qualité de vie dans le cancer tel que l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30, Aaronson et al., 1993). De même, la cognition était évaluée à l'aide de questionnaires validés comme le FACT-Cog et l'*Attentional Function Index* (AFI, qui évalue les difficultés à réaliser des tâches attentionnelles, Cimprich, 1992) ou d'items issus de questionnaires comme l'EORTC-QLQ-C30.

Ces études ont révélé qu'une augmentation de la plainte de sommeil était associée à une augmentation de la plainte cognitive chez les patients atteints de cancer non-cérébral, notamment chez les patientes traitées pour un cancer du sein (Carroll et al., 2019; Crouch & Von Ah, 2018; Henneghan et al., 2018; Liou et al., 2019)

Sur les 24 études, seules deux n'ont pas montré d'association significative entre une diminution de la qualité de sommeil et une augmentation des difficultés cognitives perçues (Kim & Abraham, 2020;

Naung & Panza, 2020). Dans l'étude de Kim & Abraham (2020), différents types de cancer étaient comparés à des sujets sains et le sommeil était évalué au même titre que le stress et la fatigue. Les auteurs ont conclu que le sommeil n'était pas un prédicteur indépendant de la plainte cognitive, mais faisait plutôt partie d'un ensemble de facteurs à l'origine des troubles cognitifs dans le cancer non-cérébral. Dans l'étude de Naung et Panza (2020), les patientes atteintes d'un cancer du sein étaient évaluées avant chimiothérapie à l'aide des items du questionnaire EORTC QLQ-C30, limitant ainsi l'évaluation de l'ensemble des symptômes ressentis et sous-estimant potentiellement les plaintes des patientes.

Deux études n'ont pas réalisé de corrélation entre les plaintes évaluées mais ont comparé des patientes avec et sans plaintes de sommeil. Caplette-Gingras et al., (2013) ont évalué l'effet de l'insomnie sur la cognition de patientes traitées pour un cancer du sein. Pour cela, le groupe de patientes était divisé en fonction du niveau d'insomnie évalué à partir de l'ISI (Bastien et al., 2001) et de l'agenda du sommeil. Les patientes du groupe insomnie rapportaient des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes supérieurs à 30 min et/ou des difficultés de sommeil. Cette étude a montré que les patientes insomniaques avaient une plainte supérieure de leur état cognitif et émotionnel (ex : fatigue, tension, concentration) d'après le questionnaire *Actual State Scale* (Vignola et al., 2000). Van Onselen *et al.* (2012) ont évalué l'évolution de la plainte de sommeil, à l'aide du GSDS, avant chirurgie puis au cours des 6 mois suivants. Les auteurs ont distingué trois profils de patientes : avec une plainte de sommeil élevée dès la première évaluation qui restait élevée au cours des 6 mois, avec une faible plainte tout au long des évaluations, et avec une plainte de sommeil élevée avant chirurgie qui tendait à diminuer au cours des mois suivants. Les patientes du groupe rapportant peu de difficultés de sommeil avaient moins de plainte concernant leur niveau attentionnel (mesuré à l'aide de l'AFI) que les deux autres groupes de patientes.

Bien qu'à ce jour aucun lien de causalité n'ait été démontré entre la plainte de sommeil et la plainte cognitive des patients, celles-ci sont fortement associées dans le cancer non-cérébral.

## 10.2 Association entre la plainte de sommeil et les performances cognitives

Les résultats ne sont pas aussi consensuels lorsque le fonctionnement cognitif était évalué à l'aide de tests neuropsychologiques. En effet, environ la moitié des études ont trouvé une association significative entre plainte de sommeil et troubles cognitifs. Quatre des sept études ayant évalué les performances cognitives à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques ont trouvé une association significative entre une augmentation de la plainte de sommeil et une diminution des

capacités cognitives (Carroll et al., 2019; Hartman et al., 2015; Jung & Visovatti, 2017; Xu et al., 2018). Carroll et al., (2019) ont montré que l'augmentation de la plainte de sommeil était significativement associée à une diminution des performances en mémoire épisodique, mais seulement chez les patientes porteuses du gène APOE4. Ce gène est connu pour son implication dans le déclin cognitif dans le cancer du sein mais également chez le sujet sain (Ahles et al., 2003; Mandelblatt et al., 2018). D'autres études ont observé une association de la plainte de sommeil avec les performances de mémoire de travail et d'attention (Jung & Visovatti, 2017), de fluence verbale (Hartman et al., 2015), et des fonctions cognitives globales (Xu et al., 2018, les scores aux différents domaines cognitifs évalués étaient regroupés en un score composite). Caplette-Gingras *et al.* (2013) ont révélé que les patientes avec insomnie avaient des performances en mémoire épisodique et fonctions exécutives inférieures aux patientes sans insomnie.

Les études ayant utilisé des outils de dépistage des troubles cognitifs, tels que la MOCA et le MMSE, n'ont pas montré d'association significative avec la plainte de sommeil. Ces résultats pourraient s'expliquer par un manque de spécificité et de sensibilité de ces tests, limitant l'évaluation des troubles cognitifs subtils rapportés par les patientes.

Le manque d'association, observé dans certaines études, pourrait également s'expliquer par le phénomène de divergence entre évaluations subjective et objective abordé précédemment (voir partie Des difficultés cognitives partiellement objectivées). Une des hypothèses est que la plainte cognitive étant fortement associée aux troubles psychologiques, elle serait le reflet de troubles psychologiques plutôt que d'un réel déficit des performances cognitives. Cette hypothèse est corroborée par les études qui ont montré un effet médiateur de la dépression et de la fatigue, sur l'association sommeil et cognition (Ferreira et al., 2008; Henneghan et al., 2018; Xu et al., 2018).

Bien que ces études révèlent une association entre plainte de sommeil et difficultés cognitives chez les patients atteints de cancer non-cérébral, le manque de groupe contrôle et/ou d'études longitudinales, ne permet pas de connaître l'influence spécifique du cancer et des traitements sur l'apparition et l'aggravation de la plainte de sommeil et des troubles cognitifs. De plus, il serait préférable de réaliser des analyses de médiations afin de mieux comprendre les liens entre les troubles du sommeil et les difficultés cognitives des patients. En outre, aucune de ces études n'a évalué le sommeil de façon objective. Or, au vu des connaissances chez le sujet sain quant à l'influence d'une modification de la structure du sommeil sur la cognition, et des modifications de sommeil observées dans le cancer non-cérébral, il semble primordial pour les prochaines études d'évaluer l'association entre la structure du sommeil et la cognition chez les patientes traitées pour un cancer du sein.



C'est donc l'un des objectifs du protocole PROSOM-K (Duivon et al., 2018a) et plus spécifiquement de l'étude 4, évaluer l'influence du sommeil sur la cognition et plus spécifiquement la mémoire prospective à l'aide d'évaluations objectives.

**En bref :**

Les troubles du sommeil sont récurrents et bien connus dans le cancer du sein, mais peu d'études ont évalué le sommeil à l'aide de la polysomnographie, le gold-standard de l'évaluation du sommeil. Or le sommeil joue un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif et surtout la consolidation mnésique. À ce jour, aucune étude n'a évalué le sommeil à l'aide de la polysomnographie en association avec une évaluation cognitive chez des patientes souffrant d'un cancer du sein. Cependant, plusieurs études ont montré qu'une augmentation de la plainte de sommeil était corrélée à une augmentation de la plainte cognitive, et certaines études montrent également une association avec une diminution des performances neuropsychologiques. Cependant, des études restent à mener afin de mieux comprendre l'impact du cancer et des traitements sur cette relation.

L'ensemble des études ayant évalué la relation entre les difficultés de sommeil et les troubles cognitifs dans le cancer non-cérébral de l'adulte sont répertoriées sous la forme d'une revue systématique (soumise) présentée ci-dessous.

### 10.3 Revue systématique des études ayant évalué l'association entre sommeil et cognition chez des patients atteints de cancer non-cérébral

# **Are Sleep Complaints Related to Cognitive Functioning in Non-Central Nervous System Cancer? A Systematic Review**

Mylène Duivon<sup>1</sup>, Bénédicte Giffard<sup>1,2</sup>, Béatrice Desgranges<sup>1</sup>, Joy Perrier<sup>1</sup>

(Soumise)

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Cancer & Cognition, Platform, Ligue Contre le Cancer, 14076, Caen, France

Corresponding author: Joy Perrier

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine

Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2 rue des Rochambelles F-14032 Caen Cedex CS 14032, France

Phone: +33(0) 2 31 56 83 83; E-mail: joy.perrier@unicaen.fr

### Abstract

Patients with non-central nervous system (CNS) cancer frequently report side effects of both the cancer and its treatment. Cognitive complaints are recurrent and affect quality of life of patients. In order to improve supportive care of these cognitive difficulties, it is important to understand their determinants. Sleep disturbance is a good candidate to study, as patients with non-CNS cancer frequently report sleep disorders, and sleep plays a key role in cognitive functioning. The objective of the present systematic review was to summarize the results of studies evaluating the relationship between cognition and sleep in non-CNS cancer, and highlight the need for further studies. PubMed [Medline] and Scopus databases were screened from April to November 2020 for studies published in English evaluating the association between cognition and sleep in adults with non-CNS cancer. We report the characteristics and risk of bias for each of the 30 included studies. Greater cognitive complaints in patients with non-CNS cancer were related to poorer self-reported sleep quality in almost all studies (92%). By contrast, only 45% of the studies reported a significant association between poorer neuropsychological performances and sleep complaints. The studies were found to have several limitations, such as the lack of a control group, which would have shed light on the role of cancer and/or its treatment in this association. Our review also identified factors that may influence the relationship between cognition and sleep. Recommendations are given for improving the methodology of future studies and extending the impact of their results.

PROSPERO registration number: CRD42020183311

*Keywords:* non-central nervous system cancer, perceived cognitive functioning, cognitive performance, perceived sleep quality, insomnia

## Rationale

Cancer is a major worldwide public health problem, and its incidence is increasing year by year. Although earlier detection and more effective treatments are reducing the mortality rate (F. Bray et al. 2018; Ferlay et al. 2015), the side effects of both the cancer itself and its treatment continue to affect patients' quality of life, either temporarily or over several years (Gegechkori et al. 2017; Lange and Joly 2017; Schmidt et al. 2018). One of the major side effects reported by patients is cognitive impairment. Patients frequently report difficulty remembering or finding things, or difficulty concentrating (Bolton and Isaacs 2018), and many of them seek help in reducing these cognitive complaints (Lange et al. 2019a). It is therefore essential to identify the determinants of these cognitive impairments in patients with non-central nervous system (CNS) cancer, in order to adapt supportive care (Lange and Joly 2017). Up to now, studies have mostly focused on the effects of treatment, especially chemotherapy, leading to the term chemobrain. These studies have revealed a negative impact of treatment on both subjective and objective cognitive evaluations, with the main cognitive domains impaired being memory, executive functioning, attention, and information processing speed (e.g. Boele et al. 2015; Collins et al. 2013; Lange et al. 2016; Mandelblatt et al. 2018; Wefel et al. 2010). However, recent research has shown that chemotherapy is not the only determinant of cognitive disorders (Bernstein et al. 2017; Ganz 2014; Hermelink 2015). Longitudinal studies have revealed the presence of cognitive impairment prior to any treatment, and years after the completion of treatment, suggesting that other factors play a role in the emergence and/or persistence of cognitive difficulties (e.g. Ahles and Root 2018; Janelins et al. 2014; Mandelblatt et al. 2018). Thus, the term cancer-related cognitive impairment is now preferentially used to characterize cognitive difficulties encountered by patients from the time of diagnosis to years after cancer treatment. One of the factors affecting cognition could well be sleep.

Indeed, sleep is an essential physiological function for maintaining optimum health and diurnal functioning (Grandner 2017). One of the most studied roles of sleep in the general population

is the optimization of cognitive functions and memory consolidation (for reviews, see Rasch and Born 2013; Scullin and Bliwise 2015). Moreover, sleep disturbances are a recurrent complaint in patients with non-CNS cancer (e.g. Otte et al. 2016; for reviews, see Ancoli-Israel 2015; Chen et al. 2018; Perrier et al. 2021; Savard and Morin 2001). It therefore seems important to study sleep as a determinant of the cognitive difficulties reported by patients with non-CNS cancer. Insomnia-related symptoms are the ones most commonly reported by patients (Josée Savard et al. 2011). Insomnia is defined as dissatisfaction with sleep quality caused by difficulty falling asleep and maintaining sleep, early morning awakening, or nonrestorative sleep leading to daytime impairments, at least three times a week and for at least 3 months (Morin et al. 2015). Although patients often complain about sleep, it has not been fully attested by objective evaluations using actigraphy (i.e. advice monitoring movement, thus activity/rest rhythms) or polysomnography (i.e. the gold standard of sleep assessment, comprising an electroencephalogram, electrooculogram, electrocardiogram, electromyogram, plus sensors to measure oxygen saturation, respiratory effort and airflow). A few studies have included an objective evaluation of sleep in non-CNS cancer, but not to assess its association with patients' cognitive functioning. The present systematic review therefore focused on the relationship between patients' sleep complaints and cognitive functioning.

According to the growing number of publications related to this topic, there is an increasing desire to understand the relationship between the sleep difficulties and cognitive impairments reported by patients with non-CNS cancer. Most results indicate a significant association between sleep and cognitive complaints (e.g. Henneghan et al. 2018b; Van Onselen et al. 2013), and half of all studies so far report a significant association between sleep complaints and neuropsychological performances (Caplette-Gingras et al. 2013; Xu et al. 2018). However, results regarding the precise role of the cancer and its treatment in this association are missing. In the present systematic review, we brought together these studies, identifying their limitations in order to help interpret their results, and proposed recommendations for future studies.

## **Objectives**

To summarize the results of studies evaluating the relationship between sleep and cognition in non-CNS cancer, we reviewed cross-sectional and longitudinal published studies evaluating sleep complaints in relation to the subjective and/or objective cognitive performances of adults with non-CNS cancer before, during, and/or after receiving adjuvant treatment.

## **Methods**

### **Protocol and Registration**

This systematic review followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; Liberati et al. 2009) guidelines (see Checklist). The systematic review protocol was registered in PROSPERO (no. CRD42020183311; [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=183311](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=183311)).

### **Eligibility Criteria**

Inclusion criteria were:

- (1) Patients diagnosed with a non-CNS cancer
- (2) Patients over 18 years
- (3) Studies aimed at determining the association between sleep and cognitive functioning
- (4) Studies aimed at evaluating the relationship between multiple factors impaired during cancer and its treatment (including sleep and cognition)
- (5) Studies written in English
- (6) Studies published since 2007
- (7) Cross-sectional and longitudinal studies

(8) Studies using validated self-report questionnaires probing cognitive functioning (e.g. Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Functioning, FACT-Cog), specific items of self-report questionnaires evaluating wellbeing in patients with cancer (e.g. European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30), nonvalidated questions, and neuropsychological tests evaluating cognitive functions known to be impaired in patients with cancer (i.e. episodic memory, working memory, executive functioning, processing speed, attention, and general cognitive functioning)

(9) Studies using validated self-report questionnaires (e.g. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), specific items of self-report questionnaires evaluating wellbeing in patients with cancer (e.g. EORTC QLQ-C30), and nonvalidated questions such as “Do you have sleep problems now?”

Exclusion criteria were

- (1) Studies including adults over 18 years but who had a childhood cancer
- (2) Studies using cognitive behavioral therapy or any other intervention to improve cognition or sleep.

### **Information Sources**

This search was applied to MEDLINE (PubMed) and Scopus in April 2020. A limited update literature search was performed from 1 April 2020 to 30 November 2020.

### **Search and Study Selection**

We used the following search terms: (((sleep OR sleep disturbance OR sleep quality OR insomnia OR circadian rhythm)) AND (cancer OR neoplasm OR breast cancer)) AND (neuropsychol\* OR cogniti\* OR memory OR working memory OR episodic memory OR executive function OR processing speed OR attention).

In PubMed, we used the following filters: MEDLINE, Humans, English, since 01/01/2007. In Scopus, we used the filters English, Article, Published, 2007. Shilling and Jenkins (2007) were the first to evaluate the association between sleep and cognition in patients with non-CNS cancer so we decided to look for studies published since 2007.

Mylène Duivon (MD) conducted the database search, downloaded the results to a spreadsheet, removed duplicates, and screened all the results for initial eligibility based on title and abstract. MD and Joy Perrier (JP) independently assessed the full text of potentially eligible studies. Authors resolved disagreements through discussion and consensus. MD then checked the reference lists of selected studies to find additional eligible studies.

#### **Data Collection Process and Items**

We developed a data extraction sheet including study design (cross-sectional or longitudinal), demographic and clinical characteristics of the groups, inclusion/exclusion criteria, methods, results, limitations and conclusions, plus criteria adapted from the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. MD exported the data to a spreadsheet, and JP independently checked these data.

#### **Risk of Bias in Individual Studies**

To ascertain the validity of the included studies, we adapted the NHLBI Quality Assessment Tool (National Institutes of Health 2014), retaining Questions 1, 5, 11, 13, and 14, and adapting Questions 11 and 14. The type of answer for each question is described in Table 1. According to the response to each question, the quality of each study was independently categorized by MD and JP as good, fair, or poor. Interrater agreement was high (24/30 = 80%). Interrater reliability, measured by the Cohen's kappa, was substantial ( $\kappa = 0.77$ ). MD and JP resolved disagreements through discussion and consensus.



Table 1. Questions Adapted from the NHLBI Quality Assessment Tool to Evaluate the Risk of Bias in Individual Studies

Question	Use (Yes/No) and adaptation	Response type
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	Yes	Objective precise and clear = yes
2. Was the study population clearly specified and defined?	Yes	Age, education, type of cancer and treatment, time since treatment or diagnosis defined = yes
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	Yes	Defined and $\geq 50\%$ = yes
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	Yes	Inclusion and exclusion criteria and time and place of recruitment defined = yes
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	Yes	Justification defined = yes
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	No	NA
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	No	NA

8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	No	NA
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	No	NA
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	No	NA
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes. Used to evaluate cognition and sleep measures independently.	Questionnaires and tests defined and valid (score of one specific item of a questionnaire is nonvalid) = yes
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	No	NA
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	Yes	Defined in longitudinal study and $\leq 20\%$ = yes
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	Yes. "Were key potential [...] impact on the relationship between cognition and sleep?" Used twice for demographic and cancer characteristics.	Age and education included in the analysis = yes Type and time since treatment included in the analysis = yes

### **Risk of Bias Across Studies**

We reported the percentage of studies with significant  $p$  values and checked each study for missing outcomes.

## **Results**

### **Study Selection**

The literature search yielded 2787 studies. After duplicates had been removed, 2192 were screened for eligibility based on their abstract and title, and 2142 were excluded. The full text of the remaining studies was examined in greater detail, and 28 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Three studies were added: one study identified by checking the references of eligible selected studies, and two studies identified before the beginning of the literature search for this systematic review. Five studies were added, following the update literature search (see flow diagram, Fig. 1).

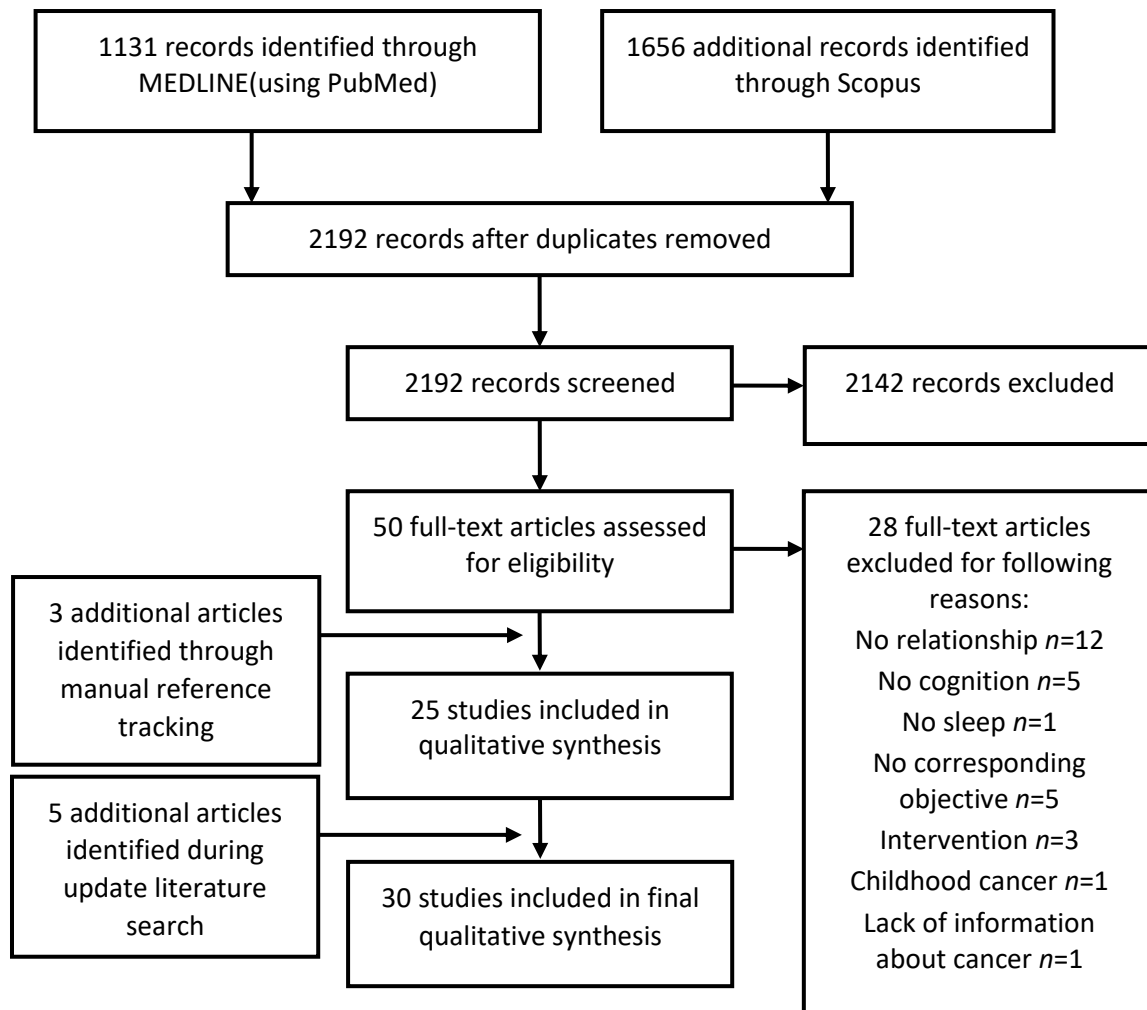


Figure 1. PRISMA flow diagram for study selection.

### Study Characteristics

Only five of the 30 studies had the main objective of assessing the specific relationship between sleep and cognition (Caplette-Gingras et al. 2013; Carroll et al. 2019; Crouch and Von Ah 2018; Henneghan et al. 2018a; Liou et al. 2019). The remaining 25 studies sought to identify the factors influencing sleep or cognition. In these studies, sleep and cognition scores were just some of the complaints (e.g., depression, anxiety, fatigue, and pain) included in statistical analyses. Of note, among these 25 studies, analyses of the same group of patients were sometimes reported in more than one paper (see Tables 2 and 3). Only five studies compared patients with a control group of patients and/or healthy participants on reported cognitive and/or sleep disturbances (Boele et al. 2015; Jung and Visovatti 2017; Kim and Abraham 2020; Myers et al. 2010; Shilling and Jenkins 2007) (see Tables 2 and 3).

The studies we included mostly evaluated adult patients with a single type of non-CNS cancer: mostly breast cancer (19 studies), but also lung (Chen et al. 2008), thyroid (Jung and Visovatti 2017), or ovarian (Myers et al. 2010) cancer. Eight studies, however, included patients with several types of non-CNS cancer (e.g. lung, breast, colon, prostate). Eight studies had a longitudinal design (one during chemotherapy, two after chemotherapy, and five before and after chemotherapy), and the remaining 22 had a cross-sectional design. Of note, in one of the longitudinal studies, the direct link between sleep and cognition was only assessed during chemotherapy treatment (Xu et al. 2018). Three of the cross-sectional studies evaluated sleep and cognition before adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy), four did so during adjuvant treatment, 11 after adjuvant treatment (i.e. between 1 month and more than 15 years afterwards), and four failed to indicate the timing of the evaluation (before, during, or after treatment). In Tables 2 and 3, studies with a cross-sectional design are presented first (in chronological order), followed by the longitudinal studies.

All the studies we included used a subjective assessment of sleep. Seventeen studies used one of three validated self-report questionnaires: the PSQI assesses sleep habits (e.g. bedtime, time taken

to fall asleep, frequency of awakenings, use of medications) over the previous month, with a lower score indicating a better sleep quality (Buysse et al. 1989); the General Sleep Disturbance Scale (GSDS) evaluates the incidence and nature of sleep disturbances (e.g. problems initiating sleep, amount of sleep, fatigue at work, use of medications), with a lower score indicating fewer sleep disturbances (Lee 1992); while the Insomnia Severity Index (ISI) measures the severity of insomnia symptoms (e.g. difficulty falling asleep, early morning awakening, impact of these difficulties on daily tasks), with a lower score indicating fewer insomnia-related symptoms (Bastien et al. 2001). Six studies used a single item from a validated questionnaire evaluating quality of life or symptoms (Nottingham Health Profile, EORTC QLQ-C30, symptom distress scale, symptom severity index), while the remaining seven used nonvalidated questions (e.g. “On average, how many hours of sleep do you get per night?” or “Do you have sleep problems now?”). In Tables 2 and 3, studies that used a validated sleep questionnaire are presented first (in chronological order), followed by studies that used nonvalidated evaluations.

Concerning cognitive assessments, 10 studies used validated questionnaires (e.g. FACT-Cog and Attentional Function Index, AFI), seven used a single cognitive item taken from a validated questionnaire (e.g. EORTC QLQ-C30 and Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist), and two used nonvalidated questions (e.g. ““Have you (had) memory, concentration, word-finding or other cognitive difficulties during or after cancer treatments?””). Cognition was also evaluated with objective and subjective cognitive assessments in five studies, and with an objective assessment (neuropsychological tests) in six studies. One study used the Mindstreams computerized cognitive battery for mild cognitive impairment, another the Neuropsychological Assessment Battery®, but all the other studies used standard neuropsychological tests to assess:

- general cognitive functioning (Blessed Orientation-Memory-Concentration, Montreal Cognitive Assessment, Mini-Cog, Mini Mental State Examination);

- episodic memory (Rey–Osterrieth Complex Figure test, Rey Auditory–Verbal Learning Test, Logical Memory, Rivermead Behavioral Memory Test, Hopkins Verbal Learning Test Revised, Wechsler Memory Scale);
- working memory (Digit span, Digit symbol, Wechsler Adult Intelligence Scale III - Letter Number Sequencing);
- executive functioning (Trail Making Test, Color–Word Interference Test, Spatial span, Verbal fluency, Controlled Oral Word Association, Stroop, Letter and Category Fluency, Wisconsin Card Sorting Test, Digit Symbol Test-Coding);
- attention (Paced Auditory Serial Addition Task, Spatial and Digit span, Digit symbol, Ruff 2 & 7 Selective Attention Test, Trail Making Test);
- processing speed (Paced Auditory Serial Addition Task, Spatial and Digit span, Digit symbol, Ruff 2 & 7 Selective Attention Test, Trail Making Test, Symbol Digit Modalities Test);
- motor abilities (Fepsy tapping).

Table 2. *Characteristics and Main Results of Studies Assessing Cognitive Complaints and Using Validated or Nonvalidated Subjective Sleep Assessments*  
 (Cross-Sectional Studies Listed First, then Longitudinal Studies, Each Section in Chronological Order).

Study and design	Type and stage of cancer	Type of adjuvant treatment and assessment period	Patient group	Control group	Sleep complaints	Cognitive complaints	Association between more severe sleep complaints and more severe cognitive complaints
			<i>N</i> Mean age in years [range]	<i>N</i> Mean age in years [range]			
<b>Studies using validated sleep assessments</b>							
Chen <i>et al.</i> 2008 Cross-sectional	Lung III, IV	CT During (Cycle 4): periods with and without CT	115 59	NA NA	PSQI	EORTC QLQ-C30: cognitive item	Cognitive complaints $\Leftrightarrow$ PSQI
Merriman <i>et al.</i> 2011 Cross-sectional	Breast, prostate Localized or locally advanced	CT (for breast) / HT Before RT	Breast: 73 54	Prostate: 84 67	GSDS	AFI	Breast cancer: AFI $\Leftrightarrow$ GSDS Prostate cancer: AFI $\Leftrightarrow$ GSDS



Henneghan <i>et al.</i> 2018b ☐ Cross-sectional	Breast I-III	CT / RT / HT After CT / RT	90 49 [24-65]	NA NA	PSQI	FACT-Cog	FACT-Cog <=> PSQI
Crouch and Von Ah 2018 Cross-sectional	Breast 0-III	CT / RT / HT After CT / RT	68 52 [29-68]	NA NA	PSQI	AFI	AFI <=> PSQI
Liou <i>et al.</i> 2019 Cross-sectional	Breast (hormone receptor positive) 0-III	CT / RT / HT After CT / RT	1072 62	NA NA	ISI	BCPT Symptom Checklist: cognitive item	Cognitive complaints <=> ISI
Van Onselen <i>et al.</i> 2012 ◊ Longitudinal	Breast 0-IV	CT / RT Before / after surgery (1, 2, 3, 4, 5, 6 months)	Low GSDS: 158 58 High GSDS:219	NA NA	GSDS <sup>NA</sup>	AFI <sup>NR</sup>	AFI: decreasing and high GSDS < low GSDS

			53 Decreasing GSDS: 21 54				
Van Onselen <i>et al.</i> 2013 $\diamond$ Longitudinal	Breast 0-IV	CT / RT Before / after surgery (1, 2, 3, 4, 5, 6 months)	396 55	NA NA	GSDS <sup>→</sup>	AFI <sup>NR</sup>	Before surgery: AFI $\Leftrightarrow$ GSDS
Mark <i>et al.</i> 2017 Longitudinal	Multiple types NR	CT During 2 cycles (before, 1 and 2 weeks after)	1331 57	NA NA	GSDS <sup>NR</sup>	AFI <sup>NR</sup>	AFI $\Leftrightarrow$ initial level and trajectories of GSDS
Ehlers <i>et al.</i> 2020 Longitudinal	Breast 0-IV	CT / RT / HT After CT / RT (baseline	380 57	NA NA	PSQI <sup>NR</sup>	FOF <sup>NR</sup>	Baseline: FOF $\Leftrightarrow$ PSQI Six months: FOF $\Leftrightarrow$ PSQI

		and at 6 months)					
Kohler <i>et al.</i> 2020 $\diamond$ Longitudinal	Breast 0-IV	CT / RT Before / after surgery (1, 2, 3, 4, 5, 6 months)	396 55	NA NA	GSDS <sup>NR</sup>	AFI $\nearrow$	AFI $\Leftrightarrow$ GSDS prior surgery AFI trajectories $\neq$ GSDS
<b>Studies using nonvalidated sleep assessments</b>							
Ferreira <i>et al.</i> 2008 Cross-sectional	Multiple types NR	CT / RT / HT NR (not active treatment)	113 57	NA NA	EORTC QLQ- C30: insomnia item	EORTC QLQ- C30: cognitive item	Cognitive complaints $\Leftrightarrow$ insomnia complaints (mediated by fatigue)
Myers <i>et al.</i> 2010 Cross-sectional	Ovarian I-IV	CT / RT During or after CT	CT: 639 [15-91]	No CT: 68 NR	SSI: sleep disturbance item <sup>NR</sup>	SSI: memory problems item $\nearrow$	Memory complaints $\Leftrightarrow$ sleep disturbances
Matthews <i>et al.</i> 2012 Cross-sectional	Breast I-IV	CT / RT During RT	93 60 [39-89]	NA NA	SSI: sleep disturbance item	SSI: memory problems item	Cognitive complaints $\Leftrightarrow$ cluster pain-insomnia-fatigue

Dreidi and Hamdan-Mansour 2016 Cross-sectional	Multiple types NR	CT During CT	184 54 [20-83]	NA NA	NHP: sleep disturbance item	EORTC QLQ-C30: cognitive item	Cognitive complaints $\Leftrightarrow$ sleep disturbances
Lange <i>et al.</i> 2019a ○ Cross-sectional	Multiple types NR	CT / RT / HT / TT After CT / RT	Cognitive complaints: 1214 51	No cognitive complaints: 396 55	Sleep disturbances ↗	Memory, concentration, word-finding, or other	Cognitive complaints $\Leftrightarrow$ sleep disturbances
Boscher <i>et al.</i> 2020 ○ Cross-sectional	Breast NR	CT / HT / TT After CT / TT	Cognitive complaints: 657	No cognitive complaints: 736	Sleep disturbances ↗	FACT-Cog	FACT-Cog $\Leftrightarrow$ Sleep disturbances
Kim and Abraham 2020 Cross-sectional	Multiple types NR	CT NA	Before CT 60 50	During CT 81 52 No cancer 116 44	Sleep disturbance ↗ cancer vs. no cancer; → before vs. during CT	FACT-Cog ↗ cancer vs. no cancer; → before vs. during CT	FACT-Cog $\neq$ sleep disturbances

Naung and Panza 2020 Cross-sectional	Breast NR	NA Before CT	74 NR	NA NA	EORTC QLQ-C30: insomnia item	EORTC QLQ-C30: cognitive item	Cognitive complaints <≠> insomnia complaints
Shilling and Jenkins 2007 Longitudinal	Breast Early stages	CT / RT / HT After CT (4 weeks (T2) and 12 months (T3))	CT: T2: 93 52 T3: 85 52	No CT: T2: 49 59 T3: 41 59	Sleep disturbance NR	Memory and concentration n <sup>T2: ↗, T3: →</sup>	T2: Memory and concentration complaints <≠> sleep disturbances T3: Memory complaints <≠> sleep disturbances Concentration complaints <=> sleep disturbances

NR: not reported; NA: not applicable; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy; HT: hormonal therapy; TT: targeted therapy; Multiple types: cancers including lung, breast, gastrointestinal, urogenital, and other types; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI: Insomnia Severity Index; GSDS: General Sleep Disturbance Scale; AFI: Attentional Function Index; BCPT: Breast Cancer Prevention Trial; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Functioning; FOF: Frequency Of Forgetting scale; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; SSI: Symptom Severity Index; NHP: Nottingham Health Profile; <=> : significant association; <≠> : no significant association; ↗: poorer cognition or sleep in patients compared with controls or baseline; →: no difference in cognition or sleep of patients compared with controls or baseline; <sup>NR</sup>: no comparison reported; □,○,∅: the same population was analyzed in studies sharing the same symbol.

Table 3. Characteristics and Main Results of Studies Using Objective Assessments of Cognition and Validated or Nonvalidated Subjective Sleep Assessments  
(Cross-Sectional Studies First, then Longitudinal Studies, Each Section in Chronological Order).

Study and design	Cancer type and stage	Type of adjuvant treatment and assessment period	Patient group	Control group	Sleep complaints	Cognition		Main result (significant correlation: more severe sleep complaints ↔ more severe cognitive complaints)
			N Mean age in years [range]	N Mean age in years [range]		Complaints	Neuropsychological tests	
<b>Studies using validated sleep assessments</b>								
Mystakidou <i>et al.</i> 2009 Cross-sectional	Multiple types Advanced	CT / RT NR	82 63 [26-87]	NA NA	PSQI	NA	MMSE	MMSE < ≠ > PSQI
Caplette-Gingras <i>et al.</i> 2013 Cross-sectional	Breast I-III	CT / RT / HT After CT / RT	Insomnia: 47 50 [30-60]	No insomnia: 16 51 [30-60]	ISI/ Daily sleep diary	CFQ/ ASS/ PRS	ROCF/ Logical memory/ RAVLT/ TMT/ CWIT/ Spatial span/ Fluency/ PASAT/ Digit span and symbol/ Ruff 2 & 7 Selective Attention Test	ASS: Insomnia < No insomnia Episodic memory, executive functioning: Insomnia < No insomnia

Von Ah and Tallman 2015 Cross-sectional	Breast 0-III	CT / RT / HT After CT / RT	88 57 [40-74]	NA NA	PSQI	FACT-Cog	RAVLT/ RBMT/ COWA/ SDMT	FACT-Cog $\Leftrightarrow$ PSQI Cognitive performances $\neq$ PSQI
Jung and Visovatti 2017 Cross-sectional	Papillary thyroid I-IV	RT / HT After diagnosis	90 49	HC: 90 47	PSQI $\uparrow$	AFI $\uparrow$	Digit span/ COWA $\uparrow$	AFI $\Leftrightarrow$ PSQI Cognitive performances $\Leftrightarrow$ PSQI
Overcash <i>et al.</i> 2018 Cross-sectional	Breast NR	CT / RT / HT NR	Poor sleep: 19 NR (all patients 78 [69-93])	No poor sleep: 40 NR	PSQI	NA	Mini-Cog	Mini-Cog: poor sleep = no poor sleep Mini-Cog $\neq$ PSQI
Henneghan <i>et al.</i> 2018a <input type="checkbox"/> Cross-sectional	Breast I-III	CT / RT / HT After CT / RT	90 49 [24-65]	NA NA	PSQI	FACT-Cog	HVLT/ COWA/ TMT	FACT-Cog $\Leftrightarrow$ PSQI Cognitive performances $\neq$ PSQI

Xu <i>et al.</i> 2017 Longitudinal	Breast I-III	CT Before, during (end of Cycle 4), and after (1 year) CT	74 51	NA NA	PSQI <sup>NR</sup>	NA	HVLT/ Digit span and symbol/ Stroop/ TMT/ Fluency/ WCST <sup>↗(before&gt;after)</sup>	During CT: Cognitive performances <=> PSQI Before and after CT: NA
<b>Studies using nonvalidated sleep assessments</b>								
Hartman <i>et al.</i> 2015 Cross-sectional	Breast I-III	CT/ HT After CT	136 63 [50-81]	NA NA	Hours of sleep	NA	MCCB	Verbal fluency <=> hours of sleep Other cognitive performance <≠> hours of sleep
Boele <i>et al.</i> 2015 Cross-sectional	Breast NR	RT/ HT After 12 months of HT	HT: 20 62	No HT: 43 62 HC: 44 62	EORTC QLQ- C30: insomnia item <sup>→</sup>	NA	RAVLT/ WMS (visual memory)/ WAIS III (Letter Number Sequencing)/ Stroop/ TMT/ Fluency/ Fepsy RT and tapping <sup>↗</sup>	Cognitive performance <≠> insomnia complaints
Loh <i>et al.</i> 2017	Multiple types I-IV	NR NR	Sleep disturbances: 154	No sleep disturbances: 235	Sleep disturbances	NA	BOMC <sup>→</sup> MoCA <sup>→</sup>	Cognitive performances <≠> sleep disturbances



Cross-sectional			NR (All patients 81 [55-97])	NR				
Carroll <i>et al.</i> 2019 Longitudinal	Breast 0-III	CT / RT / HT Before and after CT (12 and 24 months)	319 68 [60-98]	NA NA	Sleep quality NR	FACT-Cog NR	Logical memory/ NAB/ Digit symbol/ COWA/ TMT/ DSCT <sup>NR</sup>	FACT-Cog <=> sleep disturbances Patient carriers of APOEε4: memory <=> sleep disturbance other cognitive performance <≠> sleep disturbance

NR: not reported; NA: not applicable; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy; HT: hormonal therapy; Multiple types: cancers including lung, breast, gastrointestinal, urogenital, and other types; GSDS: General Sleep Disturbance Scale; ISI: Insomnia Severity Index; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; BCPT: Breast Cancer Prevention Trial; BOMC: Blessed Orientation-Memory- Concentration; DSCT: Digit Symbol Coding Test; COWA: Controlled Oral Word Association; CWIT: Color-Word Interference Test; Fepsy RT: Fepsy reaction times ; LM: Logical Memory; MCCB: Mindstreams Computerized Cognitive Battery; MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NAB: Neuropsychological Assessment Battery®; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning Test; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; <=>: significant association; <≠>: no significant association; ^: poorer cognition or sleep in patients compared with controls or baseline; ~: no difference in cognition or sleep of patients compared with controls or baseline; <sup>NR</sup>: no comparison reported; □,○,◇: same population was analyzed in studies sharing the same symbol.

## Risk of Bias Within Studies

Table 4. Quality Assessment of Studies (Chronological Order)

Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q11- Sleep	Q11- Cognition	Q13	Q14- Demographic	Q14- Treatment	Quality
Shilling and Jenkins 2007	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Poor
Chen <i>et al.</i> 2008	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	No	No	Fair
Ferreira <i>et al.</i> 2008	No	No	No	Yes	No	No	No	NA	No	No	Poor
Mystakidou <i>et al.</i> 2009	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	NA	No	No	Poor
Myers <i>et al.</i> 2010	Yes	Yes	NR	No	Yes	No	No	NA	Yes, on cognition	Yes, on cognition	Fair
Merriman <i>et al.</i> 2011	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	NA	No	No	Fair
Matthews <i>et al.</i> 2012	No	Yes	Yes	No	No	No	No	NA	No	No	Poor
Van Onselen <i>et al.</i> 2012	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	NR	No	No	Fair
Caplette-Gingras <i>et al.</i> 2013	Yes, including hypothesis	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	NA	Yes	No	Good
Van Onselen <i>et al.</i> 2013	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	NR	No	No	Fair
Boele <i>et al.</i> 2015	Yes, including hypothesis	Yes	No: AT group Yes: SR group	Yes	No	No	Yes	NA	No	No	Fair

Dreidi and Hamdan-Mansour 2016	No	No	NR	No	No	No	No	NA	No	No	Poor
Hartman <i>et al.</i> 2015	Yes, including hypothesis	Yes	Yes	No	No	No	No	NA	No	No	Fair
Von Ah and Tallman 2015	No	Yes	NR	Yes	No	Yes	Yes	NA	No	No	Fair
Jung and Visovatti 2017	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes, on cognition	No	Fair
Loh <i>et al.</i> 2017	Yes, including hypothesis	No	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes, on cognition	No	Fair
Mark <i>et al.</i> 2017	No	Yes	NR	No	No	Yes	Yes	NR	No	No	Poor
Xu <i>et al.</i> 2017	Yes	Yes	NR	No	No	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Good
Crouch and Von Ah 2018	Yes	Yes	NR	No	No	Yes	Yes	NA	Yes, on cognition	No	Good
Henneghan <i>et al.</i> 2018a	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	NA	Yes, on cognition	Yes, on cognition	Good
Henneghan <i>et al.</i> 2018b	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	NA	No	No	Fair
Overcash <i>et al.</i> 2018	Yes	No	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	No	No	Fair
Carroll <i>et al.</i> 2019	Yes, including hypothesis	Yes	NR	Yes	No	No	No	NR	No	Yes	Fair
Lange <i>et al.</i> 2019a	Yes	Yes	No	No	No	No	No	NA	No	No	Fair
Liou <i>et al.</i> 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	NA	Yes, on cognition	No	Good

Boscher <i>et al.</i> 2020	Yes, including hypothesis	Yes	No	No	No	No	Yes	NA	Yes on cognition	Yes, on cognition	Fair
Ehlers <i>et al.</i> 2020	Yes, including hypothesis	Yes	NR	NR	No	Yes	Yes	NR	Yes, on sleep and cognition	Yes, on sleep and cognition	Good
Kim and Abraham 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	NA	Yes, on cognition	Yes, on cognition	Fair
Kohler <i>et al.</i> 2020	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	NR	No	No	Fair
Naung and Panza 2020	Yes	No	NR	NR	Yes	No	No	NA	No	NA	Poor

NR: not reported; NA: not applicable; AT: with or without radiotherapy and adjuvant tamoxifen; SR: with or without radiotherapy; Q1: Was the research question or objective in this paper clearly stated?; Q2: Was the study population clearly specified and defined?; Q3: Was the participation rate of eligible persons at least 50%?; Q4: Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?; Q5: Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?; Q11: Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?; Q13: Was loss to follow-up after baseline 20% or less?; Q14: Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?

## Results of Individual Studies

To make it easier to visualize the number of studies that found a significant association and to highlight the influence of type of evaluation on the likelihood of finding a significant association, we created a diagram showing the percentage of studies that found a significant association between poorer sleep and poorer cognition according to the validity and type of assessment they used (see Figs 2 and 3). As only a few studies used a longitudinal design, and all of them revealed a significant association between sleep and cognitive functioning, we decided to focus on the results of cross-sectional studies. The cross-sectional studies that assessed patients' self-reported cognitive complaints are shown in Figure 2, and those that objectively measured patients' cognitive functioning are shown in Figure 3.

### *Studies assessing the relationship between sleep and cognitive complaints.*

All the cross-sectional studies that used a validated sleep assessment (M. L. Chen et al. 2008; Crouch and Von Ah 2018; Dreidi and Hamdan-Mansour 2016; Ferreira et al. 2008; Henneghan et al. 2018a; Henneghan et al. 2018b; Lange et al. 2019a; Liou et al. 2019; Merriman et al. 2011; Myers et al. 2010; Von Ah and Tallman 2015) revealed that poorer self-reported sleep quality or greater disturbance was significantly associated with poorer perceived general cognitive functioning and attentional fatigue, whatever the timing of the assessment (before, during, or after adjuvant treatment). Similarly, 75% of cross-sectional studies that used a nonvalidated sleep assessment found a significant association between poorer sleep quality and more severe cognitive complaints (Boscher et al. 2020; Dreidi and Hamdan-Mansour 2016; Ferreira et al. 2008; Lange et al. 2019a; Matthews et al. 2012; Myers et al. 2010). Naung and Panza (2020) found that sleep complaints were not correlated with cognitive complaints prior to chemotherapy. Kim and colleagues examined the contributions of stress, fatigue, and sleep disturbances to cognitive complaints in two groups of patients and one healthy control group. When they added stress, fatigue, and sleep to the model, the cancer and healthy control groups no longer differed significantly on cognitive complaints, and the

only significant predictors of cognitive complaints were stress and fatigue. All studies featured regression or correlation analyses, except for Caplette-Gingras et al. (2013), who compared patients with insomnia and patients without insomnia on cognitive complaints evaluated with three validated questionnaires. These authors observed no significant differences on complaints about difficulty in everyday tasks and self-perceived performances, but worse state complaints (e.g. tension, concentration) among patients with insomnia than among patients without insomnia.

All longitudinal studies revealed that greater attentional fatigue (or other cognitive complaints) was associated with more sleep difficulties before surgery, during chemotherapy (Kohler et al. 2020; Mark et al. 2017; Van Onselen et al. 2013), after chemotherapy (Ehlers et al. 2020), and throughout the cancer treatment process, that is, from before surgery to months after chemotherapy (Carroll et al. 2019; Mark et al. 2017; Van Onselen et al. 2012, 2013). Van Onselen et al. (2012) revealed that patients reporting only minor sleep disturbances at baseline and throughout the study reported less attentional fatigue than patients reporting severe sleep disturbances at baseline and throughout the study or decreasing across Months 1-3 after surgery. Shilling and Jenkins (2007) reported a significant association between concentration and sleep complaints 1 year after chemotherapy, but not 4 weeks after the end of chemotherapy.

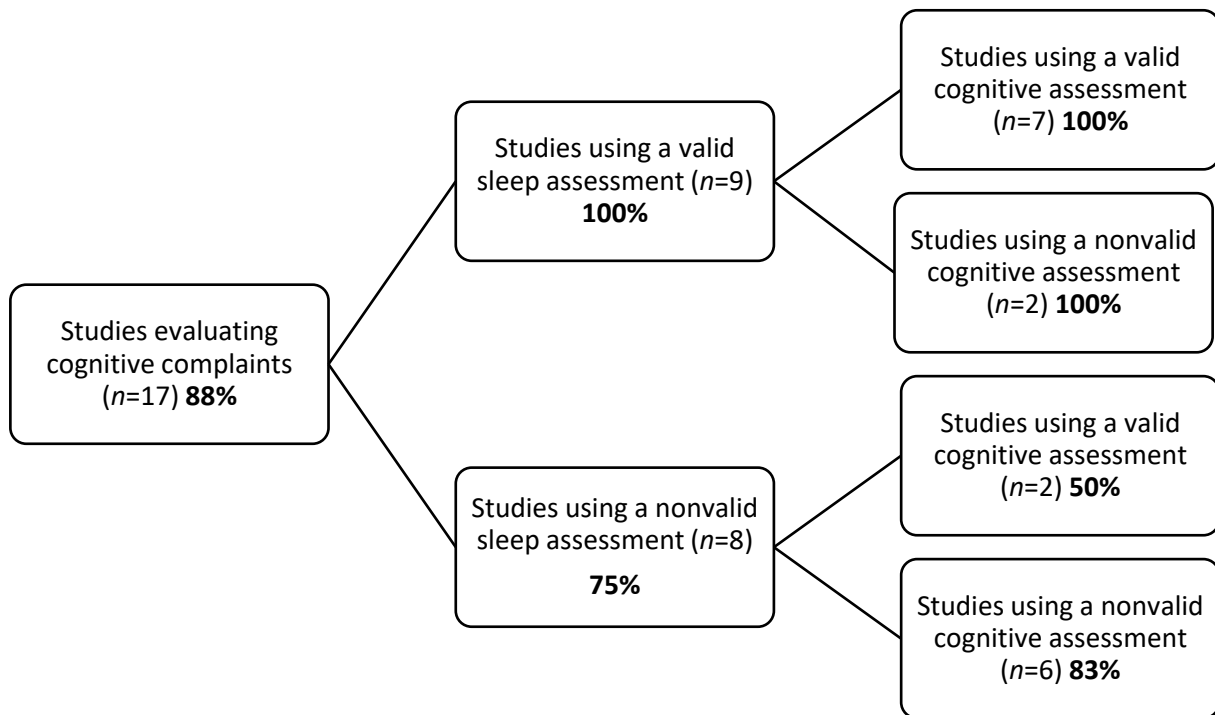


Figure 2. Diagram representing the percentage of cross-sectional studies that found a significant association between cognitive and sleep complaints according to the type of assessment (cross-sectional studies that used a subjective cognitive assessment are divided according to the validity of the sleep assessment, then according to the validity of the subjective cognitive assessment).

***Studies assessing the relationship between sleep complaints and cognitive functioning.***

Only 33% of the cross-sectional studies that objectively measured cognitive functioning found a significant association with sleep complaints, whatever the validity of the sleep assessment (see Fig. 2; Caplette-Gingras et al. 2013; Hartman et al. 2015; Jung and Visovatti 2017). Caplette-Gingras et al. (2013) observed that patients with insomnia had poorer episodic memory and executive functioning, whereas no significant differences were observed between the two groups on either processing speed or attention. Jung and Visovatti (2017) found that more severe sleep complaints were correlated with greater working memory and attentional impairments. However, the authors failed to indicate whether the correlation was only calculated for patients or for both

patients and healthy controls. Moreover, multiple regression analyses revealed that more severe cognitive impairments were significantly associated with having cancer, but not with greater sleep disturbance. Hartman et al. (2015) revealed that more self-reported hours of sleep were significantly related to greater verbal fluency, but not to either memory, executive functioning, processing speed, attention, or motor skills. Figure 3 shows that 50% of the cross-sectional studies that used neuropsychological tests failed to find a significant relationship (Boele et al. 2015; Henneghan et al. 2018a; Von Ah and Tallman 2015). None of the studies that used cognitive screening tests found a significant relationship between sleep and cognition among patients with non-CNS cancer (Loh et al. 2017; Mystakidou et al. 2009; Overcash et al. 2018).

The two studies with a longitudinal design each highlighted a significant association between sleep complaints and cognitive functioning. Xu et al. (2018) found that more severe sleep complaints were associated with more general cognitive impairments at the end of the fourth cycle of chemotherapy, but they did not evaluate this association before and after chemotherapy. Furthermore, they only used a composite cognitive score in their analysis. In patients carrying the APOE  $\epsilon$ 4 gene, Carroll et al. (2019) observed that more severe sleep complaints were related to deteriorating memory performance.



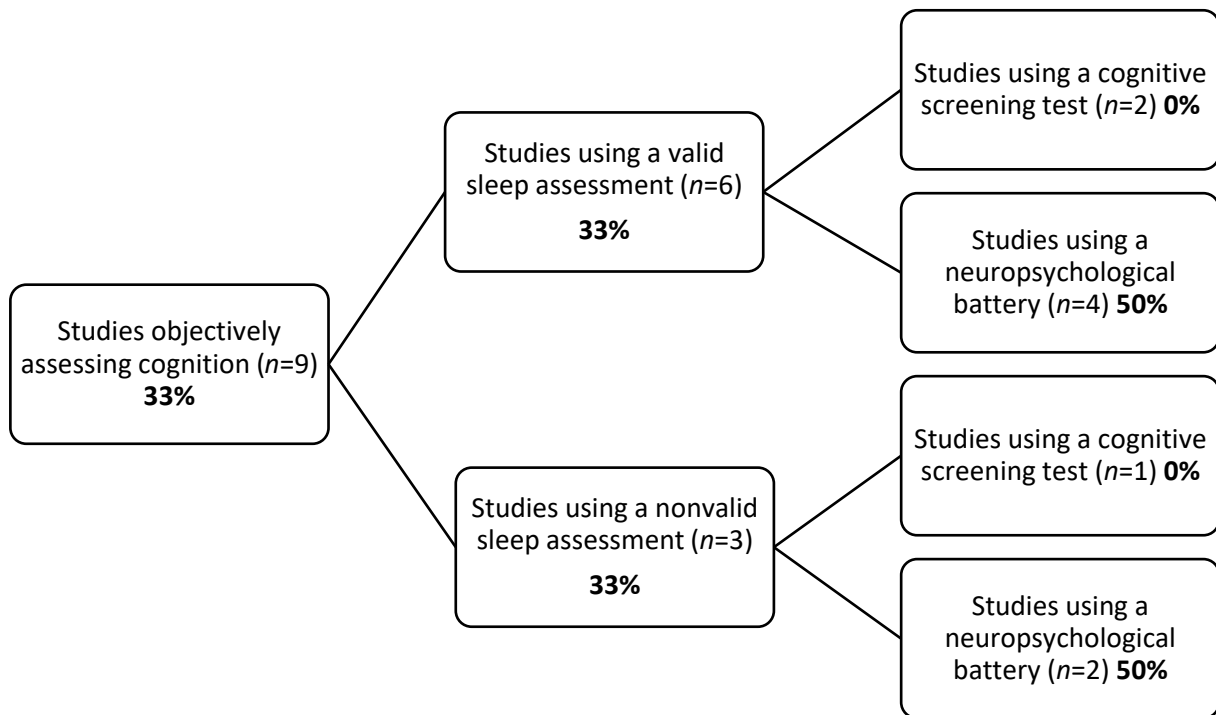


Figure 3. Diagram representing the percentage of cross-sectional studies that found a significant association between objective cognitive functioning and sleep complaints according to the type of assessment (all cross-sectional studies that used an objective evaluation of cognition are divided according to the validity of the sleep assessment, then according to the type of cognitive test used).

### ***Factors influencing the relationship between sleep and cognition.***

Most of the studies included in this systematic review controlled for the impact of demographics (age and education), comorbidities, psychological factors, and fatigue on cognitive functioning (Boele et al. 2015; Boscher et al. 2020; M. L. Chen et al. 2008; Crouch and Von Ah 2018; Ehlers et al. 2020; Hartman et al. 2015; Henneghan et al. 2018a; Jung and Visovatti 2017; Kim and Abraham 2020; Lange et al. 2019a; Loh et al. 2017; Matthews et al. 2012; Merriman et al. 2011; Myers et al. 2010; Von Ah and Tallman 2015) and on sleep (Dreidi and Hamdan-Mansour 2016; Ehlers et al. 2020; Mark et al. 2017; Mystakidou et al. 2009; Overcash et al. 2018; Van Onselen et al. 2013). Five studies

evaluated the influence of these factors on the relationship between sleep and cognition (Caplette-Gingras et al. 2013; Carroll et al. 2019; Ferreira et al. 2008; Liou et al. 2019; Xu et al. 2018).

#### *Demographics.*

Caplette-Gingras et al. (2013) showed that age and education were significant moderators of the relationship between insomnia symptoms and executive functioning and perceived cognitive functioning. Education also moderated the relationship between insomnia and attention and processing speed. The link between insomnia and poorer cognitive functioning was stronger in older women ( $\geq 50$  years) and for patients with a university degree, compared with less academically qualified patients (Caplette-Gingras et al. 2013). Liou et al. (2019) reported an improvement of 3% in the initial model evaluating the influence of insomnia on cognitive complaints when age, ethnicity, education level, and clinical factors (time since diagnosis, treatment, etc.) were added.

#### *Comorbidities.*

When Carroll et al. (2019) included the number of comorbidities ( $\leq 2$ ), frailty (robust, pre-frail, frail), and use of sleep medication in their regression model, these factors did not change the significant effect of sleep complaints on either memory performance or self-perceived cognition. Patients who reported sleep disturbances used more sleep medication than patients who did not report sleep disturbances, and no difference was observed between the two groups concerning comorbidities.

#### *Fatigue associated with sleep and psychological distress (anxiety and depression).*

Three studies observed that fatigue, in association with psychological distress, mediated the relationship between sleep and cognition (Ferreira et al. 2008; Henneghan et al. 2018b; Xu et al. 2018). In their longitudinal study, Xu et al. (2018) found that during chemotherapy treatment, depressive symptoms affected cognition through a direct effect on fatigue that in turn directly affected sleep quality, then cognition. Ferreira et al. (2008) revealed that patients with greater

fatigue had more severe cognitive complaints, whereas among patients reporting less fatigue, only those with severe insomnia reported poorer cognitive functioning. Henneghan et al. (2018b) observed that poor sleep quality had an indirect negative effect on cognitive complaints via fatigue and anxiety.

Conversely, when anxiety and depression were added as covariates, the relationship between sleep and cognitive complaints or memory performance remained significant (Carroll et al. 2019; Liou et al. 2019). Carroll et al. (2019) did not report the size effect, but Liou et al. (2019) showed that adding anxiety and depression to the model explained an additional 6% of the variance.

### **Risk of Bias Across Studies**

The five studies that clearly aimed to evaluate the relationship between sleep and cognition in patients with non-CNS cancer reported a significant relationship (Caplette-Gingras et al. 2013; Carroll et al. 2019; Crouch and Von Ah 2018; Henneghan et al. 2018a; Liou et al. 2019). Ninety percent of studies evaluating cognitive complaints with questionnaires (validated or not) found a significant relationship between sleep and cognitive complaints (Boscher et al. 2020; M. L. Chen et al. 2008; Dreidi and Hamdan-Mansour 2016; Ehlers et al. 2020; Ferreira et al. 2008; Henneghan et al. 2018b; Jung and Visovatti 2017; Kohler et al. 2020; Lange et al. 2019b; Mark et al. 2017; Matthews et al. 2012; Merriman et al. 2011; Myers et al. 2010; Shilling and Jenkins 2007; Van Onselen et al. 2012, 2013; Von Ah and Tallman 2015). By contrast, three of the studies that assessed the relationship between sleep complaints and neuropsychological performance found a significant association (Hartman et al. 2015; Jung and Visovatti 2017; Xu et al. 2018), while five found no significant association (Boele et al. 2015; Loh et al. 2017; Mystakidou et al. 2009; Overcash et al. 2018; Von Ah and Tallman 2015).

Concerning bias of selective reporting, Shilling and Jenkins (2007) evaluated cognition with neuropsychological tests and a structured interview, but only reported the relationship between sleep and the structured interview responses. Henneghan and colleagues evaluated cognition with

neuropsychological tests and a questionnaire, and reported the scores on both in one study (Henneghan et al. 2018a), but only the scores on the questionnaire in the second study (Henneghan et al. 2018b). Xu et al. (2018) evaluated cognition with a battery of neuropsychological tests, but only reported a composite neuropsychological score.

## Discussion

### Summary of Evidence

The purpose of this systematic review was to summarize the results of studies evaluating the relationship between self-reported sleep and cognition, as assessed with either questionnaires or neuropsychological tests, in adults with a history of non-CNS cancer. We identified 30 studies that evaluated this relationship, though this was only the main purpose of five of them.

Almost all the studies we included (92%) found that poorer self-reported sleep quality was associated with more severe cognitive complaints in patients with non-CNS cancer, whatever the timing of the assessment (i.e. before, during, or after adjuvant treatment). By contrast, only 45% of studies found a significant association between sleep complaints and neuropsychological performances. This contrast can be explained by the types of cognitive assessments they used and the discrepancy between subjective and objective evaluations that is frequently reported among patients with cancer (V. J. Bray et al. 2018; Ganz et al. 2013). This discrepancy is often related to methodological flaws such as the lack of specificity or sensitivity of some cognitive evaluations and the use of a pathological threshold. Some studies showed that factors such as age, education, and fatigue (where or not it was associated with psychological distress) independently affected sleep and cognitive functioning, and so could influence the relationship between the two.

Nevertheless, these results should be treated with caution, as the studies we included had several limitations such as the use of nonvalidated questionnaires and the lack of a control group. Moreover, these studies failed to shed any light on the precise role of the cancer and/or its treatment on the

association between sleep and cognition. We therefore discussed these limitations in order to have a better understanding of the reported results and provide recommendations for future studies.

### **Relationship Between Sleep and Cognitive Complaints**

Ninety-two percent of the studies that explored the association between sleep and cognitive complaints either before or after chemotherapy found a significant relationship. These results suggest that cancer itself, and not just its treatment, could induce poorer subjective sleep quality, associated with more severe cognitive complaints, although the lack of control groups prevented us from validating this result. Four studies used a control group made up of patients who did not receive chemotherapy (Jung and Visovatti 2017; Kim and Abraham 2020; Myers et al. 2010; Shilling and Jenkins 2007) and/or healthy individuals. Kim and Abraham found no significant association, but combined patients evaluated before chemotherapy, during chemotherapy, and healthy controls, and when they added stress and fatigue factors, neither cancer nor sleep was significantly associated with cognitive complaints. The authors therefore concluded that in their study, sleep was just one of several factors associated with cognitive complaints, and not an independent predictor. This result highlights the need for future studies to evaluate factors related to sleep disturbances and that are known to affect cognitive functioning. The three other studies found a significant association between sleep and cognition, but Shilling and Jenkins (2007) combined patients treated and not treated with chemotherapy to evaluate this association, while Myers et al. (2010) only observed this association in patients treated with chemotherapy, and Jung and Visovatti (2017) did not provide any information about the groups included in the analysis. Thus, we cannot know whether this relationship was due to cancer and/or its treatment. Concerning longitudinal studies, four of them evaluated sleep and cognitive complaints before and after treatment (Carroll et al. 2019; Kohler et al. 2020; Van Onselen et al. 2012, 2013). Although these studies found a significant association between sleep and cognition, they did not shed any light on the impact of treatment on this association.

Figure 2 shows that all the studies that used a validated sleep assessment found a significant association with cognitive complaints, unlike 75% of the studies that used a nonvalidated questionnaire. This difference could be due to a lack of sensitivity of such questionnaires, leading to either a weaker association between sleep and cognition or no association at all. As a side note, five of these studies were rated as being of poor quality, and the other four as being of fair quality, underscoring the need to administer valid questionnaires in future studies. In all the studies that assessed sleep with validated sleep questionnaires (except for Merriman et al. 2011 and Von Ah and Tallman 2015, who did not report sleep scores), the mean sleep score and/or more than 50% of patients were above the cut-off score, indicating severe sleep complaints. Concerning cognitive complaints, all studies reported a mean AFI score corresponding to moderate attentional functioning, while one study reported a nonpathological mean AFI score, as only 34% of patients had poor to moderate attentional functioning. Studies using the FACT-Cog reported a mean score below the normative score of healthy controls, indicating more severe complaints in patients (Lange, Heutte, Morel, et al. 2016). These results suggest that the significant relationship between sleep and cognitive performance was mostly observable in patients who reported sleep and cognitive problems. Thus, it is important for future studies to evaluate and report whether complaints are present before evaluating the relationship between sleep and cognition. In addition, there is a need to know when such complaints start and how they change across the cancer trajectory.

### **Relationship Between Sleep Complaints and Neuropsychological Performances**

Studies using neuropsychological tests evaluated the main cognitive domains impacted in cancer (i.e., episodic memory, working memory, executive functions, processing speed, and attention). Their quality was rated as better than that of studies evaluating cognitive complaints, with 27% of studies being of good quality and 64% of fair quality. Around half the studies revealed a significant relationship between sleep complaints and neuropsychological performances, whereas the other half did not. Although the use of several different types of cognitive tests limited the comparison

between studies, it raises the question of why there was a lack of significant relationships, compared with results involving subjective evaluations.

One possible explanation is that this significant relationship is only observed in a specific subset of patients at higher risk of developing cognitive disorders. Caplette-Gingras et al. (2013) revealed that patients with insomnia had poorer episodic memory and executive functioning performance than patients without insomnia. This result is in line with the literature on the impact of insomnia on cognition in adults without cancer (Cross et al. 2019; Ling et al. 2016; for a meta-analysis, see Fortier-Brochu et al. 2012). These same authors also showed that older women with a higher education level are more prone to report insomnia symptoms associated with cognitive difficulties. Older age and a lower level of education are known to be associated with poorer sleep and greater cognitive impairment in the healthy population (André et al. 2019; Y. Chen et al. 2019; Friedman et al. 2007; Gui et al. 2017; Mander et al. 2017; Salthouse 2019). Caplette-Gingras (2013) suggested that the advantage to cognition of a higher education level is cancelled by insomnia. These patients may therefore feel a greater cognitive decline than patients with lower education level, and thus report more cognitive complaints. Several studies also revealed a mediating effect of fatigue, sometimes associated with depression and anxiety, on the relationship between sleep and cognition (Ferreira et al. 2008; Henneghan et al. 2018b; Xu et al. 2018). In Carroll et al. (2019)'s study, poorer memory was related to more self-reported sleep disturbances, but only in carriers of APOEε4, which is known to play a role in the cognitive decline of healthy older adults (Packard et al. 2007). Clinical characteristics of the cancer (type and stage), and its treatment (type, dose, time since treatment) are other risk factors to consider. Higher stage or metastatic cancers are associated with poorer cognitive functioning (Mandelblatt et al. 2014). The type of cancer, especially its side effects, influences patients' sleep quality (Davidson et al. 2002). Lung and breast cancer patients are those who report the most sleep problems. Regarding treatment side effects, chemotherapy is well known to have a negative impact on both cognition (for a meta-analysis, see Lindner et al. 2014) and sleep (for a review, see Costa et al. 2014). By contrast, radiotherapy and hormonal therapy have been

studied less, and there is no consensus about their impact on sleep and cognition (Bhave et al. 2018; Josée Savard et al. 2015; Wu and Amidi 2017). Only Liou et al. (2019) reported that adding clinical (and sociodemographic) characteristics to their regression model explained an additional 3% of the variance, with no significant influence on the association between sleep and cognition. These results suggest that there may be a subpopulation at greater risk of developing sleep disturbances in association with cognitive impairment, and underscore the need for future studies to evaluate these contributing factors.

Another possible explanation is the failure of neuropsychological tests, as opposed to subjective assessments, to detect subtle cognitive disorders. This discrepancy between objective and subjective evaluations is acknowledged in the literature for patients with non-CNS cancer (V. J. Bray et al. 2018; Mehnert et al. 2007). Neuropsychological tests are regarded as the gold standard of cognitive evaluation (Wefel et al. 2011). However, subtle cognitive disorders are not always detected by neuropsychological tests, especially the cognitive screening tests used in the three studies that failed to find a significant association (Loh et al. 2017; Mystakidou et al. 2009; Overcash et al. 2018). Identifying subtle cognitive impairments requires a detailed and adapted cognitive assessment, which is not always carried out in research studies (Lange and Joly 2017). Furthermore, recent studies ruled out the hypothesis that the discrepancy between subjective and objective cognitive assessments could be due to patients overestimating their cognitive complaints. The authors revealed that patients had no metamemory monitoring dysfunction, suggesting that they had a good estimation of their memory capacities (Collins et al. 2017; Giffard et al. 2020). Conversely, cognitive complaints are frequently associated with psychological distress (Janelsins et al. 2017; Vardy et al. 2017). Thus, Pullens et al. (2010) proposed that subjective cognitive impairments are indicative of psychological distress rather than objective cognitive impairment. Future studies should therefore consider including both subjective and objective cognitive assessments and, ideally, psychological distress and fatigue evaluation, in order to better highlight cognitive and sleep difficulties and the relationship between the two in cancer patients.



## **Limitations**

### ***Study and outcome level***

This systematic review identified two major limitations that prevented conclusions from being drawn about the relationship between sleep and cognition in patients with non-CNS cancer: the use of nonvalidated questions, and the lack of control groups.

Nearly half (43%) of the included studies used nonvalidated sleep questions. These questions only evaluated one or two insomnia symptoms, and may have missed some disorders, thus underestimating patients' sleep complaints. This also applies to nonvalidated assessments of cognitive complaints.

Five of the 30 studies included a healthy control group and/or a control group of nontreated patients (Boele et al. 2015; Jung and Visovatti 2017; Kim and Abraham 2020; Myers et al. 2010; Shilling and Jenkins 2007), and eight studies had a longitudinal design (Carroll et al. 2019; Ehlers et al. 2020; Kohler et al. 2020; Mark et al. 2017; Shilling and Jenkins 2007; Van Onselen et al. 2012, 2013; Xu et al. 2018). However, their analysis did not allow us to unravel the specific roles of cancer and/or treatment in the relationship between sleep and cognition.

We used the NHLBI quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies to evaluate the risk of bias of individual studies. This evaluation indicated that 23% of the studies were of good quality, 57% of fair quality, and 20% of poor quality. For the most part, the eligible studies had clearly stated objectives and a well-defined population. However, few studies reported the participation rate, justified the sample size, and adjusted their analyses to key potential confounding variables (reported earlier).

### ***Review level***

We limited the inclusion of articles to studies already published in English. We decided to include studies that evaluated the relationship between sleep and cognition as a secondary objective, and

ones without control groups. Only five studies had the main objective of evaluating this relationship, and they used the same methodology as the studies that evaluated this relationship as a secondary objective. None of the studies that sought to evaluate the relationship between sleep and cognition included a control group. We therefore decided to include studies without a control group to report this limitation.

### ***Recommendations***

This systematic review also aimed to define recommendations for harmonizing the methodology used in future studies and allow for a better understanding of the specific relationship between sleep and cognition in patients with a non-CNS cancer.

Authors should follow International Cognition and Cancer Task Force recommendations (Wefel et al. 2011) concerning the use of neuropsychological tests. We recommend the additional evaluation of other cognitive domains such as prospective memory (memory of future intentions), which is sensitive to subtle cognitive impairments in patients with non-CNS cancer (Duivon, Perrier, Desgranges, et al. 2018; Paquet et al. 2017). The evaluation of prospective memory requires an ecological evaluation in order to detect subtle impairments reported by patients. Virtual reality has already been used in the laboratory to evaluate prospective memory in older adults (Lecouvey et al. 2019; Rehel et al. 2019), and seems to be a promising way of evaluating prospective memory impairments in patients with breast cancer (Duivon, Perrier, Joly, et al. 2018; Mihuta et al. 2016). Virtual reality allows individuals to be immersed in an environment and recreates situations of daily life activities that are missing from standard laboratory tasks (Knight and Titov 2009). Several environments have been developed to evaluate specific cognitive domains, such as the shopping task to evaluate prospective memory (Canty et al. 2014). Valid subjective evaluations have to be included to consider patients' feelings. The FACT-Cog should be used, but in association with more specific questionnaires such as the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ; G. Smith et

al. 2000) or the DysEXecutive (DEX; Bennett et al. 2005), which evaluate episodic memory and executive functioning according to the cognitive domain being evaluated.

Future studies should include an objective sleep evaluation along with subjective questionnaires that have been validated for use in patients with cancer, such as the PSQI, GSDS, and ISI. An objective sleep evaluation is needed to find out which parameters are modified and to probe potential sleep comorbidities, such as sleep apnea or restless leg syndrome. These sleep comorbidities are assessed using polysomnography, the gold standard of sleep evaluation, composed of an electroencephalogram, electrooculogram, electrocardiogram, electromyogram, plus sensors to measure oxygen saturation, respiratory effort, and airflow. Although it allows a precise evaluation of sleep structure and the detection of sleep apnea, polysomnography is still seldom used in patients with cancer, as it is quite burdensome. Some studies have reported sleep modifications in patients with cancer, such as longer total sleep time and more wake after sleep onset, but heterogeneity in the methodologies used prevent a consensus from being reached (Parker et al. 2008; Roscoe et al. 2011; Silberfarb et al. 1993; Tag Eldin et al. 2019). Instead, actigraphy is increasingly being used in this population, even though it is less informative about sleep, as it has the advantage of being less invasive and less expensive. Actigraphy measures the rest/activity rhythm and allows several sleep parameters to be objectively inferred, such as sleep fragmentation and duration. Huge variability of results is observed in studies evaluating sleep with actigraphy in patients with non-CNS cancer. Some longitudinal studies have revealed a decrease in total sleep time and more fragmented sleep during and after treatment (Risling et al. 2011), whereas others have reported more total sleep time during treatment compared with baseline (Li et al. 2019; for a review, see Madsen et al. 2015). Thus, consensus about objective sleep modifications in patients with non-CNS cancer is not yet possible, and no study to date has evaluated their association with cognitive functioning. If possible, studies should favor polysomnography in addition to actigraphy, in order to have a precise evaluation of sleep and assess the involvement of sleep comorbidities in cognitive impairments, as observed in the healthy population. Actigraphy and polysomnography measures can obviously be combined, and

should be accompanied by the completion of a sleep diary. The recommendations of the American Academy of Sleep Medicine have to be followed when using actigraphy (M. T. Smith et al. 2018) and polysomnography (Berry et al. 2017).

In order to evaluate the impact of treatment, future studies need to favor longitudinal designs, to assess changes in sleep and cognition within the same group before, during and after adjuvant treatment. To evaluate the long-term influence of treatment, it would be interesting to run repeated assessments: at the end of the treatment, in the short term, and in the long term after treatment. However, test retest reliability would have to be measured. For cross-sectional studies, time since treatment should be limited to a few months, instead of several years, depending on whether the authors want to evaluate the short- or long-term effects of cancer and its treatment. Control groups have to be evaluated in longitudinal and cross-sectional studies. Otherwise, authors should use normative data for healthy controls or patients with similar demographics who are not receiving the adjuvant treatment whose impact the authors want to evaluate. These control groups are required to understand whether the relationship being evaluated is due to the cancer itself, the treatment, or both.

The influence of type and combination of treatment, and type and stage of cancer on sleep and cognitive functioning should be considered. Two methods could be used to evaluate the influence of these factors. First, in order to have a more generalizable population of adults with non-CNS cancer, authors could include patients treated with different types and combinations of treatments, mix earlier and later stages cancer, and include diverse types of cancer. However, all these parameters will have to be reported and included in the analyses to evaluate their influence on the relationship between sleep and cognition. Second, authors could choose to specifically assess one type of treatment for one specific stage and type of cancer. In this case, results would be specific to this population and not generalizable to all patients with non-CNS cancer.

Other factors not related to the cancer itself should be considered in analyses, including age, education, sex, menopausal status, comorbidities (cardiovascular disease, diabetes, obesity, etc.), use of medications (for psychological distress, sleep, etc.), fatigue, depression, and anxiety.

In order to take all these factors into account during analyses, it is important to have a sufficiently large sample of patients. The sample size required to be able to assess each factor has to be calculated before the beginning of the study. Moreover, it might be worthwhile running mediation analyses, classification and regression tree analyses, or Bayesian analyses, to identify the effect of each factor on the relationship between sleep and cognition.

### **Conclusion**

Research on the relationship between sleep quality and cognitive functioning in patients with non-CNS cancer is in its infancy. Almost all the studies included in the present review reported a significant relationship between sleep and cognitive complaints, but there was no consensus on the relationship between sleep complaints and neuropsychological performances. This lack of consensus can be explained by the general discrepancy that has been observed between subjective and objective measures in patients with non-CNS cancer, as well as in other populations. This systematic review underlines the need for future studies to use validated subjective and objective assessments, identify subgroups of patients at higher risk of developing sleep difficulties in association with cognitive impairments, and understand the role played by the cancer itself and also by its treatment in this association. The use of polysomnography is needed to identify the precise sleep characteristics (sleep apnea, sleep stages, slow-wave sleep, etc.) that are the most modified in patients with non-CNS cancer, and how these affect cognitive functioning. It is essential to know which outcomes lead to cognitive disorders, in order to offer the most appropriate cognitive management. The results reported in this systematic review, as well as in the literature on the role of sleep on healthy adults' cognitive functioning, underline that sleep is a key factor. Understanding the association between

cognitive impairments and sleep will be useful for developing therapies that deal with both cognitive and sleep impairments in patients with non-CNS cancer.

#### **FUNDING**

MD was supported by Normandy Regional Council (RIN Doctorants 100% grant), and JP was supported by the ARC foundation, the French Society for Sleep Research and Medicine (SFRMS), and the Normandy Regional Council (RIN Recherche - Chaires d'excellence, no. 20E04944).

## References

- Ahles, T. A., & Root, J. C. (2018). Cognitive effects of cancer and cancer treatments. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14(January), 425–451. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903>
- Ancoli-Israel, S. (2015). Sleep disturbances in cancer: A review. *Sleep Medicine Research*, 6(2), 45–49. <https://doi.org/10.17241/smr.2015.6.2.45>
- André, C., Tomadesso, C., de Flores, R., Branger, P., Rehel, S., Mézenge, F., et al. (2019). Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 11, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.009>
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
- Bennett, P. C., Ong, B., & Ponsford, J. (2005). Measuring executive dysfunction in an acute rehabilitation setting: Using the dysexecutive questionnaire (DEX). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 376–385. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050423>
- Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., & Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83(February), 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028>
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., et al. (2017). AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). American Academy of Sleep Medicine.
- Bhave, M. A., Speth, K. A., Kidwell, K. M., Lyden, A., Alsamarraie, C., Murphy, S. L., & Henry, N. L. (2018). Effect of aromatase inhibitor therapy on sleep and activity patterns in early-stage breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 18(2), 168-174.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.12.012>
- Boele, F. W., Schilder, C. M. T., de Roode, M.-L., Deijen, J. B., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*, 22(1), 17–25. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000271>
- Bolton, G., & Isaacs, A. (2018). Women's experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychology, Health & Medicine*, 23(10), 1261–1274. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1500023>

- Boscher, C., Joly, F., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Binarelli, G., et al. (2020). Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers*, 12(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers12103000>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., & Vardy, J. L. (2018). Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *Journal of Cancer Survivorship*, 12(4), 537–559. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0692-x>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J., C F, R. I., et al. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Canty, A. L., Fleming, J., Patterson, F., Green, H. J., Man, D., & Shum, D. H. K. (2014). Evaluation of a virtual reality prospective memory task for use with individuals with severe traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(2), 238–265. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.881746>
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M., & Ivers, H. (2013). Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 239–257. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.672940>
- Carroll, J. E., Small, B. J., Tometich, D. B., Zhai, W., Zhou, X., Luta, G., et al. (2019). Sleep disturbance and neurocognitive outcomes in older patients with breast cancer: Interaction with genotype. *Cancer*, 125(24), 4516–4524. <https://doi.org/10.1002/cncr.32489>
- Chen, D., Yin, Z., & Fang, B. (2018). Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3927-x>
- Chen, M. L., Yu, C. T., & Yang, C. H. (2008). Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer*, 62(3), 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.03.016>
- Chen, Y., Lv, C., Li, X., Zhang, J., Chen, K., Liu, Z., et al. (2019). The positive impacts of early-life education on cognition, leisure activity, and brain structure in healthy aging. *Aging*, 11(14), 4923–4942. <https://doi.org/10.18632/aging.102088>



Collins, B., Mackenzie, J., Tasca, G. A., Scherling, C., & Smith, A. (2013). Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: A dose-response study. *Psycho-Oncology*, 22(7), 1517–1527. <https://doi.org/10.1002/pon.3163>

Collins, B., Paquet, L., Dominelli, R., White, A., & MacKenzie, J. (2017). Metamemory function in chemotherapy-treated patients with breast cancer: an explanation for the dissociation between subjective and objective memory measures? *Psycho-Oncology*, 26(1), 109–117. <https://doi.org/10.1002/pon.4012>

Costa, A. R., Fontes, F., Pereira, S., Gonçalves, M., Azevedo, A., & Lunet, N. (2014). Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances - A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 23(6), 697–709. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.003>

Cross, N. E., Carrier, J., Postuma, R. B., Gosselin, N., Kakinami, L., Thompson, C., et al. (2019). Association between insomnia disorder and cognitive function in middle-aged and older adults: A cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep*, 42(8), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz114>

Crouch, A., & Von Ah, D. (2018). Incidence and factors associated with attentional fatigue in working long-term breast cancer survivors. *Clinical Nurse Specialist*, 32(4), 177–181. <https://doi.org/10.1097/NUR.0000000000000383>

Davidson, J. R., Maclean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science and Medicine*, 54, 1309–1321.

Dreidi, M. M., & Hamdan-Mansour, A. M. (2016). Pain, sleep disturbance, and quality of life among palestinian patients diagnosed with cancer. *Journal of Cancer Education*, 31(4), 796–803. <https://doi.org/10.1007/s13187-015-0946-5>

Duivon, M., Perrier, J., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018). Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : La mémoire prospective, une mémoire oubliée [Cognitive dysfunctions in breast cancer patients: Prospective memory, a forgotten memory]. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 222–31. <https://doi.org/10.1684/nrp.2018.0466>

Duivon, M., Perrier, J., Joly, F., Licaj, I., Grellard, J.-M., Clarisse, B., et al. (2018). Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*, 18(1), 866. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4762-2>

Ehlers, D. K., Fanning, J., Sunderlage, A., Severson, J., Kramer, A. F., & McAuley, E. (2020). Influence of sitting behaviors on sleep disturbance and memory impairment in breast cancer survivors. *Cancer Medicine*, 9(10), 3417–3424. <https://doi.org/10.1002/cam4.3008>

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

Ferreira, K. A. S. L., Kimura, M., Teixeira, M. J., Mendoza, T. R., da Nóbrega, J. C. M., Graziani, S. R., & Takagaki, T. Y. (2008). Impact of Cancer-Related Symptom Synergisms on Health-Related Quality of Life and Performance Status. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(6), 604–616. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.07.010>

Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.008>

Friedman, E. M., Love, G. D., Rosenkranz, M. A., Urry, H. L., Davidson, R. J., Singer, B. H., & Ryff, C. D. (2007). Socioeconomic status predicts objective and subjective sleep quality in aging women. *Psychosomatic Medicine*, 69(7), 682–691. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31814ceada>

Ganz, P. A. (2014). Cancer treatment and cognitive function: Chemotherapy is not the only culprit. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 28(9), 804–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224481>

Ganz, P. A., Kwan, L., Castellon, S. A., Oppenheim, A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., et al. (2013). Cognitive complaints after breast cancer treatments: Examining the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(11), 791–801. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt073>

Gegechkori, N., Haines, L., & Lin, J. J. (2017). Long-term and latent side effects of specific cancer types. *Medical Clinics of North America*, 101(6), 1053–1073. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.06.003>

Giffard, B., Perrotin, A., Allain, P., Dayan, J., Eustache, F., Grellard, J. M., et al. (2020). The role of metamemory on cognitive complaints in cancer patients. *Brain and Behavior*, 10(4), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1545>

Grandner, M. A. (2017). Sleep, health, and society. *Sleep Med Clin*, 12(1), 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.012.Sleep>

- Gui, W., Li, H., Guo, Y., Peng, P., Lei, X., & Yu, J. (2017). Age-related differences in sleep-based memory consolidation : A meta- analysis. *Neuropsychologia*, (97), 46–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.001>
- Hartman, S. J., Marinac, C. R., Natarajan, L., & Patterson, R. E. (2015). Lifestyle factors associated with cognitive functioning in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 24(6), 669–675.  
<https://doi.org/10.1002/pon.3626.Lifestyle>
- Henneghan, A. M., Carter, P., Stuijbergen, A., Parmelee, B., & Kesler, S. (2018a). Relationships between self-reported sleep quality components and cognitive functioning in breast cancer survivors up to 10 years following chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 27(8), 1937–1943.  
<https://doi.org/10.1002/pon.4745>
- Henneghan, A. M., Stuijbergen, A., Becker, H., Kesler, S., & King, E. (2018b). Modifiable correlates of perceived cognitive function in breast cancer survivors up to 10 years after chemotherapy completion. *Journal of Cancer Survivorship*, 12(2), 224–233. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0661-9>
- Hermelink, K. (2015). Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: The so-called chemo brain. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2015(51), 67–69.  
<https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv009>
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., et al. (2017). Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: An analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5), 506–514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>
- Janelins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 26(1), 102–113. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260.PREVALENCE>
- Jung, M. S., & Visovatti, M. (2017). Post-treatment cognitive dysfunction in women treated with thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, 25(3), 915–923.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3481-y>
- Kim, H.-J., & Abraham, I. (2020). Determinants of the higher prevalence and severity of subjective cognitive impairment in cancer patients compared to healthy subjects: Fatigue and stress. *Clinical Nursing Research*, 105477382095747. <https://doi.org/10.1177/1054773820957474>

- Knight, R. G., & Titov, N. (2009). Use of virtual reality tasks to assess prospective memory: Applicability and evidence. *Brain Impairment*, 10(1), 3–13. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.3>
- Kohler, C., Chang, M., Allemann-Su, Y. Y., Vetter, M., Jung, M., Jung, M., et al. (2020). Changes in attentional function in patients from before through 12 months after breast cancer surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(6), 1172–1185. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.01.001>
- Lange, M., Heutte, N., Morel, N., Eustache, F., Joly, F., & Giffard, B. (2016). Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychological Rehabilitation*, 26(3), 392–409. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1036890>
- Lange, M., Heutte, N., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J., Lévy, C., et al. (2019b). Cognitive Changes After Adjuvant Treatment in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist*, 24(1), 62–68. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0570>
- Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J.-E., Lévy, C., et al. (2016). Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *The Oncologist*, 21(11), 1337–1348. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0014>
- Lange, M., & Joly, F. (2017). How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *Journal of Oncology Practice*, 13(12), 784–790. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.026286>
- Lange, M., Licaj, I., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Tron, L., & Joly, F. (2019a). Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Medicine*, 8(5), 2654–2663. <https://doi.org/10.1002/cam4.2069>
- Lecouvey, G., Morand, A., Gonneaud, J., Piolino, P., Orriols, E., Pélerin, A., et al. (2019). An impairment of prospective memory in mild Alzheimer's disease: A ride in a virtual town. *Frontiers in Psychology*, 10(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00241>
- Lee, K. A. (1992). Self-reported sleep disturbances in employed women. *Sleep*, 15(6), 493–498.
- Li, W., Kwok, C. C.-H., Chan, D. C.-W., Ho, A. W.-Y., Ho, C.-S., Zhang, J., et al. (2019). Disruption of sleep, sleep-wake activity rhythm, and nocturnal melatonin production in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: Prospective cohort study. *Sleep Medicine*, 55, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.022>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate

health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7).

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

Lindner, O. C., Phillips, B., McCabe, M. G., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., & Talmi, D. (2014). A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*, 28(5), 726–740. <https://doi.org/10.1037/neu0000064>

Ling, A., Lim, M. L., Gwee, X., Ho, R. C. M., Collinson, S. L., & Ng, T.-P. (2016). Insomnia and daytime neuropsychological test performance in older adults. *Sleep Medicine*, 17, 7–12.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.037>

Liou, K. T., Ahles, T. A., Garland, S. N., Li, Q. S., Bao, T., Li, Y., et al. (2019). The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectrum*, 3(3), 1–8.

<https://doi.org/10.1093/jncics/pkz041>

Loh, K. P., Pandya, C., Zittel, J., Kadambi, S., Flannery, M., Reizine, N., et al. (2017). Associations of sleep disturbance with physical function and cognition in older adults with cancer. *Supportive Care in Cancer*, 25(10), 3161–3169. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3724-6>

Madsen, M. T., Huang, C., & Gögenur, I. (2015). Actigraphy for measurements of sleep in relation to oncological treatment of patients with cancer: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.07.002>

Mandelblatt, J. S., Small, B. J., Luta, G., Hurria, A., Jim, H., McDonald, B. C., et al. (2018). Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(32), 3211–3222.

<https://doi.org/10.1200/JCO.18.00140>

Mandelblatt, J. S., Stern, R. A., Luta, G., McGuckin, M., Clapp, J. D., Hurria, A., et al. (2014). Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: Is there an interaction between cancer and comorbidity? *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), 1909–1918.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2050>

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19–36.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>

Mark, S., Cataldo, J., Dhruva, A., Paul, S. M., Chen, L., Hammer, M. J., et al. (2017). Modifiable and non-modifiable characteristics associated with sleep disturbance in oncology outpatients during chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 25(8), 2485–2494. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3655-2>

- Matthews, E. E., Schmiede, S. J., Cook, P. F., & Sousa, K. H. (2012). Breast cancer and symptom clusters during radiotherapy. *Cancer Nursing, 35*(2), E1–E11.  
<https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3182277222>
- 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 Education and Counseling, 66*(1), 108–118.  
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.11.005>
- Merriman, J. D., Dodd, M., Lee, K., Paul, S. M., Cooper, B. A., Aouizerat, B. E., et al. (2011). Differences in self-reported attentional fatigue between patients with breast and prostate cancer at the initiation of radiation therapy. *Cancer Nursing, 34*(5), 345–353.  
<https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e318202520a>
- Mihuta, M. E., Green, H. J., Man, D. W. K., & Shum, D. H. K. (2016). Correspondence between subjective and objective cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Brain Impairment, 17*(3), 222–232. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2016.16>
- Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalder, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 1*(1), 15026.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
- Myers, J. S., Sousa, V. D., & Donovan, H. S. (2010). Predictors of self-reported memory problems in patients with ovarian cancer who have received chemotherapy. *Oncology Nursing Forum, 37*(5), 596–603. <https://doi.org/10.1188/10.ONF.596-603>
- Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Gennatas, C., Galanos, A., & Vlahos, L. (2009). How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? *Palliative Medicine, 23*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1177/0269216308098088>
- National Institutes of Health. (2014). Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. National Heart, Lung, and Blood Institute. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>.
- Otte, J. L., Davis, L., Carpenter, J. S., Krier, C., Skaar, T. C., Rand, K. L., et al. (2016). Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer, 24*(10), 4197–4205.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3247-6>

Overcash, J., Tan, A., Patel, K., & Noonan, A. (2018). Factors associated with poor sleep in older women diagnosed with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 45(3), 359–371.

<https://doi.org/10.1188/18.ONF.359-371>

Packard, C. J., Westendorp, R. G. J., Stott, D. J., Caslake, M. J., Murray, H. M., Shepherd, J., et al. (2007). Association between apolipoprotein E4 and cognitive decline in elderly adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(11), 1777–1785. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01415.x>

Paquet, L., Verma, S., Collins, B., Chinneck, A., Bedard, M., & Song, X. (2017). Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, (August 2016), 1–7.

<https://doi.org/10.1002/pon.4389>

Parker, K. P., Bliwise, D. L., Ribeiro, M., Jain, S. R., Vena, C. I., Kohles-Baker, M. K., et al. (2008).

Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15), 2464–2472.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135>

Perrier, J., Duivon, M., Rauchs, G., Giffard, B. (in press) Le sommeil dans les cancers non-cérébraux: revue de la littérature et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés.

*Médecine du Sommeil*

Pullens, M. J. J., De Vries, J., & Roukema, J. A. (2010). Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: A systematic review. *Psycho-Oncology*, 19(11), 1127–1138.

<https://doi.org/10.1002/pon.1673>

Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*, 93(2), 681–766.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>

Rehel, S., Legrand, N., Lecouvey, G., Laniepe, A., Bertran, F., Fleury, P., et al. (2019). Effects of sleep and age on prospective memory consolidation: A walk in a virtual museum. *Clocks & Sleep*, 1(3), 332–351.

<https://doi.org/10.3390/clockssleep1030028>

Rissling, M. B., Liu, L., & Natarajan, L. (2011). Relationship of menopausal status and climacteric symptoms to sleep in women undergoing chemotherapy, 1107–1115.

<https://doi.org/10.1007/s00520-010-0914-x>

Roscoe, J. A., Perlis, M. L., Pigeon, W. R., O'Neill, K. H., Heckler, C. E., Matteson-Rusby, S. E., et al.

(2011). Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of

chemotherapy. *Journal of Psychosomatic Research*, 71(6), 423–428.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.08.003>

Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24.

<https://doi.org/10.1037/pag0000288>

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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.895>

Savard, J., Ivers, H., Savard, M. H., & Morin, C. M. (2015). Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*, 121(10), 1703–1711.

<https://doi.org/10.1002/cncr.29244>

Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural Course of Insomnia

Comorbid With Cancer: An 18-Month Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3580–

3586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.2247>

Schmidt, M. E., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2018). Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Quality of Life Research*, 27(8), 2077–2086.

<https://doi.org/10.1007/s11136-018-1866-8>

Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspect Psychol Sci*, 10(1), 97–137.

<https://doi.org/10.1177/1745691614556680>.Sleep

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.

<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.02.005>

Silberfarb, P. M., Hourii, P. J., Oxman, T. E., & Schnurr, P. (1993). Assessment of Sleep in Patients With Lung Cancer and Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11(5), 997–1004. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.5.997>

<https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.5.997>

Smith, G., Del Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311–321.

Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Harrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment.

*Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(07), 1209–1230. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7228>



Tag Eldin, E., Younis, S. G., Aziz, L. M. A. El, Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and / or radiotherapy ) using polysomnography. *JBUON*, 24(2), 529–534.

Van Onselen, C., Cooper, B. A., Lee, K., Dunn, L., Aouizerat, B. E., West, C., et al. (2012). Identification of distinct subgroups of breast cancer patients based on self-reported changes in sleep disturbance. *Supportive Care in Cancer*, 20(10), 2611–2619. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1381-3>

Van Onselen, C., Paul, S. M., Lee, K., Dunn, L., Aouizerat, B. E., West, C., et al. (2013). Trajectories of sleep disturbance and daytime sleepiness in women before and after surgery for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(2), 244–260. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.020>

Vardy, J. L., Stouten-Kemperman, M. M., Pond, G., Booth, C. M., Rourke, S. B., Dhillon, H. M., et al. (2017). A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9728-5>

Von Ah, D., & Tallman, E. F. (2015). Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(4), 697–706. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012>

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. <https://doi.org/10.1002/cncr.25098>

Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703–708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1)

Wu, L. M., & Amidi, A. (2017). Cognitive impairment following hormone therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 11(1), 38–45. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000251>

Xu, S., Thompson, W., Ancoli-Israel, S., Liu, L., Palmer, B., & Natarajan, L. (2018). Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: Using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psycho-Oncology*, 27(3), 802–809. <https://doi.org/10.1002/pon.4571>



## 11. Objectifs de la thèse

L'impact négatif du cancer du sein sur la cognition est parfois observé dès l'annonce du diagnostic, mais ce sont surtout les conséquences des traitements, particulièrement de la chimiothérapie, qui sont les plus étudiées. L'influence des autres traitements est encore peu connue comme l'hormonothérapie pourtant prescrite très fréquemment dans le cancer du sein et durant plusieurs années suivant le traitement de la tumeur. En outre, la mémoire, parmi les fonctions cognitives les plus touchées, n'est essentiellement évaluée que sous des formes classiques et sans lien réel avec les difficultés rencontrées par les patientes au quotidien qui relèvent plutôt de la mémoire autobiographique, nécessaire aux interactions sociales et au maintien des représentations de soi, et de la mémoire prospective, essentielle à l'autonomie des patientes. Enfin, la qualité de sommeil peut être impactée par ces traitements et par le cancer lui-même. Des zones d'ombres persistent sur nombre de questions diverses. Quel est l'impact du cancer et des traitements sur ces mémoires indispensables au quotidien ? D'autres effets secondaires induits par le cancer et ses traitements peuvent-ils impacter ces mémoires ? À quel point le sommeil est-il affecté par le cancer et ses traitements et quelle en est la conséquence sur le fonctionnement cognitif des patientes ?

Ainsi, cette thèse a pour objectif de contribuer à une meilleure connaissance du fonctionnement mnésique dans le cancer du sein, notamment de deux types de mémoires encore peu évalués et d'explorer l'influence de nouveaux facteurs sur leur fonctionnement.

Pour cela, nous avons évalué dans *l'étude 1* des récits de mémoire autobiographique de patientes atteintes d'un cancer du sein et de sujets sains, recueillis lors du protocole CANMEM réalisé au sein de notre unité de recherche au cours d'une précédente thèse. Dans cette étude, la mémoire autobiographique des patientes était évaluée en association avec leurs représentations de soi avant et après traitement par chimiothérapie.

Les autres études sont issues du protocole PROSOM-K publié dans la revue *BMC cancer* et présenté dans la partie expérimentale, qui vise à évaluer la mémoire prospective à l'aide de la réalité virtuelle, ainsi que la qualité de sommeil et son rôle dans la consolidation de la mémoire prospective de patientes traitées ou non par hormonothérapie et de sujets sains. *L'étude 2* est consacrée à l'évaluation approfondie de la mémoire prospective et à l'exploration de l'influence de l'hormonothérapie sur cette mémoire. *L'étude 3* est consacrée à l'évaluation détaillée de la structure du sommeil et à l'exploration de l'influence du cancer et l'hormonothérapie sur celle-ci. Enfin *l'étude 4* évalue l'influence de l'hormonothérapie et des paramètres de sommeil sur la consolidation nocturne de la mémoire prospective.



# PARTIE EXPERIMENTALE

---

## Contexte de l'étude 1

Les données présentées dans cette première étude sont issues du protocole CanMem (pour Cancer et Mémoire) réalisé dans le cadre du travail de thèse de Nastassja Morel. Ce protocole a débuté en 2010 au sein de l'unité de recherche U1077 dirigée par le Pr Francis Eustache, dont le promoteur était le Centre François Baclesse de Caen, le médecin investigateur le Pr Florence Joly et les responsables scientifiques les Pr Bénédicte Giffard et Francis Eustache. Cette étude avait pour objectif principal de mieux comprendre les troubles mnésiques observés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avant et après traitement par chimiothérapie au moyen de mesures de neuropsychologie et de neuroimagerie. Ce programme de recherche était financé par le Cancéropôle Nord-Ouest, le comité du Calvados de la Ligue Contre le Cancer, le prix Ruban Rose Qualité de Vie 2011 de l'association « Le Cancer du Sein, Parlons-en ! », la Fondation ARC et l'Institut National du Cancer (INCa).

Au cours de ce protocole, des patientes diagnostiquées pour un cancer du sein, âgées de 45 à 65 ans et des sujets contrôles de même âge ont été recrutés pour un suivi longitudinal de 18 mois composé d'exams en neuropsychologie et neuroimagerie. Les patientes étaient évaluées avant le début de la chimiothérapie (T1), environ 1 mois après chimiothérapie (T2, soit 6 mois après T1), puis environ 1 an après chimiothérapie (T3, soit 18 mois après T1) (Figure 18). Le bilan neuropsychologique comprenait une évaluation de la mémoire épisodique rétrospective, de la mémoire autobiographique, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et attentionnelles et de la vitesse de traitement. Une évaluation des symptômes anxieux et dépressifs, du *self*, et de la qualité de vie était également réalisée. Dans le cadre de l'étude 1 de ce travail de thèse, nous nous sommes uniquement intéressés aux données neuropsychologiques et psychologiques mesurées à T1 et T2.

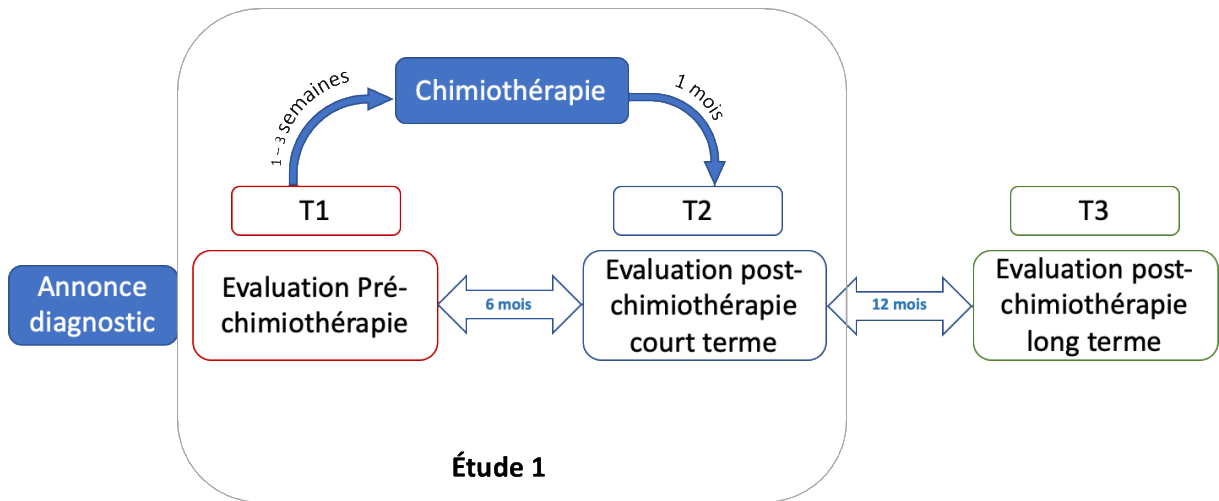


Figure 15. Design du protocole CANMEM

## Étude 1 : Mémoire autobiographique et self dans le cancer du sein

La mémoire autobiographique se compose d'un ensemble de connaissances sur soi et de souvenirs personnellement vécus nécessaires à la construction d'un sentiment d'identité. Cette mémoire entretient un lien privilégié avec les représentations de soi, c'est-à-dire le *self*. Selon le modèle *self-memory-system* de Conway & Pleydell-pearce, (2000), le *self*, construit à partir de nos connaissances et souvenirs autobiographiques, influence la récupération de nos souvenirs. Une revue a récemment souligné que, suite à l'annonce du diagnostic, les patientes devaient modifier leurs représentations de soi et leur base de connaissances autobiographiques en y ajoutant la période de cancer, période traumatisante qui pourrait avoir une influence sur le *self-memory-system* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Sebri et al., 2020). De plus, les traitements, et notamment la chimiothérapie, sont connus pour affecter la mémoire épisodique et l'hippocampe (Apple et al., 2017; Kesler, Janelsins, et al., 2013), nécessaires à la récupération de souvenirs épisodiques, et pourraient donc affecter la mémoire autobiographique des patientes traitées.

Ainsi, l'objectif de cette étude 1 était d'évaluer le lien entre *self* et mémoire autobiographique dans le cancer du sein, et l'impact de la chimiothérapie sur le rappel de souvenirs épisodiques de patientes traitées pour un cancer du sein.

Vingt-six patientes atteintes d'un cancer du sein et 17 sujets sains appariés en genre et en âge étaient évalués à T1 (avant chimiothérapie) et six mois plus tard à T2 (environ un mois après chimiothérapie). La mémoire autobiographique était évaluée à l'aide du TEMPau (Piolino et al., 2003) et le *self* à l'aide du questionnaire des représentations de soi (QRS, Duval et al., 2012). La cotation des souvenirs était réalisée selon la méthode proposée par Levine *et al.* (2002), visant à distinguer les détails sémantiques et épisodiques, puis à les classer en sous-catégories. Dans cette étude nous nous sommes intéressés aux sous-catégories des détails épisodiques : événements, temps, lieu, perceptions, pensées/émotions. Deux scores de *self* étaient analysés dans cette étude : le score de certitude reflétant le niveau d'affirmation et de stabilité des représentations de soi, et le score de valence. Ainsi, des scores de certitude et de valence élevés reflétaient des représentations de soi affirmées et positives. Une batterie de tests neuropsychologiques (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives et vitesse de traitement) était également réalisée pour évaluer le profil cognitif des patientes.

Le niveau de richesse des détails épisodiques était similaire à T1 et T2 chez les patientes et les sujets sains, suggérant une absence d'impact négatif de la chimiothérapie. Ces résultats étaient cohérents

avec des capacités cognitives préservées chez les patientes suite au traitement par chimiothérapie. Cependant, un effet significatif du groupe était observé pour la catégorie de détails pensées/émotions avec des patientes qui rapportaient plus de détails que les sujets sains. Plus exactement, une interaction entre l'effet groupe et le score de certitude de *self* était observée. Ainsi, à l'inverse des sujets sains, moins les patientes avaient un *self* affirmé, plus elles rapportaient de détails épisodiques de type émotions/pensées dans leurs souvenirs.

Cette étude 1 révèle que le *self*, plutôt que la chimiothérapie, aurait une influence sur la récupération de souvenirs autobiographiques dans le cancer du sein. Les résultats observés suggèrent que les patientes ayant un *self* peu affirmé pourraient mettre en place des stratégies de coping non fonctionnelles visant à maintenir une représentation de soi stable, à l'inverse des patientes avec un *self* affirmé qui seraient engagées dans des stratégies de coping fonctionnelles leur permettant d'avoir des performances similaires aux sujets sains.



## **Relationship between self-representations and autobiographical memory in patients with breast cancer treated by chemotherapy: a longitudinal study**

(en préparation)

Mylène Duivon<sup>a</sup>, Joy Perrier<sup>a</sup>, Florence Joly<sup>b,c,d,e</sup>, Jacques Dayan<sup>a,f</sup>, Idir Licaj<sup>b,g,h</sup>, Lucie Raoul<sup>a</sup>, Nastassja Morel<sup>a</sup>, Pascale Piolino<sup>i,j</sup>, Djellila Allouache<sup>c</sup>, Sabine Noal<sup>c</sup>, Christelle Levy<sup>c</sup>, Francis Eustache<sup>a</sup>,  
Bénédicte Giffard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Normandie Université, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France

<sup>b</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Contre le Cancer, Caen, France

<sup>c</sup> Medical Oncology Department, Caen University Hospital, Caen, France

<sup>d</sup> Normandie Université, UNICAEN, INSERM, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>e</sup> Medical Oncology Department, François Baclesse Centre, Caen, France

<sup>f</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, Guillaume Rénier University Hospital, Rennes, France

<sup>g</sup> Clinical Research Department, François Baclesse Centre, Caen, France

<sup>h</sup> Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, UiT-The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

<sup>i</sup> University of Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Psychology Institute, Memory and Cognition Lab, Boulogne Billancourt, France

<sup>j</sup> INSERM U894, Psychiatry and Neuroscience Centre, University of Paris Descartes, Paris, France

Corresponding author: Bénédicte Giffard

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine

Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN

Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS)

2 rue des Rochambelles F-14032 Caen Cedex CS 14032 France

Phone: +33 (0)2 31 56 62 79; E-mail: [benedicte.giffard@unicaen.fr](mailto:benedicte.giffard@unicaen.fr)

**Abstract**

Breast cancer (BC) and its treatments, especially chemotherapy, seem to affect autobiographical memory (AM). AM is bi-directionally linked to self-representations which are frequently modified during cancer. In the current study, we aimed to evaluate the relationship between AM retrieval performances and self-representations in 26 BC patients compared to 17 healthy controls and the influence of chemotherapy treatment. Both groups were evaluated twice, before (T1) and after chemotherapy (T2) for patients and over the same timeframe for healthy controls. We measured the relationship between the wealth of details reported during the AM retrieval task (TEMPau task) and the qualities (i.e. certainty and valence) of self-representations (Questionnaire of Self-Representations). Patients had globally preserved AM retrieval performances and chemotherapy had no impact on the wealth of details retrieved during the AM task. Nevertheless, in contrast to healthy controls, patients with lower self-certainty retrieved more thought and emotion details than patients with higher self-certainty did whatever the time considered. Thus, the difference of AM retrieval observed in patients might be related to modifications of self-representations due to a brutal life-threatening event represented by cancer diagnosis, instead of chemotherapy negative effect. This may represent coping strategies and deserves additional investigations.

**Keywords:** breast cancer; autobiographical memory; cognition; self-representations; chemotherapy

## Introduction

Autobiographical memory (AM) refers to personal information and memories accumulated since childhood. AM retrieval is a complex constructive and dynamic process that allows us to travel back into the past and mentally relive subjective experiences by recollecting and binding details (i.e., images and feelings) about episodic memories (Piolino et al., 2009). These relived experiences, i.e. memories, are stored in episodic memory and their retrieval requires working memory, in order to actively maintain information over the short term (Unsworth et al., 2012). Executive functions are also needed to inhibit irrelevant information, as well as to focus attention on memory retrieval (Williams et al., 2007). Episodic memory, working memory, and executive functions are known to be impaired in patients with non-cerebral nervous system cancer, especially during and after chemotherapy (Janelsins et al., 2018; Jim et al., 2012; Joly et al., 2015; Mandelblatt et al., 2018; Underwood et al., 2018). Thus, if one of these cognitive domains is impaired during cancer and its treatments, it may affect patients' AM functioning. Indeed, in previous studies evaluating AM, breast cancer (BC) patients treated with chemotherapy 3 to 4 years earlier retrieved more overgeneral memories than healthy controls did (Bergouignan et al., 2011; Nilsson-Ihrfelt et al., 2004).

AM retrieval is largely related to one's self (i.e., representation of one's attitudes, beliefs, goals, and self-images). According to the self-memory system proposed by Conway & Pleydell-Pearce (2000), the self must be in agreement with autobiographical memories, and interacts with AM to control the process of retrieving specific memories from episodic memory. A stressful event such as cancer, with all the attendant physical, psychological and cognitive changes, may affect patients' perceptions of themselves (Helms et al., 2008). Most studies evaluating the self in patients with cancer have focused on self-body images i.e. perceiving and dealing with physical changes (Przedziecki et al., 2013) and self-efficacy i.e. perceiving one's abilities in areas such as problem solving and physical functioning (White et al., 2017). Both these categories of self-representations are impaired in patients with BC. According to the self-memory system, such impairments in self-representations could lead to AM impairments. However, to our knowledge no study has assessed this relationship in patients with BC.

Consequently, the main objective of the present longitudinal study was to assess the performance of AM retrieval in BC and its relationship with self-representations. The second objective was to evaluate the impact of chemotherapy and the influence of cognitive functioning on AM retrieval of patients with BC.

To this end, we assessed the AM and self-representations of patients with BC after their diagnosis but before chemotherapy (T1) and six months later (T2; i.e., 1 month after the end of chemotherapy), and compared them with healthy controls assessed at T1 and T2. Cognitive functions i.e. episodic memory,

working memory, and executive functions, were also evaluated to understand their role in the functioning of AM retrieval in patients.

We hypothesised that announcement of cancer diagnosis would induce modifications of the self-representations of patients and that this modification would influence the richness of details recalled during the AM task. More specifically, we expected to observe worse self-representations in patients newly diagnosed with BC compared with healthy controls, associated with less specific and detailed memories.

We hypothesised that AM retrieval impairments observed after the diagnosis would be exacerbated after chemotherapy treatment. Moreover, we expected to observe impaired episodic memory, working memory, and executive functions in patients compared with healthy controls especially after chemotherapy treatment. We hypothesised that these cognitive impairments would be associated with less specific and descriptive memories in patients with BC.

## **Methods**

### ***Participants and procedure***

The eight inclusion criteria for patients newly diagnosed with BC were (i) at least 45 years old, (ii) no metastatic BC, (iii) after surgery (tumorectomy or mastectomy), (iv) before chemotherapy (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide and docetaxel) and radiotherapy and/or hormonal therapy, (v) no major psychiatric disorder before or during BC diagnosis according to DSM-IV criteria (Mini-International Neuropsychiatric Interview), and absence of depressive state as measured with the abridged version of the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961), (vi) no neurological disease, (vii) no drug use or alcohol abuse, and (viii) no global cognitive impairment, as measured with the Mini Mental Status Examination (Kalafat, Hugonot-Diener, & Poitrenaud, 2003). See Morel et al. (2015) for the recruitment procedure. The control group of healthy women met the same inclusion criteria as the patients, plus a criterion of no past or present cancer history. All participants provided their written informed consent to the study, conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee.

Patients were seen after cancer diagnosis and surgery at T1 (i.e., one to three weeks before chemotherapy) and 6 months after, at T2 (i.e., 1 month after the end of chemotherapy). The same period of 6 months between T1 and T2 was applied to the control group. At T2, two patients and nine healthy controls withdrew, and AM recordings were missing for three patients and two healthy controls. We therefore analysed the results of 26 patients with BC and 17 healthy controls. The same battery of questionnaires and neuropsychological tests was administered at T1 and at T2.

### ***Cognitive assessment***

Memory encoding and retrieval processes were assessed with the Encoding Storage Retrieval task (ESR; Eustache, Desgranges, & Lalevée, 1998) and the Battery of Mnestic Efficiency 144 (BEM 144; Signoret, 1991). Working memory was assessed with the digit spans forwards and backwards of the Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1997), and executive functions with the Trail Making Test (TMT) Parts A and B (Reitan, 1958) and the formal and semantic verbal fluency test (Cardebat et al., 1990). Six composite cognitive scores were calculated, based on a procedure described in La Joie et al. (2014), to minimize the issue of multiple statistical testing. Performances were z-transformed and combined (before averaging, z scores derived from reaction times and errors were reversed so that increasing values indicated better performances). Episodic memory encoding and retrieval scores were derived from the ESR (assessing verbal processing with a list of 16 words) and BEM 144 (assessing visual processing with a list of eight nonfigurative graphic signs). We used recognition performances for superficially and incidentally encoded verbal and visual items to measure encoding abilities (encoding episodic memory task), and free recall performances for deeply and intentionally encoded verbal and visual items to measure retrieval abilities (retrieval episodic memory task). Total scores on the digit spans backwards and forwards were summed to obtain a working memory score. Similarly, we combined performances on the TMT (time difference between Parts B and A, and number of Part B perseverative errors) and verbal fluency tasks (number of words beginning with p and number of words in the *animals* category produced in 2 min) to obtain an executive function (flexibility) score. The processing speed score corresponded to the time taken to perform the TMT Part A.

### ***Anxiety and depression assessment***

Anxiety was measured with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1970). *State anxiety* refers to the state of anxiety felt by a participant while responding to the questionnaire, whereas *trait anxiety* refers to anxiety felt more generally, in everyday life. Each subscale score ranges from 20 to 80, with higher scores indicating greater anxiety. Depressive state was measured with the BDI. BDI scores range from 0 to 39, with higher scores indicating greater depression (0-3: no depression; 4-7: minimal depression; 8-15: moderate depression; 16-39: severe depression).

### ***Quality of life assessment***

The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) is a self-report questionnaire measuring cancer patients' quality of life over the past 7 days. Its 27 items (e.g., *I have a lack of energy*, *I feel sad*) are rated on a 5-point Likert scale ranging from 0 (*Not at all*) to 4 (*Very much*), with higher scores indicating better quality of life. Items describe four domains of wellbeing: physical, social/family, emotional, and functional.

### ***Self-representations assessment***

To assess their self-representations, participants completed the Questionnaire of Self-Representations (QSR; Duval et al., 2012) inspired by three commonly used self-concept scales: Tennessee Self-Concept Scale 2 (Fitts & Warren, 1996), Revised Self-Consciousness Scale (Scheier & Carver, 1985), and Self-Concept Clarity Scale (Campbell et al., 1996). Participants rate 50 positive or negative descriptive statements (e.g., *I am an honest person, I do not feel at ease with other people*) on a 4-point Likert-like scale ranging from 1 to 4 (1: *Does not describe me at all*; 2: *Describes me a little*; 3: *Describes me well*; 4: *Describes me absolutely*). Each statement belongs to a particular category of self-representation: physical, moral ethical, personal, family, social, cognitive, or emotional. We calculated the percentage of definite responses to obtain a **certainty score** (i.e., index of clarity, assertiveness, and stability of individual self-representations). *Does not describe me at all* and *Describes me absolutely* responses indicating clear-cut and consistent self-representations were scored 1 point. By contrast, *Describes me a little* and *Describes me well* responses were regarded as vague responses and scored 0 point. Thus, the higher the certainty score, the more assertive the self-representation. To measure self-esteem, we calculated a **valence score**, by summing the ratings of each statement (for negative descriptive statements, scores were reversed so that higher scores indicated a positive valence). Thus, the higher the valence score, the more positive the self-representation. Certainty and valence scores, based on the 50 statements, were converted into percentages (taking all categories of self-representations together).

### ***Autobiographical memory assessment and scoring***

AM was assessed using the Test Episodique de Mémoire du Passé autobiographique (TEMPau ; Piolino et al., 2003). Participants were instructed to retrieve an episodic memory, defined as being a unique event lasting less than a day, located in time and space, and recalled with factual and emotional details. No cue-word was given for event retrieval, and there was no time limit. Participants had to retrieve spontaneous memories from three lifetime periods: 18-30 years old, the last 2 years except for the last 6 months, and the last 6 months (memories not related to cancer).

We used Levine et al. (2002)'s scoring system. Each memory was segmented into unique details referred to information about the central event classified in event, time, place, perceptual, and thought/emotion categories (e.g., "In July [time]/my husband [event]/and I [event]/were sitting [perceptual]/on the beach [place]/, I was so happy [thought/emotion]"). **Event** or **episodic richness** (happenings, individuals present, weather conditions, physical/emotional actions, reactions in others) was scored between 0 and 6 points. Thus, a score of 0 was attributed to a response based on semantic knowledge rather than episodic memory, and 6 points were attributed to a specific memory with a rich

relived description that was highly detailed (presence of all the details in this category: happenings, individuals present, weather conditions, physical/emotional actions, reactions in others). **Time** (year, season, month, day of week, time of day), **place** (city, street, building, room, part of room), **perceptual** (auditory, olfactory, tactile, taste, and visual sensory details, body position, duration) and **thought/emotion** (emotional state, thoughts, implications) were each scored between 0 (no information or semantic details were reported) and 3 (highly specific, rich and vivid description) points (Levine et al., 2002). The sum of these five categories corresponded to the episodic re-experiencing score of the memory [0 18], with a higher score indicating a detailed memory with an emerging feeling of re-experiencing. According to the scoring of Levine et al. (2002) and Renoult et al. (2020) we scored the external details of each memory. External details were not associated with self-representations or group but with time and cognitive performances in the same way as internal details. Thus, these data were not reported in this study.

We also assessed the **specificity** of each memory, in accordance with Piolino et al. (2003). Specificity was scored from 0 (response absent or general knowledge) to 4 (specific and unique event located in time and place with a rich and vivid description).

A second independent rater assessed a sample (25%) of episodic memories. Interrater agreement was 77%, and reliability calculated with Cohen's kappa was substantial ( $\kappa = 0.72$ ,  $p < 0.001$ ).

Immediately after event retrieval, participants were asked to rate the emotional characteristics of their memory on two Likert-like scales: **emotional valence**, ranging from 0 (*Unpleasant event*) to 5 (*Pleasant event*), and **emotional intensity**, ranging from 0 (*Low intensity*) to 5 (*High intensity*). For both assessments, patients rated the emotions they had experienced when the event originally took place (i.e., at encoding) and the emotions they experienced during the TEMPau task (i.e., at retrieval).

[Table 1 near here]

### ***Statistical analyses***

Statistical analyses were performed with R software, with statistical significance set at  $p \leq 0.5$ . The Chi-squared test was used to assess the distribution of patients' clinical characteristics. To compare the demographic characteristics of patients and healthy controls, we used the Student's t test (when the normality hypothesis could not be rejected by the Shapiro-Wilk test) or the Wilcoxon test (when the normality hypothesis was rejected).

We did not formulate any hypothesis beforehand about the influence of self-representations or chemotherapy on a specific lifetime period, and no significant difference was found between AM

scores for the three lifetime periods. We therefore summed the three periods for the purposes of all subsequent analyses.

We conducted linear mixed-effects models analyses with the package nlme to evaluate the influence of self-representations, cancer (patients vs healthy controls), chemotherapy (T1 vs T2), and cognitive functioning (z-scores of cognitive domains assessed) on AM retrieval scores. Subject was entered as random effect and group (patients and healthy controls), chemotherapy (T1, T2), QSR certainty and valence scores, and neuropsychological z scores as fixed effects. Then we realised a stepwise model selection by AIC with the package MASS, in order to obtain the best-fitted linear mixed-effects model. Thus, we reported p-values of the factors included in the best-fitted model. One healthy control was removed from the linear mixed-effects analysis due to a missing QSR score at T1. Spearman correlational analyses were realised with the package Hmisc to evaluate the correlation between self-representations and AM retrieval scores, and the association between STAI, BDI scores and AM retrieval scores to check the influence of psychological factors on AM retrieval. We conducted a factorial repeated-measures ANOVA with the between-participants factor group (controls, patients) and the within-participants factor time (T1, T2) to compared neuropsychological and psychopathological scores. Tukey post hoc analyses were conducted with the package multcomp. Effect size calculation were conducted with the package effectsize for ANOVA ( $\eta^2 > 0.01$  small effect,  $\eta^2 > 0.06$  medium effect and  $\eta^2 > 0.14$  large effect) and Student's t test (Cohens'  $d > 0.20$  small effect,  $d > 0.50$  medium effect,  $d > 0.80$  large effect).

## Results

### *Characteristics of patients and healthy controls*

#### *Demographic and clinical characteristics*

There was no age difference ( $p = 0.75$ ) between patients ( $M = 53.9$  years,  $SD = 5.5$ , range = 44-62) and healthy controls ( $M = 53.3$  years,  $SD = 6.0$ , range = 45-65), and no difference in education level ( $p = 0.25$ ) between patients ( $M = 12.35$  years,  $SD = 3.3$ , range = 7-19) and controls ( $M = 11.29$  years,  $SD = 2.8$ , range = 9-17). Concerning clinical characteristics, seven patients had been diagnosed with Stage I BC, 11 with Stage II, and eight with Stage III. Seven patients had undergone a mastectomy and 19 patients a tumorectomy.

#### *Neuropsychological characteristics*

Table 2 summarises the general cognitive scores of patients and controls at T1 and T2. Results revealed a significant effect of group on the working memory score, with patients having lower working memory performances than controls  $F(1, 41) = 17.03$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.29$ . A group comparison revealed no



impact of BC on other cognitive domains. A time comparison revealed no impact of chemotherapy on patients' cognition. There was a significant interaction for episodic memory retrieval  $F(1, 41)=6.83$ ,  $p = 0.012$ ,  $\eta^2 = 0.14$ , but post hoc analyses indicated no significant difference between groups, either at T1 or at T2.

[Table 2 near here]

### ***Self, psychopathological, and quality of life characteristics***

Table 3 summarises QSR and psychopathological scores of controls and patients, and quality of life of patients. Analyses revealed a significant effect of time on depression  $F(1, 41)=5.75$ ,  $p=0.02$ ,  $\eta^2 = 0.12$ , with higher scores of depression at T2 than T1 whatever the group considered. There was a significant interaction between time and group for the STAI state score  $F(1, 41)=5.25$ ,  $p=0.03$ ,  $\eta^2 = 0.11$ , however post hoc analysis revealed no significant differences. Concerning scores of the FACT-G, patients reported significant worse total ( $p=0.05$ ,  $\eta^2 = 0.42$ ) and physical well-being ( $p<0.01$ ,  $\eta^2 = 0.57$ ) and near significant worse social well-being after chemotherapy than before ( $p=0.06$ ,  $\eta^2 = 0.40$ ).

[Table 3 near here]

### ***Autobiographical memory (AM) retrieval performances and association with other factors***

AM retrieval scores are summarised in the Table 4.

[Table 4 near here]

### ***Self and AM retrieval relationship***

Results of the linear mixed effects analyses revealed QSR certainty score was negatively associated with scores of thought/emotion ( $p=0.028$ ), specificity ( $p=0.029$ ), and near significantly associated to perceptual score ( $p=0.055$ ) (see Table 5). QSR valence score was positively associated with perceptual ( $p=0.023$ ) and specificity ( $p=0.016$ ) scores. There was a significant interaction between group and QSR certainty ( $p=0.023$ ) for the thought/emotion score. Thus, we realised correlation analysis to evaluate the association between QSR and thought/emotion scores in patients and healthy controls independently. As certainty and valence of self-representations are supposed to be associated, we realised correlations for both scores. There was a non-significant positive correlation between scores of thought/emotion and QSR certainty in healthy controls ( $r=.20$ ,  $p=0.28$ ), but a significant negative correlation in the group of patients ( $r=-.29$ ,  $p=0.035$ ) i.e. patients with lower self-certainty retrieved more thought/emotion details than patients with higher self-certainty did (see Figure 1). A significant positive correlation between scores of thought/emotion and QSR Valence in healthy controls ( $r=.58$ ,  $p<0.001$ ), but not in the group of patients ( $r=-.07$ ,  $p=0.62$ ) was observed (see Figure 1).

[Figure 1 near here]

#### *Influence of cancer and chemotherapy on AM retrieval*

Results of the linear mixed effects analyses revealed a significant effect of group for the thought/emotion score ( $p=0.038$ ), with patients having a higher score than controls i.e. patients retrieving more thought/emotion details in their memories, than controls. A significant effect of time, with higher score at T2 than T1, was observed for the score of episodic richness ( $p=0.019$ ) whatever the group considered. Concerning emotional ratings of each memory (see Table 4), results revealed a significant and large effect of time for the intensity at encoding ( $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.34$ ) and at retrieval ( $p=0.015$ ,  $\eta^2=0.14$ ), with higher intensity at T2 than T1 for both groups.

#### *Neuropsychological association with AM retrieval*

Concerning neuropsychological influence on AM retrieval, the linear mixed effects analyses (see Table 5) revealed a positive association between the performances of episodic memory encoding and the time ( $p=0.006$ ) and episodic re-experiencing ( $p=0.014$ ) scores. Working memory performances was positively associated with perceptual score ( $p=0.050$ ).

[Table 5 near here]

#### *Psychopathological association with AM retrieval*

Correlation analyses revealed no significant association between BDI, STAI and AM retrieval scores in patients. In healthy controls, BDI and STAI were negatively related to the scores of time, thought/emotion and episodic re-experiencing  $r= -0.34$  to  $-0.67$ ,  $p<.05$ .

### **Discussion**

We sought to evaluate AM retrieval in patients with BC and its association with self-representations after cancer diagnosis, as well as the influence of chemotherapy treatment and cognitive performances on AM retrieval. For this purpose, performances of AM retrieval of patients were evaluated after diagnosis but before chemotherapy (T1), then after (T2) chemotherapy treatment, and compared with a healthy control group. We evaluated the valence and certainty about self-representations, i.e. if patients had positive and assertive self-representations or on the contrary, negative and uncertain self-representations using the QSR. We also evaluated cognitive performances (i.e. episodic memory, working memory and executive functions) with a battery of neuropsychological tests. AM retrieval was globally preserved in patients and no significant negative effect of chemotherapy was observed on AM retrieval and cognitive performances of patients. However, patients with lower certainty about their self-representations had more thought and emotion details retrieval than patients with higher self-

certainty had, in contrast to healthy controls. Thus, the modification of AM retrieval observed in patients with BC might be related to self-representations changes after cancer diagnosis and not by chemotherapy treatment or cognitive functioning impairment.

In some patients, living with BC affects their self-efficacy and body image which is known to be related with AM retrieval (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Przedziecki et al., 2013; White et al., 2017). However, up to now no study had assessed AM according to the self-representations of patients with BC. In the current study, analyses suggest that the modification of AM retrieval in patients with BC might be related to self-representations modifications. According to the literature, valence and certainty about self-representations are related: people with higher valence of self-representations are more certain about both positive and negative self-representations (Baumgardner, 1990). Indeed, the same results were observed for the valence and the certainty of self-representations, i.e. patients with lower valence score also significantly reported more thought and emotion details (no significant correlation) whereas healthy controls with lower valence reported less vivid and rich thought and emotion details (significant correlation). Higher certainty and valence about self-representations are usually associated with better AM retrieval (Addis & Tippett, 2004; Martinelli et al., 2013), as observed in healthy controls. Thus, these results raised the possibility of an altered AM and self relationship in patients with BC to cope with self-representations modifications induce by cancer diagnosis. After cancer diagnosis, thinking about side effects of treatments especially chemotherapy and fear of death are some examples of stressful thoughts that may disturbed self-representations of patients. In our study, it seems that patients have two ways to adapt their AM retrieval in order to cope with modifications of self-representations i.e. accept modifications of self and deal with it or avoid it. AM is involved in maintaining a self-continuity, i.e. maintaining clearly defined and temporally stable self-representations. Thus AM might be a support to maintain or restore self-representations of patients (Bluck & Liao, 2013). Studies have observed that healthy controls with low self-continuity reported more often thinking or talking about past memories in order to create a continuity in their self-representations (Berna et al., 2016; Bluck & Alea, 2008). In our study, this mechanism could be embodied by more retrieval of details about their thoughts and emotions felt when they encoded their memories. Thus, AM may serve as a way remembering past before diagnosis and restoring their self in patients reporting lower certainty about their self-representations. On the contrary, patients with higher certainty about their self-representations reported less thought and emotion details. This higher certainty may represent a way to avoid thinking about changes in self-representations due to BC. This is line with the strategy of escaping emotional triggers reported by Lally, (2010). This strategy would imply avoiding everything reminding BC, and seems closed to the functional avoidance mechanism underlying overgeneral memories according to the CaRFAX model of Williams, (2006).

In contrast to previous findings, our results failed to show AM retrieval deficit after chemotherapy in patients with BC. Previous AM studies in patients with BC 3 or 4 years after the cancer diagnosis found more overgeneral memories retrieval in patients than in healthy controls (Bergouignan et al., 2011; Nilsson-Ihrfelt et al., 2004). Nilsson-Ihrfelt et al. (2004) analysed the number of specific memories (i.e., events that occurred at a particular time and place and lasted less than a day) retrieved during the Autobiographical Memory Task (AMT; Williams & Broadbent, 1986). During the AMT, administered by phone, participants had to retrieve a memory within 60 seconds, in response to an emotionally valenced cue word (negative/positive/neutral). Results showed that patients retrieved more nonspecific memories than healthy controls. Bergouignan et al. (2011), assessed AM through the TEMPau task with an additional instruction (i.e., two positive and two negative events had to be retrieved for each lifetime period). Results revealed that patients with BC retrieved fewer specific memories than healthy controls. In our study, no difference was found between patients and controls, concerning the specificity of the memories they retrieved. In Nilsson-Ihrfelt et al. (2004), environmental conditions were not controlled and were not the same for all participants. This may have induced a bias and could explain the discrepancy with our results. Moreover, in both these studies, patients had to retrieve positive and negative memories, whereas in our study, participants could recall the memory of their choice, with no valence constraint, and both patients and controls spontaneously retrieved more positive than negative memories (mean valence at encoding and retrieval of the memory was higher than the neutral valence score). This result is in accordance with previous studies where patients reported more specific memories in response to a positive valenced emotional cue than to a negative one (Bergouignan et al., 2011; Nilsson-Ihrfelt et al., 2004). We can therefore suppose that, in our study, patients had the same performances as controls because they retrieved more positive memories, which have been proved to be more specific than memories with a negative valence (Sheldon & Donahue, 2017).

Episodic memory, working memory, executive functions, and processing speed are known to be impaired in patients with BC, especially after chemotherapy treatments. In our study, patients had lower working memory performances than controls at both T1 and T2, revealing the impact of cancer, as opposed to chemotherapy, on working memory. No difference was observed between T1 and T2 in any of the other cognitive domains we assessed in either patients or controls, leading us to surmise that chemotherapy has no influence on the neuropsychological performances of patients with BC. These results do not concur with the majority of studies, which report cognitive deficits associated with chemotherapy in patients with BC (for a review, see Wefel & Schagen, 2012). However, as mentioned by recent studies (Bernstein et al., 2017; Ganz, 2014; Hermelink, 2015) the extent of chemotherapy's involvement in patients' cognitive impairment is subject to debate. Many of the

studies showing cognitive deficits following chemotherapy were cross-sectional, and several longitudinal studies have reported cognitive deficits already prior to the initiation of chemotherapy (Klemp et al., 2018; Perrier et al., 2020). A meta-analysis of studies assessing the cognition of patients with BC treated by chemotherapy found that the effect of chemotherapy depended on the design of the study (cross-sectional or longitudinal), the nature of the control group (healthy controls or patients not receiving hormone therapy), and the cognitive domain being assessed (Bernstein et al., 2017). The reported impact of chemotherapy was more negative in cross-sectional studies comparing patients treated by chemotherapy with healthy controls, and the most impacted domains were memory and executive functions. Moreover, the lack of chemotherapy influence on cognitive functioning in our sample is in accordance with the patients' AM retrieval performances.

We also look for the influence of cognitive functioning on the performance of AM retrieval. Results revealed whatever the group and the time considered, a significant relation between neuropsychological performance and AM retrieval scores. Higher episodic memory encoding performance was related to more time details retrieval and memories with higher episodic re-experiencing. Higher working memory performance was related to more perceptual details retrieval. These results concord with the literature observing the role of episodic memory and working memory on AM retrieval functioning.

In our study, patients and healthy controls recruited had no major psychological disorders or depressive state. Furthermore, our results revealed no difference between depressive and anxiety state between patients and controls, and psychological state of patients was not correlated with AM retrieval performance. Thus, the modification of AM details retrieval in patients observed in our study cannot be attributed to psychological disorders as reported in previous studies (Brewin et al., 1998; Kangas et al., 2005). These low levels of anxiety and depression observed in our group of patients could be a sign of an engagement in coping strategies. Indeed several studies have revealed patients engaged in adaptive coping strategies such as acceptance, positive reappraisal, and fighting spirit had better psychological well-being (Cheng et al., 2019; Kvillemo & Bränström, 2014).

Our study had several limitations. The small sample of participants and the longitudinal design limited the statistical power analysis. Patients had to be willing to participate in a longitudinal, 18-month protocol involving three sessions of neuropsychological and neurological assessments. Hence, our sample may have represented a population of patients with particularly forceful and positive personality traits who were maybe already engaging in coping strategies. Engagement in coping strategies could be an explanation of the low level of anxiety and depression as well as the lack of

general cognitive impairments observed in this group of patients (Andreotti et al., 2015; Reid-Arndt & Cox, 2012).

### **Conclusions**

The present study revealed no deficit of AM retrieval performances in patients with BC. Nevertheless, we highlighted a modification of the association between AM retrieval of thought and emotion details and self-representations in patients with BC compared with healthy controls. Our longitudinal assessment showed that chemotherapy did not induce an AM deficit in our patients with BC. This result is consistent with our finding that chemotherapy had no impact on the cognitive functions involved in AM retrieval. These results suggest that self-representations modifications after cancer diagnosis rather than chemotherapy might modify one particular aspect of AM retrieval in patients with BC. This modification could be involved in process of maintaining or restoring certainty about their self-representations. Additional research is required to investigate this association between self-representations and AM retrieval in patients with BC and the role of coping strategies in this association.

### **Financial support**

This work was supported by the Northwest France cancer hub (Canceropôle Nord-Ouest); the French charities Ligue Contre le Cancer under Grant JG/GB/MA/VSP-9625; Le Cancer du Sein Parlons-En! (Pink Ribbon); and the French Ministry of Higher Education and Research.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank Aurélie Daireaux, Chantal Rieux, and the oncologists in the medical oncology department of the François Baclesse Centre in Caen (Dr Delcambre, Dr Ollivier, Dr Berthet, Dr Segura and Dr Swisters) for their help in patient recruitment. The authors would like to thank Fanny Pottier, Céline Graule, Caroline Baylac and Aurélia Siroit for their help with the data acquisition, and the patients and volunteers for taking part in this study. The authors would like to thank Elisabeth Portier for reviewing the English style and Celine Becquet for her comments and help during the AM scoring.

### **Disclosure statement**

The authors report no conflict of interest.

## References

- Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself: Autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56–74. <https://doi.org/10.1080/09658210244000423>
- Andreotti, C., Root, J. C., Ahles, T. A., McEwen, B. S., & Compas, B. E. (2015). Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline. *Psycho-Oncology*, 24(6), 617–623. <https://doi.org/10.1002/pon.3683>
- Baumgardner, A. H. (1990). To know oneself is to like oneself: Self-certainty and self-affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(6), 1062–1072. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.6.1062>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Bergouignan, L., Lefranc, J. P., Chupin, M., Morel, N., Spano, J. P., & Fossati, P. (2011). Breast Cancer Affects Both the Hippocampus Volume and the Episodic Autobiographical Memory Retrieval. *PLoS ONE*, 6(10), e25349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025349>
- Berna, F., Göritz, A. S., Schröder, J., Martin, B., Cermolacce, M., Allé, M. C., Danion, J., Cuervo-lombard, C. V., & Moritz, S. (2016). Self-disorders in individuals with attenuated psychotic symptoms: Contribution of a dysfunction of autobiographical memory. *Psychiatry Research*, 239, 333–341. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.029>
- Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., & Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83(February), 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028>
- Bluck, S., & Alea, N. (2008). Remembering being me: The self-continuity function of autobiographical memory in younger and older adults. *Self-Continuity: Individual and Collective Perspectives*, 55–70. <https://doi.org/10.4324/9780203888513-14>
- Bluck, S., & Liao, H.-W. (2013). I Was Therefore I Am: Creating Self-Continuity Through Remembering Our Personal Past. *The International Journal of Reminiscence and Life Review*, 1(1), 7–12. <http://www.ijrlr.org/ojs/index.php/IJRLR>
- Brewin, C. R., Watson, M., McCarthy, S., Hyman, P., & Dayson, D. (1998). Intrusive memories and depression in cancer patients. *Behaviour Research and Therapy*, 36(12), 1131–1142. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00084-9)

- Campbell, J. D., Trapnell, P. D., Heine, S. J., Katz, I. M., Lavalley, L. F., & Lehman, D. R. (1996). Self-concept clarity: Measurement, personality correlates, and cultural boundaries. *Journal of Personality and Social Psychology*, 70(1), 141–156. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.70.1.141>
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*, 90(4), 207–217.
- Cheng, C. T., Ho, S. M. Y., Liu, W. K., Hou, Y. C., Lim, L. C., Gao, S. Y., Chang, W. Y., & Wang, G. L. (2019). Cancer-coping profile predicts long-term psychological functions and quality of life in cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 27(3), 933–941. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4382-z>
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261–288. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.107.2.261>
- Duval, C., Desgranges, B., de La Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F., & Piolino, P. (2012). What happens to personal identity when semantic knowledge degrades? A study of the self and autobiographical memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 50(2), 254–265. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.019>
- Eustache, F., Desgranges, B., & Lalevée, C. (1998). Clinical evaluation of memory. *Revue Neurologique*, 154, S18-32.
- Fitts, W. H., & Warren, W. L. (1996). Tennessee self-concept scale manual: TSCS-2. In Los Angeles: Western Psychological Services. (p. 118).
- Ganz, P. A. (2014). Cancer treatment and cognitive function: chemotherapy is not the only culprit. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 28(9), 804–806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224481>
- Helms, R. L., O’Hea, E. L., & Corso, M. (2008). Body image issues in women with breast cancer. *Psychology, Health & Medicine*, 13(3), 313–325. <https://doi.org/10.1080/13548500701405509>
- Hermelink, K. (2015). Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients : the so-called chemo brain. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 51, 67–69. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv009>
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Ahles, T. A., Mohile, S. G., Mustian, K. M., Palesh, O., O’Mara, A. M., Minasian, L. M., Williams, A. M., Magnuson, A., Geer, J., Dakhil, S. R., Hopkins, J. O., & Morrow, G. R. (2018). Longitudinal trajectory and characterization of cancer-related cognitive



impairment in a nationwide cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(32), 3231–3239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6624>

Jim, H. S. L., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y. H., Hussin, M. G., Jacobsen, P. B., & Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3578–3587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5640>

Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., De Ruitter, M. B., Small, B. J., Dubois, M., LeFel, J., Schagen, S. B., Ahles, T. A., Wefel, J. S., Vardy, J. L., Pancré, V., Lange, M., & Castel, H. (2015). Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and update since 2012. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(6), 830–841. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019>

Kalafat, M., Hugonot-diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO [French standardization and range for the GRECO version of the “Mini Mental State” (MMS)]. *Revue de Neuropsychologie*, 13(2), 209–236.

Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2005). A prospective study of autobiographical memory and posttraumatic stress disorder following cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(2), 293–299. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.2.293>

Klemp, J. R., Myers, J. S., Fabian, C. J., Kimler, B. F., Khan, Q. J., Sereika, S. M., & Stanton, A. L. (2018). Cognitive functioning and quality of life following chemotherapy in pre- and peri-menopausal women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 575–583. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3869-3>

Kvillemo, P., & Bränström, R. (2014). Coping with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112733>

La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., Mézenge, F., Belliard, S., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2014). Intrinsic Connectivity Identifies the Hippocampus as a Main Crossroad between Alzheimer’s and Semantic Dementia-Targeted Networks. *Neuron*, 81(6), 1417–1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.026>

Lally, R. M. (2010). Acclimating to Breast Cancer. *Cancer Nursing*, 33(4), 268–279. <https://doi.org/10.1097/ncc.0b013e3181d8200b>

- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging, 17*(4), 677–689. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.4.677>
- Mandelblatt, J. S., Small, B. J., Luta, G., Hurria, A., Jim, H., McDonald, B. C., Graham, D., Zhou, X., Clapp, J., Zhai, W., Breen, E., Carroll, J. E., Denduluri, N., Dilawari, A., Extermann, M., Isaacs, C., Jacobsen, P. B., Kobayashi, L. C., Holohan Nudelman, K., ... Ahles, T. (2018). Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *Journal of Clinical Oncology, 36*(32), 3211–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00140>
- Martinelli, P., Anssens, A., Sperduti, M., & Piolino, P. (2013). The influence of normal aging and alzheimer's disease in autobiographical memory highly related to the self. *Neuropsychology, 27*(1), 69–78. <https://doi.org/10.1037/a0030453>
- Morel, N., Dayan, J., Piolino, P., Viard, A., Allouache, D., Noal, S., Levy, C., Joly, F., Eustache, F., & Giffard, B. (2015). Emotional specificities of autobiographical memory after breast cancer diagnosis. *Consciousness and Cognition, 35*, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.04.016>
- Nilsson-Ihrfelt, E., Fjällskog, M.-L., Liss, A., Jakobsson, O., Blomqvist, C., & Andersson, G. (2004). Autobiographical memories in patients treated for breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research, 57*(4), 363–366. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.01.009>
- Perrier, J., Viard, A., Levy, C., Morel, N., Allouache, D., Noal, S., Joly, F., Eustache, F., & Giffard, B. (2020). Longitudinal investigation of cognitive deficits in breast cancer patients and their gray matter correlates: impact of education level. *Brain Imaging and Behavior, 14*(1), 226–241. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9991-0>
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V. D., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain, 126*(10), 2203–2219. <https://doi.org/10.1093/brain/awg222>
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia, 47*(11), 2314–2329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020>
- Przedziecki, A., Sherman, K. A., Baillie, A., Taylor, A., Foley, E., & Stalgis-Bilinski, K. (2013). My changed body: breast cancer, body image, distress and self-compassion. *Psycho-Oncology, 22*(8), 1872–1879. <https://doi.org/10.1002/pon.3230>

- Reid-Arndt, S. A., & Cox, C. R. (2012). Stress, Coping and Cognitive Deficits in Women After Surgery for Breast Cancer. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 19(2), 127–137. <https://doi.org/10.1007/s10880-011-9274-z>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Renoult, L., Armson, M. J., Diamond, N. B., Fan, C. L., Jeyakumar, N., Levesque, L., Oliva, L., McKinnon, M., Papadopoulos, A., Selarka, D., St. Jacques, P. L., & Levine, B. (2020). Classification of general and personal semantic details in the Autobiographical Interview. *Neuropsychologia*, 144(January), 107501. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107501>
- Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1985). The Self-Consciousness Scale: A revised version for use with general populations. *Journal of Applied Social Psychology*, 15(8), 687–699. <https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.1985.tb02268.x>
- Sheldon, S., & Donahue, J. (2017). More than a feeling: Emotional cues impact the access and experience of autobiographical memories. *Memory & Cognition*, 45(5), 731–744. <https://doi.org/10.3758/s13421-017-0691-6>
- Signoret, J. L. (1991). La Batterie d'Evaluation Mnésique : BEM 144.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & E Lushene, R. E. (1970). The State-Trait Anxiety Inventory (Test Manual). In Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Underwood, E. A., Rochon, P. A., Moineddin, R., Lee, P. E., Wu, W., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2018). Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(2), 299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>
- Unsworth, N., Spillers, G. J., & Brewer, G. A. (2012). The role of working memory capacity in autobiographical retrieval: Individual differences in strategic search. *Memory*, 20(2), 167–176. <https://doi.org/10.1080/09658211.2011.651087>
- Wechsler, D. (1997). Wechsler memory scale (WMS-III) (Vol.14). In San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wefel, J. S., & Schagen, S. B. (2012). Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(3), 267–275. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0264-9>

White, L., Cohen, M., Berger, A., Kupzyk, K., Swore-Fletcher, B., & Bierman, P. (2017). Perceived Self-Efficacy: A Concept Analysis for Symptom Management in Patients With Cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(6), E272–E279. <https://doi.org/10.1188/17.CJON.E272-E279>

Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(2), 144–149. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.2.144>

Williams, J.M.G., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin*, 133(1), 122–148. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.122>

Williams, J.M.G. (2006). Capture and rumination, functional avoidance, and executive control (CaRFAX): Three processes that underlie overgeneral memory. *Cognition and Emotion*, 20(3–4), 548–568. <https://doi.org/10.1080/02699930500450465>

## Tables

Table 1. Scoring of AM retrieval (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2003)

	Description	Score guidelines
<b>Episodic re-experiencing [0-18]</b> (Levine et al., 2002)		Sum of all categories (episodic richness, time, place, perceptual, thought/emotion)
Episodic richness [0-6]	Happenings, individuals present, weather conditions, physical/emotional actions, reactions in others	0 points: semantic knowledge 6 points: event with highly specific and rich details, vivid description arousing a feeling of reexperiencing
Time [0-3]	Year, season, month, day, time of day	0 points: no detail belonging the category
Place [0-3]	City, street, building, room, place in the room	1 point: general event or no specific details
Perceptual [0-3]	Body position, duration, sensory details (auditory, visual, tactile, taste, olfactory)	2 points: detailed description 3 points: highly rich and specific details belonging to the category
Thought/emotion [0-3]	Thoughts, emotional state, implications	
<b>Specificity [0-4]</b> (Piolino et al., 2003)	Degree of event specificity	0 points: no response or general knowledge 4 points: specific, unique, located in time and place and very detailed event
<b>Emotional ratings [0-5]</b>		
Valence at encoding	Emotion felt when event took place	0 points: unpleasant event
Valence at retrieval	Emotion felt when event was recalled	5 points: pleasant event
Intensity at encoding	Intensity of emotion felt when event took place	0 points: low intensity event
Intensity at retrieval	Intensity of emotion felt when event was recalled	5 points: high intensity event

Table 2. Mean composite cognitive scores  $\pm$  SD [range] of patients and healthy controls

	Control group ( <i>n</i> = 17)		Patient group ( <i>n</i> = 26)		<i>P</i> values (effect size)		
	T1	T2	T1	T2	Group	Time	Group*Time
<b>Episodic memory encoding</b>	0 $\pm$ 0.7 [-1.5 to 0.8]	0.10 $\pm$ 0.8 [-1.8 to 0.8]	-0.11 $\pm$ 0.9 [-1.8 to 0.8]	0.10 $\pm$ 0.9 [-2.3 to 0.8]	0.81 (<0.01)	0.088 (0.01)	0.57 (<0.01)
<b>Episodic memory retrieval</b>	0 $\pm$ 0.8 [-1.4 to 1.2]	-0.27 $\pm$ 0.6 [-1.3 to 0.9]	-0.32 $\pm$ 0.7 [-1.5 to 1.0]	-0.05 $\pm$ 0.7 [-1.2 to 1.5]	0.80 (<0.01)	0.60 (<0.01)	<b>0.012 (0.14)</b>
<b>Working memory</b>	0 $\pm$ 0.9 [-1.2 to 1.8]	-0.15 $\pm$ 0.7 [-1.8 to 0.9]	-1.23 $\pm$ 1.0 [-2.3 to 1.3]	-0.99 $\pm$ 0.8 [-2.3 to 1.9]	<b>&lt;0.001 (0.29)</b>	0.46 (0.01)	0.093 (0.07)
<b>Executive functions</b>	-0.47 $\pm$ 1.4 [-5.0 to 0.8]	-0.30 $\pm$ 1.2 [-3.0 to 1.2]	-0.75 $\pm$ 1.6 [-5.2 to 1.3]	-0.39 $\pm$ 1.4 [-3.5 to 2.3]	0.61 (<0.01)	0.28 (0.03)	0.72 (<0.01)
<b>Processing speed</b>	0 $\pm$ 1	0.13 $\pm$ 0.9	-0.42 $\pm$ 1.7	-0.11 $\pm$ 1.2	0.30 (0.03)	0.33 (0.02)	0.72 (<0.01)

Note. *p* values yielded by the Group\*Time repeated-measures ANOVA. *p* values < .05 are in bold. Effect sizes reported corresponded to  $\eta^2$ .

Table 3. Self, depression, anxiety, and quality of life mean scores  $\pm$  SD of patients and healthy controls

	Control group ( <i>n</i> = 17)		Patient group ( <i>n</i> = 26)		<i>P</i> values (effect size)		
	T1	T2	T1	T2	Group	Time	Group*Time
<b>QSR</b>							
Certainty %	48.1 $\pm$ 11.7	44.1 $\pm$ 15.4	52.3 $\pm$ 16.6	50.5 $\pm$ 15.3	0.34 (0.02)	0.24 (0.03)	0.84 (<0.01)
Valence %	70 $\pm$ 8.9	69.2 $\pm$ 10.3	72.2 $\pm$ 8.4	71.7 $\pm$ 8.9	0.35 (0.02)	0.96 (<0.01)	0.49 (0.01)
<b>Depression and anxiety</b>							
BDI [0-39]	2.8 $\pm$ 3.3	3.4 $\pm$ 5	3.0 $\pm$ 3.4	4.7 $\pm$ 4.3	0.47 (0.01)	<b>0.021 (0.12)</b> <b>T1 &lt; T2</b>	0.31 (0.03)
STAI State [20-80]	28.1 $\pm$ 8.4	32.7 $\pm$ 12.4	33.2 $\pm$ 9.5	30.5 $\pm$ 10.8	0.61 (<0.01)	0.89 (<0.01)	<b>0.027 (0.11)</b>
STAI Trait [20-80]	36.5 $\pm$ 9.1	38 $\pm$ 15.2	35.6 $\pm$ 8.2	37.6 $\pm$ 11.5	0.84 (<0.01)	0.19 (0.01)	0.84 (<0.01)
<b>FACT-G</b>							
Total	NA	NA	86.8 $\pm$ 11.8	81.7 $\pm$ 11.3		<b>0.053 (0.42)</b>	
Physical	NA	NA	24.3 $\pm$ 3.7	21.2 $\pm$ 4.3		<b>0.004 (0.57)</b>	
Social	NA	NA	23.9 $\pm$ 2.4	22.7 $\pm$ 3.4		<b>0.060 (0.40)</b>	
Emotional	NA	NA	16.7 $\pm$ 3.6	20.3 $\pm$ 3.4		0.17 (-0.19)	
Functional	NA	NA	18.6 $\pm$ 5.0	17.5 $\pm$ 4.5		0.12 (0.32)	

*Note.* QSR: Questionnaire of Self Representations; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State and Trait Anxiety Inventory; FACT-G: Functional Assessment

of Cancer Therapy-General; *p* values yielded by the Group\*Time repeated-measures ANOVA; *p* values < .05 are in bold; *p* values < .07 are in bold and italic. *p* values of the post hoc analyses are provided in the text; only the directions of significant differences are reported in brackets in the table.

Effect size reported were  $\eta^2$  for QSR, BDI, STAI scores and Cohens'd for FACT-G scores.

Tableau 4. Mean AM-related scores  $\pm$  SD of patients and healthy controls

	Control group ( <i>n</i> = 17)		Patient group ( <i>n</i> = 26)		P values		
	T1	T2	T1	T2	Group	Time	Group*Time
<b>AM categories (Levine et al., 2002)</b>							
Episodic re-experiencing [0-8]	10.60 $\pm$ 2.7	11.40 $\pm$ 2.2	11.36 $\pm$ 2.8	11.46 $\pm$ 3.1	NA	NA	NA
Episodic richness [0-6]	4.0 $\pm$ 0.9	4.33 $\pm$ 0.5	4.08 $\pm$ 0.8	4.40 $\pm$ 0.9	NA	<b>0.019</b>	NA
Time [0-3]	1.87 $\pm$ 0.8	1.94 $\pm$ 0.9	1.70 $\pm$ 0.8	1.72 $\pm$ 0.7	NA	NA	NA
Place [0-3]	1.69 $\pm$ 0.6	1.75 $\pm$ 0.6	1.92 $\pm$ 0.8	1.92 $\pm$ 0.8	NA	NA	NA
Perceptual [0-3]	1.35 $\pm$ 0.6	1.62 $\pm$ 0.6	1.50 $\pm$ 0.8	1.61 $\pm$ 0.8	NA	NA	NA
Thought/emotion [0-3]	1.71 $\pm$ 0.8	1.75 $\pm$ 0.6	2.15 $\pm$ 0.7	1.80 $\pm$ 0.8	<b>0.011</b>	NA	NA
<b>Specificity [0-4]</b>	3.53 $\pm$ 0.7	3.91 $\pm$ 0.2	3.63 $\pm$ 0.5	3.71 $\pm$ 0.6	NA	NA	NA
<b>Emotional ratings [0-5]</b>							
Valence at encoding	3.54 $\pm$ 0.9	2.33 $\pm$ 1.3	2.84 $\pm$ 1.0	2.88 $\pm$ 1.0	0.75 (<0.01)	0.19 (0.04)	<b>0.066 (0.08)</b>
Valence at retrieval	3.85 $\pm$ 0.8	3.02 $\pm$ 1.2	3.35 $\pm$ 0.9	3.28 $\pm$ 0.9	0.43 (0.02)	0.12 (0.06)	0.12 (0.06)
Intensity at encoding	3.87 $\pm$ 0.9	4.60 $\pm$ 0.3	3.80 $\pm$ 0.8	4.37 $\pm$ 0.5	0.35 (0.02)	<b>&lt;0.001 (0.34)</b>	0.47 (0.01)
Intensity at retrieval	2.99 $\pm$ 1.3	3.58 $\pm$ 0.9	3.00 $\pm$ 1.1	3.42 $\pm$ 1.0	0.91 (<0.01)	<b>0.015 (0.14)</b>	0.37 (0.02)

Note. NA: Not applicable; *p* values of AM categories and specificity scores result from the linear mixed models analysis; *p* values of emotional ratings result from the factorial repeated-measures Group\*Time ANOVA; *p* values < .05 are in bold; *p* values < .07 are in bold and italic.



Table 5. Linear Mixed Model (P value) results of the best-fitted models

	Remaining factors of the best fitted linear mixed model	Group	Time	QSR certainty	QSR Valence	Interactions	Neuropsychological
Episodic re-experiencing	EM-E	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	EM-E $p=0.014$
Episodic richness	Time	N.S	$p=0.019$	N.S	N.S	N.S	N.S
Time	EM-E	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	EM-E $p=0.006$
Place	none	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
Perceptual	QSR-C + QSR-V + WM	N.S	N.S	$p=0.055(-)$	$p=0.023$	N.S	WM $p=0.050$
Thought/emotion	Group + time + QSR-C + QSR-V + Group*QSR-V	$p=0.009$	N.S	$p<0.001(-)$	$p=0.002$	Group*QSR-C $p=0.022$	N.S
Specificity	QSR-C + QSR-V	N.S	N.S	$p=0.029(-)$	$p=0.016$	N.S	N.S

Note. EM-E: Episodic memory encoding; N.S: Not Significant; QSR-C: QSR Certainty; QSR-V: QSR Valence; WM: Working Memory; All associations were positive, except where indicated by (-)

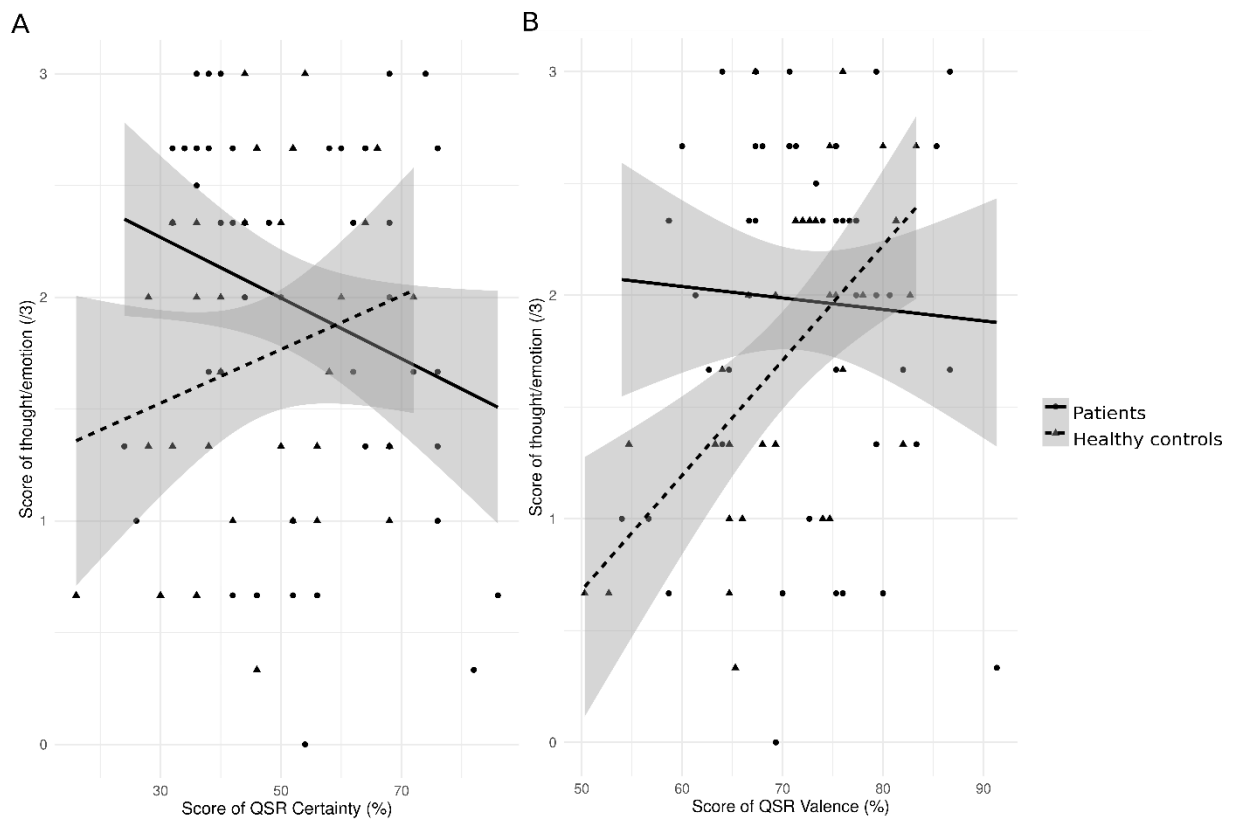


Figure 1. Correlations between AM retrieval (thought and emotion) and self-representations (QSR certainty and valence) in patients and healthy controls. Continuous lines and circle identify patients; discontinuous lines and triangle identify healthy controls. (A) Correlation between thought and emotion score and percentage of certainty at the QSR. (B) Correlation between thought and emotion score and percentage of valence at the QSR.

## Contexte des études 2, 3 et 4, le protocole PROSOM-K

Le protocole PROSOM-K sur lequel reposent les études 2, 3 et 4 de cette thèse avait pour objectif d'approfondir les connaissances quant au fonctionnement de la mémoire prospective de patientes traitées pour un cancer du sein, à l'aide d'une évaluation écologique utilisant la réalité virtuelle, et de l'évaluation des domaines cognitifs impliqués dans son fonctionnement. Il visait également à évaluer l'influence de l'hormonothérapie et du sommeil sur les capacités de mémoire prospective des patientes. Le promoteur de ce protocole, qui a débuté en janvier 2018, est le Centre François Baclesse, le médecin investigateur principal le Pr Florence Joly et la responsable scientifique le Pr Bénédicte Giffard. Cette étude a reçu des financements de la région Normandie (Réseaux d'intérêts Normands, RIN), du Cancéropôle Nord-Ouest, de la Fondation ARC, de la Ligue Normandie et de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS). Le protocole PROSOM-K a fait l'objet d'une publication dans la revue BMC cancer (Duivon, Perrier, Joly, et al., 2018).

Au cours de ce protocole, 25 patientes traitées par radiothérapie et hormonothérapie, 25 patientes uniquement traitées par radiothérapie, et 25 participantes sans antécédents de cancer, toutes ménopausées et âgées au maximum de 70 ans ont été recrutées. Les patientes étaient évaluées au moins 6 mois après le début de l'hormonothérapie pour les patientes traitées, soit au moins 6 mois après la fin du traitement par radiothérapie pour toutes les patientes. Les participantes ont réalisé trois sessions, chacune à une semaine d'intervalle (voir Figure 19). La première session consistait à se familiariser avec l'environnement virtuel et découvrir la tâche de mémoire prospective. Lors des deuxième et troisième sessions, les sujets devaient rappeler les intentions après un intervalle d'environ 12 heures. Ainsi lors de la session « diurne », les sujets apprenaient une liste de neuf intentions le matin puis la rappelait le soir même dans l'environnement virtuel. Lors de la session « nocturne », les sujets venaient en fin d'après-midi pour la pose de la polysomnographie (enregistrement multimodal du sommeil) puis apprenaient une liste de neuf intentions, et après une nuit de sommeil, rappelaient les intentions dans l'environnement virtuel. L'ordre des sessions diurne et nocturne était contrebalancé dans chaque groupe. Au cours de ces trois sessions, les participantes réalisaient également une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la mémoire épisodique rétrospective, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement, et des questionnaires leur étaient proposés pour évaluer la qualité de vie, la plainte cognitive, l'anxiété, la dépression, leur qualité de sommeil et leur niveau de fatigue.

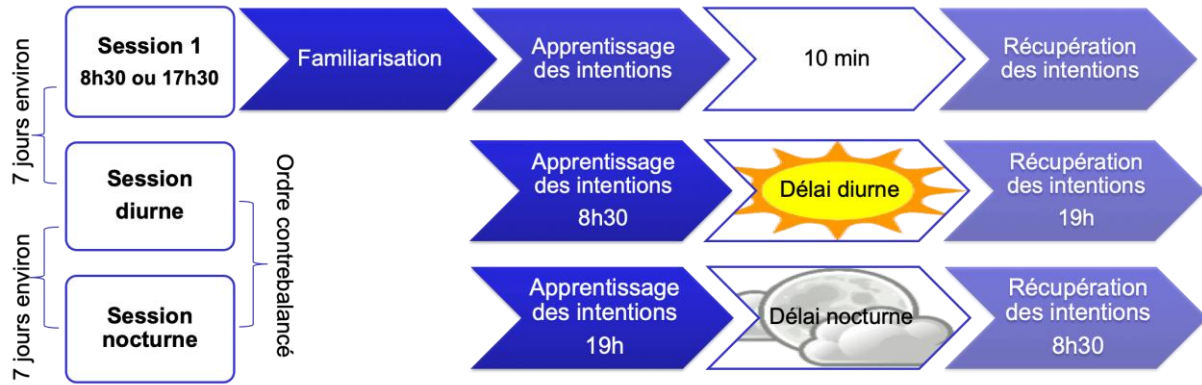


Figure 16. Design du protocole PROSOM-K

STUDY PROTOCOL

Open Access



# Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study

Mylène Duivon<sup>1</sup>, Joy Perrier<sup>1</sup>, Florence Joly<sup>2,3,4,5</sup>, Idir Licaj<sup>2,5</sup>, Jean-Michel Grellard<sup>2</sup>, Bénédicte Clarisse<sup>2</sup>, Christelle Lévy<sup>6</sup>, Philippe Fleury<sup>7</sup>, Sophie Madeleine<sup>7</sup>, Nicolas Lefèvre<sup>7</sup>, Géraldine Rauchs<sup>1</sup>, Grégory Lecouvey<sup>1</sup>, Florence Fraisse<sup>1</sup>, Fausto Viader<sup>1,8</sup>, Francis Eustache<sup>1</sup>, Béatrice Desgranges<sup>1</sup> and Bénédicte Giffard<sup>1,5,9\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Breast cancer (BC) is the most frequent cancer in women with more than 70% of BC patients being treated with hormonal therapy (HT). Among these patients, some report difficulties in remembering what they are supposed to do at the right moment, referring to prospective memory (PM). PM is essential for autonomy and medical adherence of patients, and requires an ecological assessment. Virtual reality, that recreates naturalistic environment, seems to be a promising method to evaluate PM. Several BC patients also report sleep disturbances. Given the role of sleep on memory consolidation, it is imperative to explore the influence of sleep quality on PM in BC patients treated with HT.

The purpose of PROSOM-K study is to assess PM functioning using virtual reality and sleep quality in BC treated or not with HT.

**Methods:** PROSOM-K is a prospective study including post-menopausal BC patients  $\leq 70$  years old treated with radiotherapy ( $n = 25$ ) or with radiotherapy and HT ( $n = 25$ ), and healthy post-menopausal women ( $n = 25$ ) matched for age and education. PM will be assessed using a virtual reality based task. Other cognitive functions and psychosocial factors will be assessed with validated questionnaires and neuropsychological tests. The study is divided in 3 sessions: a session of familiarisation with the virtual environment and the PM task: a day-time session during which participants learn intentions during the morning and recall them in the evening; and a night-time session during which participants learn intentions in the evening and recall them the following morning. Women will be monitored by wrist actigraphy; during the night-time session, objective sleep quality and quantity will be measured by polysomnography.

**Discussion:** This is a novel study aiming to assess PM using virtual reality, coupled with the evaluation of other cognitive functions. Polysomnographic study of sleep will provide further information about architectural sleep disturbances in BC. Association between sleep architecture parameters and PM mechanism in BC women treated with HT will be described in detail. We expect our results will provide knowledge for patients and clinicians and further help to improve patient care and cognitive therapy.

**Trial registration:** NCT03420105, registered: January 10, 2018.

**Keywords:** Prospective memory, Virtual reality, Sleep quality, Breast cancer, Hormonal therapy

\* Correspondence: [benedicte.giffard@unicaen.fr](mailto:benedicte.giffard@unicaen.fr)

<sup>1</sup>Normandie Université, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>5</sup>Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076 Caen, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Breast cancer (BC) is the most frequent cancer in women and its incidence is increasing [1]. Among these patients, some of them experience cognitive troubles and especially difficulties remembering what there are supposed to do at the right time or in the right place [2, 3]. These memory lapses concern prospective memory (PM) which refers to our ability to remember to accomplish intended tasks or actions at some predefined point in the future.

PM is divided into two components: prospective and retrospective. The first of these refers to the process of remembering that something has to be done at the appropriate time or event, while the second refers to the memory of what has to be done (action). Prospective component gathers two types of intentions: Time-Based (TB) intention referring to self-initiated retrieval of the action after a period of time has elapsed or at a certain time; and Event-Based (EB) intention when an event occurs and triggers the remembering of the action. Intention retrieval relies on two types of processes used in a Dynamic Multiprocess Framework: monitoring and spontaneous retrieval. Their use depends on various factors, for example, characteristics of intentions and ongoing tasks, and importance of realising the action. Monitoring refers to keeping an intention in mind while searching for the prospective component. Spontaneous associative retrieval process relies on automatic processes that bring a retrospective component into mind when a prospective component appears [4]. PM functioning involves various cognitive functions, such as episodic memory, executive functions, and working memory. Retrospective episodic memory is required for the encoding, retention and recall of the intention [5]. Executive functions are involved in planning the intention, inhibiting the ongoing task, and switching to realise the intended action. Working memory is required to keep the intention in mind between the recall and the realisation of the action, and the binding process induces a link between prospective and retrospective components creating a unitary representation of the intention in working memory [6]. PM is essential for daily living tasks and, in BC patients, PM is even more essential for medical adherence, autonomy, and return to social and professional life.

Despite recurrent complaints of patients about their PM, only a few studies have focused on PM deficits in BC [2, 3, 7–10]. Paquet and colleagues used the Memory for Intention Screening Test (MIST) [11], a common PM task, composed of four EB and four TB intentions to retrieve while completing a word puzzle in the laboratory. A naturalistic task had to be carried out at home 24 h later. The authors did not differentiate between EB and TB intentions, but their results revealed decreased

performances of patients compared to healthy women [2]. Cheng and colleagues used two laboratory tasks, assessing TB and EB intentions separately. During these tasks, participants had to tap the desk at the target time or event. Results showed a deficit in EB intention retrieval in BC patients [3, 9, 10]. Altogether, results from these studies revealed an impairment of PM in BC patients. However, none distinguished between prospective and retrospective components, which limits the understanding of the impaired processes. In addition to PM, Cheng and colleagues [4–6] assessed general cognitive functioning with Mini Mental State Examination, Verbal Fluency Test, and Digit Span test. Results revealed a significant decrease of cognitive functioning in BC patients compared with healthy women, but the authors did not correlate neuropsychological scores with PM scores. Cognitive functions known to be involved in PM functioning must be evaluated and correlated with PM scores in order to better understand the PM deficits in BC patients.

Furthermore, laboratory PM tasks lack ecological validity. Virtual reality may be suitable to assess PM because it recreates naturalistic situations of daily life while maintaining experimental rigor [6] that is difficult to uphold in naturalistic PM tasks. Other factors associated with BC (depression, stress, anxiety, and fatigue) may affect both cognition and PM [2, 12], and should therefore be taken into account to deepen knowledge about factors implicated in PM deficits in BC patients.

Studies in BC revealed that 39.5% to 69% of patients encounter sleep disturbances, provoked or worsened by cancer and its treatments [13]. The majority of studies used self-report questionnaires and reported sleep disturbances in BC patients. Studies on patients treated for BC using wrist actigraphy to assess motor activity and sleep quality reported a decreased sleep quality. In cancer patients, very few studies have used polysomnography (PSG), the gold standard of objective assessment of sleep. Although results of sleep architecture (particularly percentages of sleep stages) differ between studies using PSG, they showed a deterioration of sleep quality in BC patients. Furthermore, one of the parameters of interest, the Slow Waves Sleep (SWS), involved in memory consolidation, seems to be decreased in cancer patients [14–16].

Sleep is well known to play a part on memory consolidation [17–19]. While consolidation of retrospective memories is well studied, few studies have been published on benefits of sleep in PM although mechanisms might be different. Scullin and McDaniel showed that remembering to execute an intention was improved after a 12 h sleep delay compared to a 12 h wake delay [19]. Diekelmann and colleagues demonstrated that subjects who slept during the early night (mostly composed of SWS), had better scores at intention execution two days

later than subjects who had slept during the late night (mostly composed of Rapid Eye Movement sleep) [20]. Sleep, and especially SWS, seems to promote PM consolidation for simple tasks. Results on sleep benefits in more complex and ecological tasks need to be thorough, as well as sleep variables implicated in PM consolidation. In light of SWS involvement in memory consolidation, the link between sleep disturbances and PM deficits in BC patients need to be explored.

Among factors that may have an impact both on memory and sleep disturbances in BC patients, hormone therapy seems particularly relevant. The majority of studies assessing impact of treatment on BC patients have focused on chemotherapy, while up to 70% of BC patients are treated with hormonal therapy (HT) [21]. Some studies have shown a deleterious impact of HT on patients' cognitive functions, especially memory [22]. Only one study has made an a posteriori analysis about the PM performances at MIST in BC patients treated or not with HT [7]. There were no significant differences between scores of these two groups, probably because components and EB/TB intentions were not differentiated. Furthermore, all patients were also treated with chemotherapy, a treatment known to have an impact on cognitive functioning. Thus, this study does not allow for a conclusive understanding of the impact of HT on PM. Few studies have been published about sleep disturbances in BC treated with HT. Additionally, these studies have mostly used self-report questionnaires about sleep quality and results are inconclusive [23]. Some studies reported insomnia complaints from patients treated with HT [24], while others did not [25].

Further studies are, therefore, needed to confirm the impact of HT on PM and sleep in BC patients. This also warrants to implement studies with ecological tasks taking into account the different components of PM coupled with complementary neuropsychological tests to understand processes impaired. Furthermore, no study has assessed the influence of sleep disturbances on PM in BC patients.

The purpose of PROSOM-K is to evaluate cognitive functions underlying PM impairment in BC patients using an ecological task and virtual reality. Further, we aim to assess sleep disturbances encountered by BC women treated or not with HT and their impact on PM functioning.

## Methods

### Study objectives

The primary objective of the PROSOM-K study is to assess PM performances in BC patients, in order to determine which components (prospective or retrospective), and types of intentions (EB or TB) are the most impaired in BC patients, and specify which cognitive

processes (episodic memory, working memory, or executive functions) are particularly involved in PM decline in BC patients.

The secondary objectives are to:

- clarify the influence of sleep disturbances in BC on PM deficits, using various sleep quality assessments (polysomnography, actigraphy and self-report questionnaires), and by comparing PM scores in two different conditions, depending on the type of delay between encoding and retrieval of intentions: day-time and night-time
- assess the influence of HT on PM functioning by comparing PM scores between BC patients treated with HT and BC patients not treated with HT.

### Participants

The PROSOM-K study will include 25 BC patients treated with radiotherapy alone, 25 BC patients treated with radiotherapy and HT, and 25 healthy women. Patients will be recruited in Centre François Baclesse, a regional cancer centre in Caen (Normandy, France). PROSOM-K protocol will be proposed to eligible patients during a follow-up medical care with their oncologist. Healthy volunteer women, matched for age and years of education with BC patients, will be recruited from our laboratory. Once verified the eligibility criteria (see Table 1) by a physician, each participant will provide her written informed consent to be enrolled in PROSOM-K protocol.

### Virtual environment

The three-dimensional immersive environment has been designed and developed by the Interdisciplinary Centre for Virtual Reality (CIREVE) in Caen (Normandy, France). The environment is a virtual reproduction of the Memorial Museum in Caen. The immersive room (CAVE, Cave Automatic Virtual Environment) is composed of four wide screens for 3D stereoscopic projection: two laterals ( $9 \times 3$  m), one facial ( $4.80 \times 3$  m), and one on the floor ( $9 \times 4.80$  m). Participants will wear stereoscopic glasses with position sensors able to compute perspective in real time. Participants will be placed at the centre of the floor screen [see Additional file 1] and will move using a joystick that also allow them to project the fictional time and a map of the Memorial onto the screen.

### PROSOM-K procedure

Following the phase of inclusion, the experiment is divided into three sequential sessions: session 1 (familiarisation), day-time session, and night-time session [see Additional file 2]. The interval between two consecutive sessions is about one week, and the order

**Table 1** PROSOM-K inclusion and non-inclusion criteria

	Breast cancer patients	Healthy women
Inclusion criteria		1 year post-menopausal
		Under 70 years of age
		At least on level 3 (end of primary schools) of the Barbizet scale
		French native speakers
	Treated with surgery or radiotherapy for a non-metastatic breast cancer	Normal cognitive function with the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) score $\geq 26$
	Radiotherapy completed about 6 months prior to the study	-
Non-inclusion criteria		Neurological sequelae
		Personality disorders and progressive psychiatric disorder
		Drug use and/or heavy drinking
	Treated with chemotherapy	History of cancer, excepting basal-cell carcinoma and carcinoma in situ of the uterine cervix
	Patient with a paraneoplastic syndrome	-
	Patient unable to perform cognitive tests	-
	Central nervous system primitive tumour or cerebral metastases	-
	Primitive cancer different from Breast cancer	-
	Metastatic cancer	-
	Cognitive disorders pre-existing to cancer diagnosis	-

of day-time and night-time sessions is counterbalanced between participants. During each session, participants will have to learn nine intentions and retrieve them in the virtual environment after a delay of 10 min for session 1, and about 12 h for the two other sessions. The lists of 9 intentions are composed of 3 TB intentions (e.g. at 12:11 → go to the restaurant for the lunch), 3 linked EB intentions, i.e. with a strong link between the prospective cue and retrospective component (e.g. at the cafeteria → buy a black coffee), and 3 no-linked EB intentions (e.g. at the child-care centre → ask for a map of the Memorial).

**Session 1** allows for the familiarisation of participants with virtual reality use and PM task. This session will be performed either at 8:30 or at 18:30 to assess a potential effect of time on learning and PM performances. A guided-visit of the virtual Memorial Museum will be realised to teach participants how to navigate in the virtual environment, display the time and the map with the joystick, and locate every place and component of the environment. The visit will be followed by a phase of learning the intentions, and after a delay of 10 min, participants will go back to the virtual Memorial to retrieve the intentions.

**Day-time session** is divided into two parts. The first part will take place at 8:30, subjects will learn new intentions. The second part will take place at 19:00, during

which participants will go into the virtual environment and retrieve the intentions.

**Night-time session** is also divided into two parts. The first part will begin at 17:30, PSG will be placed, and after a meal, women will learn new intentions. Participants will come the next day at 8:30 to have PSG removed, and recall intentions in the virtual Memorial.

**PM task**

**Learning phase**

The PM task will begin with a phase of intentions learning. Each intention will be displayed during 10 s on a laptop screen and participants will have to read each of them out loud. Following every three intentions, a cued recall test of these intentions will be realised (e.g. “What will you have to do at 12:11?”). Any unrecalled intentions will be repeated once. After the presentation of all intentions, a cued-recall test will be realised and unrecalled or incorrectly recalled intentions will be repeated. This operation will be done with all unrecalled intentions, until all of them are correctly encoded. Finally, to ensure that all intentions are correctly encoded, they will be retrieved in a last global cued recall test. At the end of this learning phase, participants will have to say how many intentions they think they will remember during the virtual reality task in order to assess their metamnesic awareness.



**Retrieval phase**

After an interval of 10 min or 12 h, participants will enter the virtual Memorial for the retrieval phase. Intentions will be retrieved during an ongoing task that requires participants to focus their attention on this task and not on the intentions. The ongoing task consists in visiting the Memorial and going to every location indicated by a yellow rectangle on the map, to observe and memorise photographs that they will have to be recognised after the PM task. Every time participants will be in front of a photograph, the yellow rectangle of the emplacement will disappear from the map. Thus, participants will be able to know what photographs remain to be seen.

For TB intentions, a button on the flystick will allow participants to display the hour on the screen. When at a certain time or place, subjects will retrieve an intention, they will have to say out loud what they are supposed to do. Even if the time is up, or if only prospective or retrospective components are retrieved, women will have to express it. Participants will be immersed for about 15 min in a visit of the Memorial, to view and memorise all photographs and retrieve the intentions.

At the end of the virtual reality task, participants will have to say how many intentions they think they have retrieved, which will allow us to assess their metamemory ability, and a free recall test of all intentions will be realised. For unrecalled intentions, a cued recall test will be done and participants will have to say for EB intentions if they have noticed the prospective component in the environment.

Then participants will realise a recognition task of the photographs seen during the ongoing task. Thirty photographs will be displayed on a laptop screen among which 15 are present in the virtual Memorial. Participants will have to respond “YES” or “NO”. The order of the screening of photograph sets is counterbalanced between day-time and night-time sessions, and the total score will be 30 points. Finally, they will complete a debriefing, noting from 0 to 10 the logic of the link between prospective and retrospective components and the importance for them to realise each intention. Indeed, the importance for the participant to realise an intention will influence her motivation and the processes used to retrieve the intention, and thus the probability of realising the intended action.

**Outcome measures**

**PM task**

During the learning of each of the 9 intentions (3 per type of intention, i.e. 3 linked EB, 3 no-linked EB, and 3 TB), a score [0–1] will be attributed per intention for the first cued recall (see Table 2). We will also evaluate

the number of repetitions needed to correctly recall all intentions. The maximum total PM encoding score of each session will be 9 points, corresponding to the sum of the points attributed for each intention (1point \* 9 intentions).

During the retrieval of the 9 intentions, a score [0–6] will be attributed for each intention corresponding to the points allocated for the prospective component [0–2], the retrospective component [0–2], and the associative component (i.e., the simultaneous retrieval of prospective and retrospective components) [0–2] (see Table 2). The maximum total PM retrieval score of each session will be 54 points, corresponding to the sum of the maximal scores attributed for each intention (6 points \* 9 intentions).

**Complementary cognitive assessment**

During each session, cognition will be assessed using neuropsychological tests (see Table 3). Global cognitive functioning will be assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [26], and the crystallised intelligence with the Mill Hill part B [27]. Retrospective episodic memory will be assessed with the French adaptation of Grober and Buschke’s procedure [28]. Working memory will be assessed using the Digit Span forward and backward test (Wechsler Adult Intelligence Scale-III [29]), and the binding process will be assessed using a multimodal integration task [30]. During the multimodal integration task, participants have to mentally associate four coloured letters and the location of the cross of the same colour in a grid. Then a grid appears with a black letter, and participants have to indicate if the

**Table 2** Scoring of each intention of the PM task

LEARNING SCORE [range]		RETRIEVAL SCORES [range]		
1 point	Intention is correctly recalled during the immediate cued recall [0–1]	Prospective [0–2]	Retrospective [0–2]	Associative [0–2]
2 points	Action realised at the first passage in front of the cue or at the right time	Retrospective component is complete	Prospective and retrospective components are recalled together	
1 point	Action realised at the second passage or at +/- 1 min	Retrospective component is incomplete (one element is incorrect or forgotten)	–	
0.5 point	Action is realised at a subsequent passage or at +/- 2 min	–	–	
0 point	Action is not realised	Retrospective component is not retrieved	Prospective and retrospective components are not recalled together	

letter-location corresponds to the letter-location of the mental association. Executive functioning, especially planning, inhibition, shifting, and updating, which are known to be involved in PM functioning, will be assessed respectively with: the Zoo map test [31], the Stroop [32], the Trail Making Test [33], and the N-back task [34].

#### **Standardised validated self-report questionnaires**

During each session, women will complete self-report questionnaires to assess cognitive functioning and psychosocial factors (see Table 3). Cognitive functioning will also be assessed by self-report questionnaires (Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Scale: FACT-Cog [35] and Prospective Retrospective Memory Questionnaire: PRMQ [36]).

Self-report questionnaires will be used to assess quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-General: FACT-G [37]), self-esteem (Questionnaire of Self-Representations [38]), anxiety (State-Trait Anxiety Inventory [39]), depression (Beck Depression Inventory [40]), and fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory [41], Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue: FACIT-F [42]). Scale of fatigue (Visual Analogue Scale to Evaluate Fatigue Severity [43]) and somnolence (Karolinska Sleepiness Scale [44]) will be proposed before the learning phase, as well as before and after the phase of intentions retrieval. Mood will be assessed during each session before intentions retrieval by a self-rating mood scale (the Zerssen Befindlichkeits-Skala [45]). Virtual reality discomfort will be assessed by the simulator sickness questionnaire [46] during each session after the virtual reality based task.

#### **Sleep assessment**

Sleep quality and quantity, circadian typology and insomnia symptoms will be assessed using self-report questionnaires: questionnaire of the past 24 h (routinely used in our research unit, to assess sleep efficiency and sleep quality of the night before the session of familiarisation), Pittsburgh Sleep Quality Index [47], Insomnia Severity Index [48], and circadian typology (Horne and Ostberg) [49]. Every day between the first and the last sessions, participants will fill out a sleep diary to subjectively assess sleep quality and duration, including hours of bedtime, sleep quality, number and duration of nocturnal awakenings and naps.

During all the protocol, participants will wear an actigraph (MotionWatch 8, camNtech) on their non-dominant wrist. Actigraphy will give information related to sleep/activity rhythm, but also related to sleep quality on a longer duration than PSG (around two weeks). The following variables will be extracted: sleep onset latency, total sleep time, sleep efficiency ( $[\text{actual sleep time} - \text{time in bed}] \times 100$ ), number of nocturnal awakenings after sleep onset. Finally, it will allow to

check whether participants took a nap or not during the day-time session or kept awake during the night-time one.

For the night-time session, sleep of participants will be recorded by ambulatory PSG (the gold standard evaluation of sleep quality) at home, in order to assess sleep onset latency, total sleep time, sleep efficiency, relative percentages of sleep stages, sleep efficiency, number of nocturnal awakenings after sleep onset. Twenty electroencephalography (EEG) electrodes will be placed over the scalp, over prefrontal (FP1/FP2), frontal (F3/F4/F7/F8/Fz), central (C3/C4/Cz), temporal (T3/T4), parietal (P3/P4/Pz), and occipital (O1/O2) sites, according to the international 10–20 system; using Ag/Au electrodes with a vertex ground and a bi-mastoids reference. The impedance for all electrodes will be kept below 5 k $\Omega$ . The hardware EEG filter band pass will be 0.15–121 Hz and the sample rate will be 256 Hz. Two electrodes will be placed above and under the eyes to record eye movements, as well as two electrodes on the chin to measure muscle tone. An electrocardiogram will also be recorded by placing two electrodes under each clavicle. In order to detect potential sleep apneas or hypopneas, thoracic and abdominal belts will be placed to record respiratory movements, nasal and oral thermistors to measure respiratory airflow and a finger pulse oximeter to measure oxygen saturation. All these sensors will be connected to a Siesta sleep system (Compumedics). Electrodes will be placed by an EEG technician.

#### **Statistical analysis**

This study was designed to control an error risk  $\alpha$  of 0.05 and a power of 80%. Assuming cognitive decline for 30% of BC women under HT versus 10% among healthy controls [50], the required sample size is 24 patients per group. We thus planned to enrol a total of 75 participants (25 BC patients receiving HT, 25 BC patients without indication to HT and 25 healthy women).

Descriptive statistics (relative frequency, mean value and SD) will be estimated for the socio-demographic and clinical variables from the total population included in the study. Comparison of means for sub-groups of participants will be realised by Student's or Wilcoxon's tests as appropriate. Comparisons of the proportions will be performed using both parametric and non-parametric tests. Link between PM and underlying cognitive functions, HT, and sleep quality, will be estimated thanks to univariate and multivariate logistic regression models, and results will be presented with odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI). All analyses will be conducted using R (version 3.4.1).

#### **Discussion**

Numerous BC patients survivors report memory troubles. A recurring complaint is that they forget what they

**Table 3** Neuropsychological tests battery and questionnaires included in the PROSOM-K study, including outcomes measures

Domain assessed	Assessments	Outcome measures	Range	
Neuropsychological tests				
Global functioning	MOCA [26]	Total number of correct responses	0–30	
	Mill Hill [27]	Total number of correct responses	0–34	
Episodic memory	RL/RI-16 [28]	Immediate free recall score	0–48	
		Immediate total recall score	0–48	
		Delayed free recall score	0–16	
		Delayed total recall score	0–16	
Working memory	Digit span forward and backward [29]	Total number of correct trials forward	0–16	
		Total number of correct trials backward	0–16	
Executive functions	Multimodal integration task [30]	Total number of correct responses	0–20	
	Zoo map test [31]	Profile score	0–4	
	Stroop [32]	interference–colour (time)	≥0 s	
	TMT [33]	TMT B–TMT A (time)	≥0 s	
	N-back [34]	Perseverative errors TMT B (number)	≥0	
		Total number of correct responses	0–48	
Questionnaires				
Cognitive self-assessment	Fact-Cog [35]	PCI/PCA/QOL/Oth	0–72/0–28/0–16/0–16	
		PRMQ [36]	Prospective score	8–40
			Retrospective score	8–40
Anxiety	STAI [39]	State score	20–80	
		Trait score	20–80	
Mood	BFS/BFS' [45]	Total score / Total score	0–56 / 0–56	
Depression	BDI [40]	Total score	0–39	
Self-esteem	QSR [38]	Valence score	0–100%	
		Certainty score	0–100%	
Quality of life	FACT-G (patients) [37]	Total score	0–108	
Fatigue and somnolence	VAS-F [43]	Energy score / Fatigue score	0–50 / 0–130	
	KSS [44]	Total score	1–9	
	MFI [41]	General fatigue score	4–20	
	FACIT-F (patients) [42]	Total score	0–52	
Sleep	Questionnaire of the past 24 h	Sleep efficiency ((total sleep time – total time in bed) x100)	0–100%	
		PSQI [47]	Total score	0–21
		ISI [48]	Total score	0–28
		Circadian typology (Horne and Ostberg)	Total score	16–86
Virtual reality discomfort	Simulator sickness [46]	Nausea score	0–27	
		Oculomotor score	0–21	

MOCA Montreal Cognitive Assessment, RL/RI-16 free recall / cued recall 16 items (French version of the Grober & Buschke procedure), TMT Trail Making Test, FACT-cog Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function, PCI Perceived Cognitive Impairments, PCA Perceived Cognitive Abilities, QOL impact of PCI on Quality Of Life, Oth Others, PRMQ Prospective Retrospective Memory Questionnaire, STAI State-Trait Anxiety Inventory, BFS/BFS' Befindlichkeits-Skala, BDI Beck Depression Inventory, QSR Questionnaire of Self-Representations, FACT-G Functional Assessment of Cancer Therapy-General, VAS-F Visual Analog Scale of Fatigue, KSS Karolinska Sleepiness Scale, MFI Multidimensional Fatigue Inventory, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale, PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index, ISI Insomnia Severity Index

are supposed to do at the right moment, referring to PM. This PM is essential for self-sufficiency and medical adherence and thus the well-being of BC patients. Few studies have been published on PM functioning in BC patients, and PM process impairment needs to be more precisely evaluated. Coupled with PM impairment, several BC patients report sleep disturbances. Few studies have used PSG to assess sleep in BC, but results have revealed a decrease of sleep quality in BC patients. Knowing the involvement of sleep in memory consolidation, these results support the necessity to investigate the link between memory impairment and sleep disturbances in BC. Furthermore, HT seems to have a negative impact on memory and sleep, but there is still a lack of research in this area.

The current study will assess PM using an innovating and ecological virtual reality based task. The different types of components and intentions will be distinguished and correlated with performances in various neuropsychological tests. These tests will assess working memory, episodic memory, and executive functions known to be involved in PM functioning. The findings are expected to improve understanding of PM impairment and underlying mechanism in BC patients. Sleep will be assessed by PSG in order to obtain additional information related to sleep architecture. Sleep architecture parameters will also be correlated to PM scores and performances at night-time and day-time sessions will be compared in order to put forward the consolidation of prospective memories during sleep. These various assessments will be performed among BC patients treated or not with HT and healthy women, so that it will be possible to bring to light the possible specific impact of either BC and/or HT on PM functioning and sleep quality.

Even though the current study aims at assessing PM using an ecological task in a virtual environment, it remains a limitation. Virtual reality may provoke uncomfortable sensations like nausea and dizziness. Session of familiarisation will allow participants to become accustomed with virtual reality. If at the end of the session 1, participants are not used to virtual reality and feel sick, the task will be stopped and they will be withdraw from the study.

## Conclusion

The PROSOM-K trial is expected to bring multifaceted information on PM difficulties among BC patients. Indeed, the assessment of the relationship between components and intentions of PM using virtual reality, and neuropsychological tests, should lead to advanced knowledge about the PM processes impaired in BC patients. PSG data will be an opportunity to better explore the architectural sleep disturbances in BC. Thanks to the

three groups of participants and the three sessions, some information should be given on the influence of sleep and HT on PM functioning. In a longer term, we expect our findings will be useful for patients and clinicians to understand and take into account their complaints, and thereby improve their take care. We also expect our results will further help to develop applications to improve their daily life and compensate for their PM impairment, as well as to improve cognitive therapy related to sleep and cognitive disorders.

## Additional files

**Additional file 1: Figure S1.** Subject during the PM task, in the immersive room (CIREVE, Caen). (JPG 1015 kb)

**Additional file 2: Figure S2.** PROSOM-K procedure. (PNG 503 kb)

## Abbreviations

BC: Breast Cancer; EB: Event-Based; HT: Hormonal Therapy; PM: Prospective Memory; PSG: Polysomnography; TB: Time-Based

## Acknowledgements

The authors would like to thank Stéphane Grimaldi, Director-general of the Memorial of Caen for his contribution to the realisation of the virtual museum, and Catharine Mason for reviewing the English style.

## Funding

This work is supported by the *Région Normandie (Réseaux d'Intérêts Normands, RIN)* and the *Cancéropôle Nord Ouest*.

## Authors' contributions

BG, BD, GL, FE and FJ have devised the study concept and design. MD, JP, BD, and BG wrote the manuscript. IL was responsible for overseeing the statistical section. All authors (MD, JP, FJ, IL, JMG, BC, CL, PF, SM, NL, GR, GL, FF, FV, FE, BD, and BG) have contributed to the study protocol, read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

This study has received ethical approval from the Comité de Protection des Personnes Ile de France III in November 2017 (N° ID-RCB: 2017-A02778-45). All participants will give their informed consent before any study related assessment start.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Normandie Université, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France. <sup>2</sup>Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14076 Caen, France. <sup>3</sup>Normandie Université, UNICAEN, INSERM, U1086 ANTICIPE, 14076 Caen, France. <sup>4</sup>Medical Oncology Department, CHU de Caen, 14000 Caen, France. <sup>5</sup>Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076 Caen, France. <sup>6</sup>Medical Oncology Department, Centre François Baclesse, 14076 Caen, France. <sup>7</sup>Normandie Université, UNICAEN, CIREVE, 14000 Caen, France. <sup>8</sup>Neurology Department, CHU de Caen, 14000 Caen, France. <sup>9</sup>Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 rue des Rochambelles, CS-14032 Caen Cedex, France.

Received: 15 June 2018 Accepted: 20 August 2018

Published online: 03 September 2018

## References

- Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. In: Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017. p. 1–80.
- Paquet L, Collins B, Song X, Chinneck A, Bedard M, Verma S. A pilot study of prospective memory functioning in early breast cancer survivors. *Breast*. 2013;22:455–61.
- Cheng H, Yang Z, Dong B, Chen C, Zhang M, Huang Z, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer. *Psychooncology*. 2013;9:61–4. <https://doi.org/10.1002/pon.3291>.
- Scullin MK, McDaniel MA, Shelton JT. The dynamic multiprocess framework: evidence from prospective memory with contextual variability. *Cogn Psychol*. 2013;67:55–71. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2013.07.001>.
- Kliegel M, Eschen A, Thöne-Otto AIT. Planning and realization of complex intentions in traumatic brain injury and normal aging. *Brain Cogn*. 2004;56:43–54.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, Madeleine S, Orriols E, Fleury P, et al. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neurosci Psychol*. 2017;7. <https://doi.org/10.1080/20009011.2017.1304610>.
- Bedard M, Verma S, Collins B, Song X, Paquet L. Prospective memory impairment in chemotherapy-exposed early breast cancer survivors: preliminary evidence from a clinical test. *J Psychosoc Oncol*. 2016;34:291–304. <https://doi.org/10.1080/07347332.2016.1181133>.
- Paquet L, Verma S, Collins B, Chinneck A, Bedard M, Song X. Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27:171–7. <https://doi.org/10.1002/pon.4389>.
- Cheng H, Li W, Gong L, Xuan H, Huang Z, Zhao H, et al. Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Sci Rep*. 2017;7:45135. <https://doi.org/10.1038/srep45135>.
- Li W, Gan C, Lv Y, Wang S, Cheng H. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6514. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006514>.
- Raskin SA. Memory for intentions screening test: psychometric properties and clinical evidence. *Brain Impair*. 2009;10:23–33. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.23>.
- Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruiter MB, Small BJ, Dubois M, et al. Impact of Cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris international cognition and Cancer task force symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manag*. 2015;50:830–41.
- Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer*. 2018;26:405–14.
- Roscoe JA, Perlis ML, Pigeon WR, O'Neill KH, Heckler CE, Matteson-Rusby SE, et al. Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *J Psychosom Res*. 2011;71:423–8.
- Aldridge-Gerry A, Zeitzer J, Palesh OG, Jo B, Nouriani B, Neri E, et al. Psychosocial correlates of sleep quality and architecture in women with metastatic breast cancer. *Sleep Med*. 2013;14:1–18.
- Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, et al. Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol*. 2008;26:2464–72.
- Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>.
- Harand C, Bertran F, Doidy F, Guérolé F, Desgranges B, Eustache F, et al. How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Front Neurol*. 2012;3:1–6.
- Scullin MK, McDaniel MA. Remembering to execute a goal: sleep on it! *Psychol Sci*. 2010;21:1028–35. <https://doi.org/10.1177/0956797610373373>.
- Diekelmann S, Wilhelm I, Wagner U, Born J. Sleep to implement an intention. *Sleep*. 2013;36:149–53. <https://doi.org/10.5665/sleep.2322>.
- Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*. 2015;121:2627–36.
- Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>.
- Costa AR, Fontes F, Pereira S, Gonçalves M, Azevedo A, Lunet N. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances - a systematic review. *Breast*. 2014;23:697–709. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.003>.
- Desai K, Mao JJ, Su I, DeMichele A, Li Q, Xie SX, et al. Prevalence and risk factors for insomnia among breast cancer patients on aromatase inhibitors. *Support Care Cancer*. 2013;21:43–51.
- Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121:1703–11.
- Nasreddine Z, Charbonneau S, Cummings JL. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695–9.
- Deltour JJ. Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. In: Adapt française normes Eur du Mill Hill du Stand Progress Matrices Raven (PM38) Braine-le-Château Ed l'application des Tech Mod; 1993.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In: L'Évaluation des Troubles de la Mémoire: Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique Avec Leur Étalonnage; 2004. p. 25–47.
- Wechsler D. Wechsler memory scale (WMS-III). San Antonio, TX Psychol Corp 1997;14.
- Quinette P, Guillery-Girard B, Hainselin M, Laisney M, Desgranges B, Eustache F. Évaluation du buffer épisodique: deux épreuves testant les capacités d'association et de stockage d'informations verbales et spatiales. *Rev Neuropsychol*. 2013;5:56–62.
- Allain P, Nicoleau S, Pinon K, Etcharry-Bouyx F, Barré J, Berrut G, et al. Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the zoo map test. *Brain Cogn*. 2005;57:4–7.
- Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18:643.
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–86.
- Gevens A, Cutillo B. Neuroelectric evidence for distributed processing in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87:128–43.
- Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the functional assessment of Cancer therapy-cognitive function (FACT-cog) version 3. *Support Care Cancer*. 2012;20:3297–305.
- Smith G, Del Sala S, Logie RH, Maylor EA. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory*. 2000;8:311–21.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11:570–9.
- Duval C, Desgranges B, de La Sayette V, Belliard S, Eustache F, Piolino P. What happens to personal identity when semantic knowledge degrades? A study of the self and autobiographical memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*. 2012;50:254–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.019>.
- Spielberger SD. Manual for the state-trait anxiety inventory (STAI). Palo Alto: CA Consult Psychol Press; 1983.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39:315–25.
- Yellen S, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manag*. 1997;13:63–74.
- Lee K, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res*. 1991;36:291–8.
- Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*. 1990;52:29–37.
- Bobon D, Lapierre Y, Lottin T. Validity and sensitivity of the French version of the Zerssen BFs/BfS' self rating mood scale during treatment with trazodone and amitriptyline. *Prog Neuropsychopharmacol*. 1981;5:519–22.

46. Kennedy RS, Lane NE, Berbaum KS, Lilienthal MG. Simulator sickness questionnaire: an enhanced method for quantifying simulator sickness. *Int J Aviat Psychol.* 1993;3:203–20.
47. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
48. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34:601–8.
49. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morning-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4: 97–110.
50. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology.* 2009;18:811–21. <https://doi.org/10.1002/pon.1453>.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



Additional files :

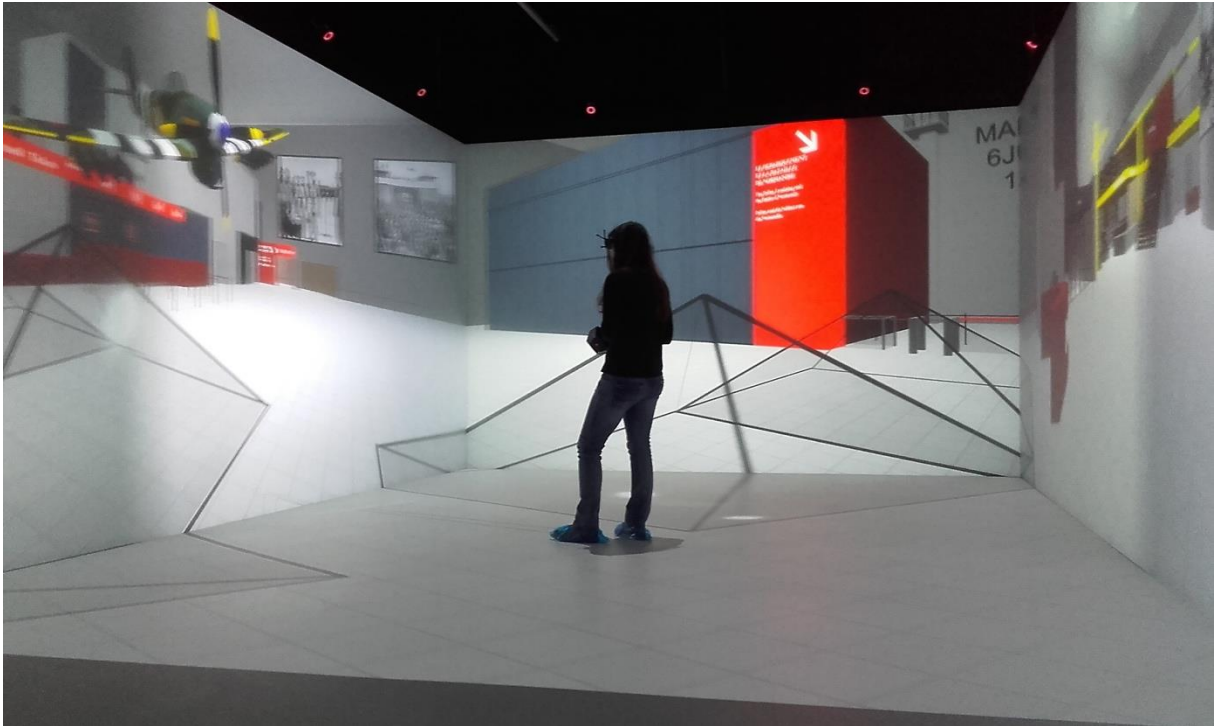


Figure S1. Subject during the PM task, in the immersive room (CIREVE, Caen).

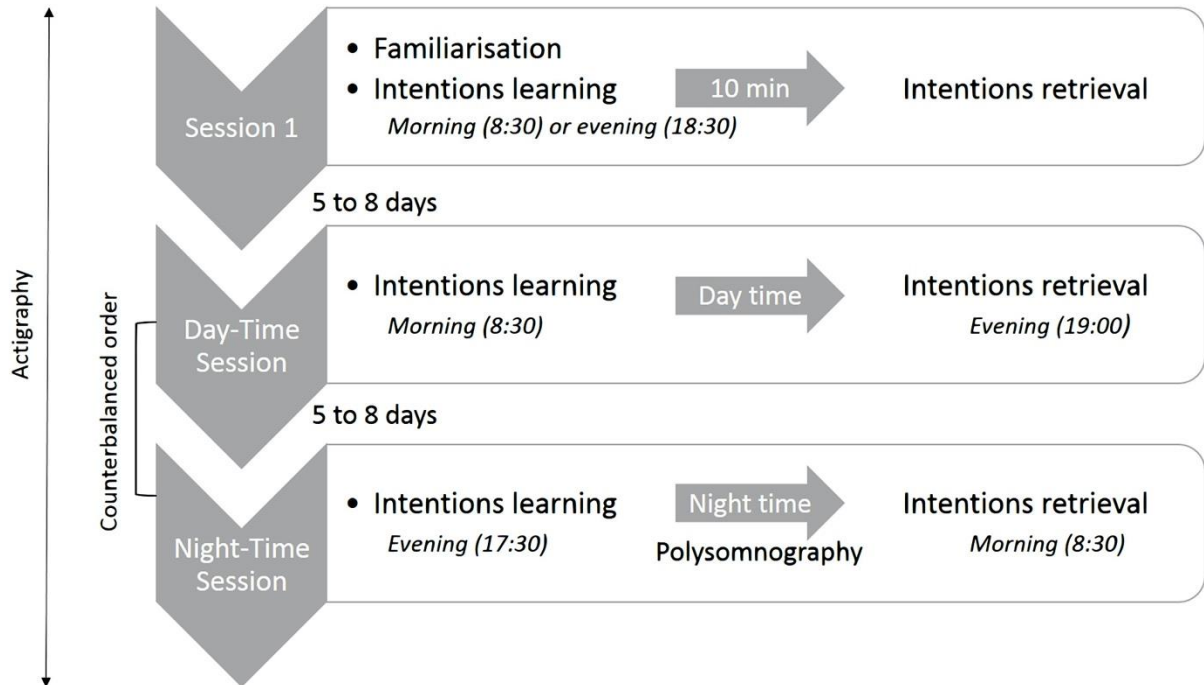


Figure S2. PROSOM-K procedure.





## Étude 2 : Fonctionnement de la mémoire prospective dans le cancer du sein, et impact de l'hormonothérapie

La mémoire prospective, bien qu'indispensable à l'autonomie des patientes, est encore peu évaluée dans le cancer du sein (Duivon et al., 2018b). De plus, les évaluations réalisées jusqu'à présent n'ont pas permis de comprendre quelles étaient les fonctions de la mémoire prospective affectées chez les patientes. En effet, la mémoire prospective requiert dans un premier temps de se souvenir qu'une action doit être réalisée (composante prospective) à un horaire ou un endroit précis (*time-based* et *event-based*) puis de se souvenir de l'action à réaliser (composante rétrospective), nécessitant l'implication de différents domaines cognitifs comme la mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Or, l'hormonothérapie, prescrite à environ 70% des patientes durant les cinq années suivant le traitement de la tumeur, pourrait affecter la cognition des patientes et notamment la mémoire épisodique. Son influence sur le fonctionnement de la mémoire prospective des patientes paraît donc essentielle à évaluer.

Cette deuxième étude visait à mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire prospective grâce à une évaluation écologique détaillée de la mémoire prospective et à la réalisation d'une batterie de tests neuropsychologiques, mais également à évaluer l'influence de l'hormonothérapie sur ce fonctionnement.

Pour cela, 21 sujets sains, 19 patientes non traitées et 19 patientes traitées par hormonothérapie, ont réalisé une tâche de mémoire prospective en réalité virtuelle. Seulement les données de la session diurne ont été exploitées dans cette étude 1. Ainsi, une liste de neuf intentions était apprise le matin puis rappelée le soir même dans un environnement virtuel représentant une partie du musée Mémorial de Caen. Cette liste était composée d'intentions *event-based* et *time-based* où les actions étaient respectivement rappelées à un endroit ou à un horaire précis. Une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la mémoire épisodique rétrospective, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement était également réalisée.

Dans cette étude 2, les patientes traitées par hormonothérapie rappelaient significativement moins d'intentions *time-based* que les sujets sains. De plus, leurs performances de mémoire épisodique rétrospective, inférieures à celles des sujets sains et des patientes non traitées, étaient significativement corrélées aux performances de récupération des intentions *time-based*. Ces résultats suggèrent que l'hormonothérapie aurait un impact négatif sur les performances de mémoire épisodique rétrospective provoquant des difficultés à rappeler des intentions, notamment celles qui requièrent de se souvenir d'un horaire précis.

## **Impact of hormonal therapy for breast cancer on prospective memory assessed in virtual reality**

(Soumise)

Mylène Duivon<sup>1</sup>, Joy Perrier<sup>1</sup>, Florence Joly<sup>2,3,4,5,6</sup>, Jean-Michel Grellard<sup>2</sup>, François Gernier<sup>2,3,5</sup>, Marie Fernet<sup>2</sup>, Bénédicte Clarisse<sup>2</sup>, Julien Geffrelot<sup>2,3</sup>, George Emile<sup>2,3</sup>, Christelle Lévy<sup>2,3</sup>, Fausto Viader<sup>1</sup>, Lucie Raoul<sup>1</sup>, Justine Lequesne<sup>2</sup>, Sophie Lefèvre-Arbogast<sup>2,5,6</sup>, Grégory Lecouvey<sup>1</sup>, Francis Eustache<sup>1</sup>,  
Béatrice Desgranges<sup>1</sup>, Bénédicte Giffard<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Departments of Clinical Research Unit and Medical Oncology, Caen, France

<sup>3</sup> Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>4</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

<sup>5</sup> INSERM, Normandie Univ, UNICAEN, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>6</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076, Caen, France

Corresponding author: Bénédicte Giffard

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine

Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2 rue des Rochambelles F-14032 Caen Cedex CS 14032

Phone: +33(0) [2 31 56 83 83](tel:231568383); E-mail: [benedicte.giffard@unicaen.fr](mailto:benedicte.giffard@unicaen.fr)

## **Abstract**

### **Objective**

We investigated the influence of hormonal therapy (HT) in breast cancer patients on the cognitive functioning and more specifically on prospective memory (PM, i.e. the memory of future intentions). Virtual reality was used to evaluate PM in a naturalistic and controlled environment.

### **Methods**

Fifty-nine women were included: 19 patients treated for breast cancer with HT for about seven months, 19 patients not receiving HT and 21 healthy controls. They performed a virtual PM task and neuropsychological tests assessing episodic memory, working memory, executive functions, and processing speed involved in PM functioning. The PM task consisted in learning, in the morning (before the neuropsychological assessment), nine actions to execute at a specific time (time-based, TB) or in response to an event (event-based, EB). Then, these actions were remembered out-loud in the evening after a 10h-daytime while navigating in a virtual environment.

### **Results**

During the PM task, patients treated with HT retrieved fewer TB intentions than healthy controls ( $p=0.022$ ). They had lower episodic memory performances than both untreated patients ( $p=0.006$ ) and healthy controls ( $p=0.001$ ), and those performances were correlated with TB intentions retrieval.

### **Conclusions**

HT in breast cancer patients is associated with altered PM and retrospective episodic memory performances. Moreover, the latter predicts TB intention retrieval in patients treated with HT. Thus, HT in breast cancer has a negative impact on cognitive functioning including PM.

## Background

Memory difficulties are recurrent in patients treated for breast cancer (Bolton & Isaacs, 2018; Shilling & Jenkins, 2007). Complaints about forgetting doing things at the appropriate moment are frequent, and refer to prospective memory (PM), i.e. remembering to execute intentions in the future.

PM includes a prospective component, i.e. remembering that something has to be done at the appropriate moment, and a retrospective component, i.e. remembering the action to perform (Einstein & McDaniel, 1990). Cognitive processes involved in the prospective component depend on the nature of the prospective cue. The intention is event-based (EB) when the cue is an external event and time-based (TB) when the cue is a precise time. EB mostly relies on binding and retrospective episodic memory processes to deliver the intention in mind when the external cue appears (Gonneaud et al., 2011). TB needs self-initiation and time monitoring, and requires executive functions and working memory in addition to episodic memory (Clune-Ryberg et al., 2011; Hainselin et al., 2011; Kliegel et al., 2002). The retrospective component mostly relies on episodic memory. Moreover, according to the multiprocess framework (McDaniel & Einstein, 2000), EB intention remembering relies on either spontaneous or strategic processes depending, for instance, on the nature of the prospective cue and the degree of association between the prospective cue and the intended action. Highly related components mostly involve spontaneous retrieval, whereas unrelated components require subsequent strategic retrospective memory search. TB intentions by their nature generally do not rely on spontaneous retrieval.

PM is essential in daily life activities, and impairments, even subtle, represent a threat for autonomy, return to professional activity, and medical adherence (Fish et al., 2010; Zogg et al., 2012). Furthermore, cognitive domains involved in PM functioning are known to be impaired in patients treated for a breast cancer (Janelins et al., 2018; Lange et al., 2016) highlighting the need to evaluate PM in these patients. Although still rarely studied in non-central nervous system cancer, PM has been shown to be impaired in patients treated with chemotherapy for a breast cancer (Cheng et al., 2017; Paquet et al., 2013). Several factors other than chemotherapy remain to be studied about their impact on PM.

Since a decade, studies have investigated the adverse effects of HT on cognitive functioning, which is prescribed for at least 5 years following tumour treatment to almost 70% of breast cancer patients (Zwart et al., 2015). They reported impaired episodic memory – essential in PM functioning (Clune-Ryberg et al., 2011) – in patients receiving HT (Collins et al., 2009; Underwood et al., 2018, 2019). Thus, HT seems an essential factor to study.

To our knowledge, only Bedard *et al.* (2016) compared PM performances of breast cancer patients receiving or not HT after chemotherapy. No distinction was realised between EB and TB intentions and no significant difference between groups was observed on the global and components PM scores. Another study in prostate cancer patients not treated with chemotherapy, revealed a negative impact of aromatase therapy on the recall of EB but not TB intentions (Yang *et al.*, 2015). Thus, the effect of HT alone, i.e. without adjuvant chemotherapy, on PM of breast cancer patients is still unknown. Furthermore, tasks previously used are not representative of PM tasks encountered in daily activities.

Owing to the complexity of PM and of subtle cognitive disorders in breast cancer, an ecological task seems appropriate to shed light on the influence of HT on PM of patients. Virtual reality may improve ecological validity of PM tasks (Knight & Titov, 2009; Lecouvey *et al.*, 2019) by creating familiar virtual environment in which individuals can interact. The only study using a virtual reality-based PM task in breast cancer patients treated with chemotherapy and healthy controls revealed no significant effect of cancer on PM performances but a significant correlation between TB performances and cognitive complaints (Mihuta *et al.*, 2016).

In the current study, the main objective was to evaluate the impact of HT on PM functioning through a virtual reality task by varying the type of intentions (i.e. type of strategies used). Patients treated with HT were compared with patients not receiving HT and with healthy controls. None of the patients received chemotherapy. Episodic memory, working memory, executive functions were assessed to evaluate their role in PM functioning.

## Methods

This article is part of a larger study investigating PM consolidation and sleep in breast cancer patients treated by HT (see study protocol Duivon *et al.*, 2018).

### Participants

All participants provided written informed consent for the study, which was approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB: 2017-A02778-45. Participants were recruited between January 2018 and March 2020. Patients were recruited in a French regional cancer center, the Centre François Baclesse (Caen, Normandy). Among the eligible patients approached, 19 patients treated with HT (H+) and 19 patients untreated with HT (H-) were included in the study (see Figure 1). Among the 25 healthy controls (HC) recruited, three withdrew and one did not support virtual reality. Thus 21 HC were finally included.

Patient inclusion criteria were: (i) being less than 70 years old, (ii) with no metastatic BC, (iii) having already undergone surgical or radiotherapy treatment, (iv) having completed radiotherapy for at least six months and having no chemotherapy treatment, (v) being menopausal for at least one year at the time of inclusion, (vi) having no personality disorder and progressive psychiatric disorder (vii) having no neurological sequelae, (viii) having no drug use or alcohol abuse, (ix) being a native French speaker, (x) having at least a primary school level of education.

Inclusion criteria for HC were the same as for patients, including no history of cancer and no global cognitive impairment according to the MOCA. HC were matched in age and education with BC patients.

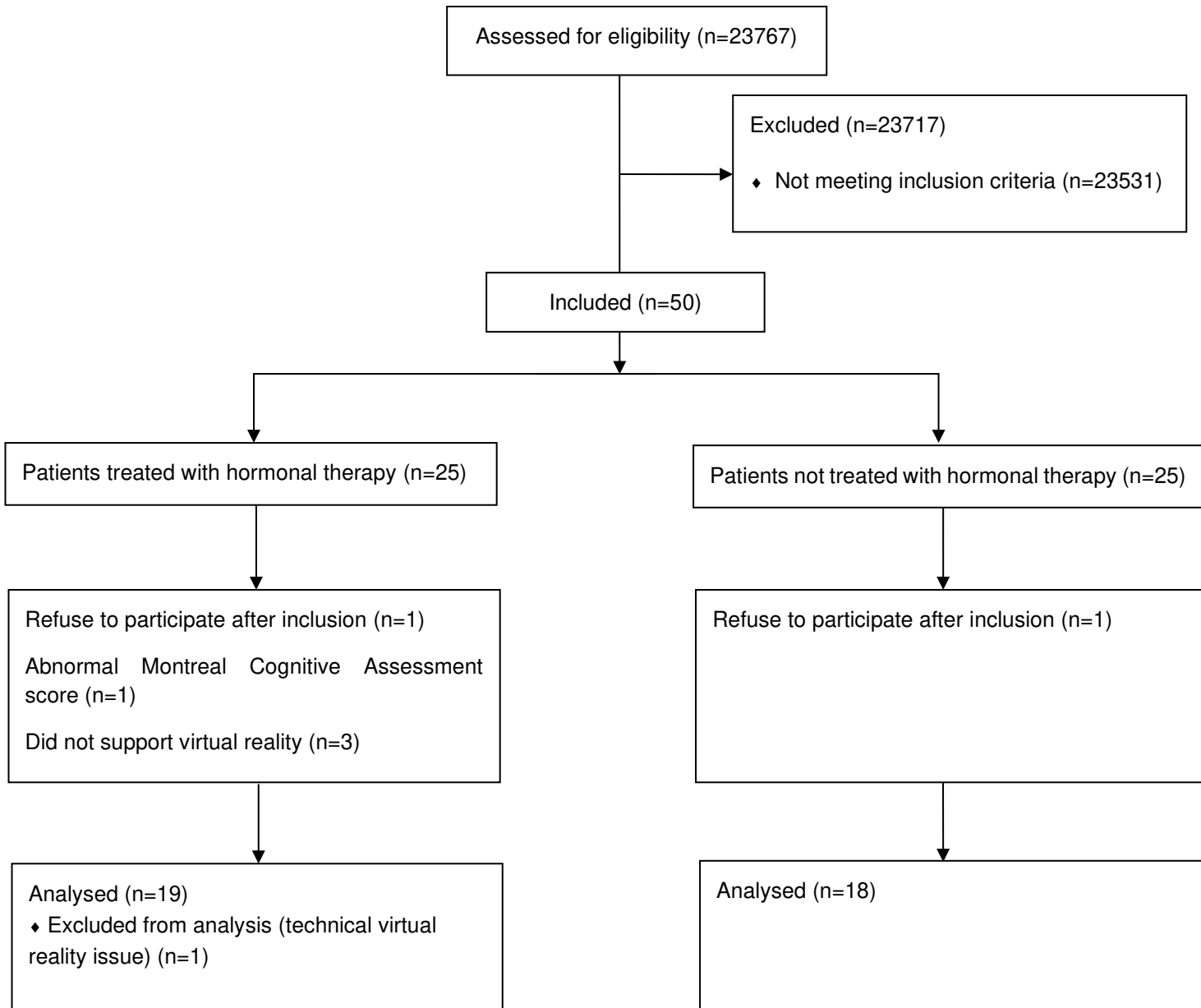


Figure 1. Consort flow diagram of patients' recruitment

## Measures

Measures used in this cross-sectional study have been previously detailed in Duivon *et al.* 2018. Questionnaires and neuropsychological tests were performed for the majority in the morning after the learning of the intentions.

## Questionnaires

Psychological factors were measured with the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961), and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1970).

Perceived cognitive difficulties were evaluated using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog; Joly et al., 2012).

## Prospective memory assessment

**Procedure.** Participants were seen at 8:30 am to complete the cognitive assessment and to learn the PM intentions. Then, they went back home or spent the day in the city around, with instructions not to take a nap during the day. Finally, they came back at 7:00 pm to recall the PM intentions in the virtual environment.

**Intentions.** The list of intentions was composed of three TB (e.g. “at 12:11, go to the restaurant for lunch”), and six EB intentions differentiated according to the strength of the link between the prospective and the retrospective components: 3 EB linked (EB-L, e.g. “at the cafeteria, buy a black coffee”) and 3 EB no-linked (EB-NL, e.g. “at the child-care center, ask for a map of the Memorial”).

**Encoding.** Each intention was displayed on a laptop screen and read out loud by participants. Then a cued recall test was performed during which the experimenter stated the prospective cue and asked the participant to recall the associated retrospective component. A feedback was given after each recall, and the procedure was repeated until each intention was correctly recalled. We analysed the number of trials needed to learn the 9 intentions.

**Recall during the PM task.** Participants had to visit the Memorial museum and said out loud the intentions at the appropriate time or place. For TB intentions, participants could press a button on the joystick to check the hour.

**PM task rating.** Each intention was rated according to three components, i.e. the prospective component (recall that something has to be done), the retrospective component (recall the action to do), the associative component (recall the action at the appropriate time or place). Maximum two points were awarded to each component for correct recall (for details, see Duivon et al., 2018). Thus, a maximum score of 18 (2\*3components\*3intentions) was attributed for each type of intention (i.e.



EB-L, EB-NL, TB) and component (i.e. prospective, retrospective, associative), with a maximum total PM score at 54 ( $2 \times 3 \text{ components} \times 9 \text{ intentions}$ ).

**Free and Cued recall tests.** After the PM task, participants performed a free recall test of the nine intentions. For intentions not retrieved or incorrectly retrieved, a cued recall test was performed. The same rating as during the PM task was used for the free recall (maximum score of 18 for each type of intention). For the cued recall, the maximum score was attributed for each intention when the action was correctly recalled.

### Neuropsychological assessment

**Retrospective episodic memory** was assessed with a French adaptation of the Grober and Buschke's procedure, the RL/RI-16 test (Van der Linden et al., 2004). Four scores were reported: the sum of the three immediate free recalls, the sum of the three immediate cued recalls, the delayed free recall and the delayed cued recall.

**Working memory** was assessed with the Digit Span forward and backward test (Wechsler, 1997). Binding in working memory was assessed with a multimodal integration task (Quinette et al., 2006): participants had to mentally associate four coloured letters and the location of the cross of the same colour randomly distributed over a grid. Then a grid appeared with one black letter and participants indicated if it was correctly located. The score corresponded to the number of correct trials.

**Executive functions.** Planning was assessed using the score of accuracy in part 1 of the Zoo Map Test (Allain et al., 2005). Updating was measured with the accuracy score obtained to the N-back task (2-back; Perlstein et al., 2003). Flexibility was evaluated using the Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958), by the following score  $[\text{TMTB time} - \text{TMTA time}] / \text{TMTA time}$ . Inhibition was measured with the Stroop test (Stroop, 1935),  $[\text{Interference time} - \text{Colour time}] / \text{Interference time}$ .

**Processing speed** corresponded to the mean time to name the colours of the Stroop test and to perform the TMT part A.

### Statistical methods

Analyses were performed with R software, version 4.0.3. Participant's characteristics were compared by groups HC, H- and H+ using Chi-squared and ANOVA tests (or Kruskal-Wallis test when the normality was rejected by Shapiro-Wilk test), and clinical characteristics were compared according to HT using Chi-squared and Student tests as appropriate.

We first compared the PM performances between HC, H- and H+ using the nonparametric Kruskal-Wallis test. Due to the small sample size and the exploratory nature of our study, we set statistical

significance at  $p < 0.10$  and we further performed post-hoc analyses (pairwise comparisons) with the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Statistical significance was otherwise set at  $p < 0.05$ . We secondarily compared the neuropsychological performances across groups following the same strategy. Then, in order to evaluate the cognitive domains associated with PM impairments in patients treated with HT, we conducted Spearman correlation analyses between PM scores with significant group effect and all neuropsychological scores.

## **Results**

### **Participant's characteristics**

No significant differences between groups were observed on age, education, depression, anxiety, and self-reported cognitive functioning scores (see Table 1). H+ patients started HT on average seven months before the study and were mainly treated with anastrozole (74%,  $n=14$ ), three received letrozole, one exemestane, and one tamoxifen.

Table 2. Demographics, psychological, and self-reported cognitive functioning of participants and clinical characteristics of patients (mean and SD)

	HC (n = 21)	H- (n = 19)	H+ (n = 19)	<i>p</i> -values
<b>Demographic characteristics</b>				
Age (years)	62.6 (4.4)	59.6 (5.8)	63.0 (4.9)	0.09
Education (years)	11.8 (1.7)	12.4 (3.4)	11.4 (3.4)	0.53
<b>Self-reported evaluations</b>				
BDI	4.1 (3.2)	3.9 (4.39)	4.2 (3.7)	0.77 <sup>k</sup>
STAI Trait	42.3 (9.3)	40.1 (10.3)	41.4 (11.8)	0.89
FACT Cog				
PCA	20.0 (4.4)	18.3 (5.8)	16.5 (6.1)	0.13
PCI	57.2 (10.4)	53.9 (16.0)	51.6 (17.3)	0.72 <sup>k</sup>
Oth	15.3 (1.0)	15.1 (2.6)	14.3 (2.3)	0.24 <sup>k</sup>
QoL	12.5 (3.2)	11.7 (3.9)	10.9 (5.1)	0.80 <sup>k</sup>
<b>Clinical characteristics</b>				
Stage of the cancer n (%)	NA		1 NK	<b>&lt; 0.001</b>
0		19 (100%)	2 (11%)	
I			13 (68%)	
IIA			3 (16%)	
Tumorectomy	NA	17 (89%)	17 (89%)	1
Mastectomy		3 (16%)*	2 (11%)	
Time since radiotherapy (months)	NA	7.8 (2.8)	8.2 (1.8)	0.57
		3 not treated	1 not treated	

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Scale; PCA: Perceived Cognitive Abilities; PCI: Perceive Cognitive Impairments; Oth: Comments from others; QoL: Quality of Life; NA: Not Applicable; NK: Not known, \* one patient H- had a tumorectomy and a mastectomy. ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi<sup>2</sup> and t.test were used. *p*-values < 0.05 are in bold.

### Prospective memory performances

#### *At encoding*

No difference between groups was observed regarding the number of trials needed to correctly learn intentions (*p*=0.20), even when separating by type of intention (All *p*>0.30).

**During the virtual reality task**

The recall of TB intentions tended to differ between groups during the PM task (see Table 2,  $p=0.078$ ). Post-hoc analyses revealed that H+ patients retrieved fewer TB intentions than HC ( $p=0.022$ ). No significant difference was observed on the recall of components scores between groups (All  $p>0.10$ ).

Table 3. Mean (SD) performances of prospective memory of healthy controls and patients during the virtual reality task

	HC (n = 21)	H- (n = 19)	H+ (n = 19)	<i>p-values for global test (post-hoc differences)</i>
<b>Total (/54)</b>	29.95 (7.7)	27.86 (9.9)	24.11 (10.9)	0.12
<b>Intentions (/18)</b>				
Event-based linked	14.33 (3.3)	13.56 (4.3)	11.37 (5.5)	0.17
Event-based no linked	8.10 (4.4)	7.72 (4.2)	7.53 (5.0)	0.91
Time-based	7.52 (3.0)	6.58 (4.9)	5.21 (3.9)	<b>0.078</b> <b>(H+ &lt; HC)</b>
<b>Components (/18)</b>				
Prospective	8.86 (3.2)	8.92 (3.3)	7.58 (3.4)	0.35
Retrospective	12.81 (2.7)	11.72 (4.2)	10.21 (4.1)	0.11
Associative	8.29 (3.4)	7.22 (3.7)	6.32 (4.0)	0.15

p-values < 0.1 are in bold and italic; directions of significant post hoc are reported in brackets.

**After the virtual reality task**

Regarding the recall of PM intentions, the global free recall score differed between groups ( $p=0.016$ ), see Supplemental table 1. H+ patients recalled fewer intentions than HC ( $p=0.004$ ) and tended to recall fewer intentions than H- patients ( $p=0.057$ ). More specifically, TB ( $p=0.052$ ) and EB-L ( $p=0.064$ ) free recall scores tended to differ between groups. H+ patients reported fewer TB intentions than HC ( $p=0.018$ ), fewer EB-L than H- patients ( $p=0.037$ ) and tended to recall fewer EB-L intentions than HC ( $p=0.058$ ). No significant group effect was observed for total recall scores (i.e. free+cued recalls).

**Neuropsychological performances (see Table 3)**

The sum of the three free recalls ( $p=0.064$ ) and the delayed free recall ( $p=0.055$ ) of the RL/RI-16 tended to differ between groups. H+ patients recalled significantly fewer words than HC during the three free recalls ( $p=0.032$ ) and the delayed free recall ( $p=0.025$ ). A significant group effect was observed for the

delayed total recall ( $p < 0.001$ ). H+ patients retrieved fewer words than HC ( $p = 0.009$ ) and H- patients ( $p = 0.002$ ).

No significant difference was observed between groups on other cognitive domains.

Table 3. Mean (SD) neuropsychological performances of healthy controls and patients

	HC (n = 21)	H- (n = 19)	H+ (n = 19)	p-values
<b>Retrospective episodic memory</b>				
Three free recalls (/48)	37.71 (4.2)	36.05 (4.3)	34.0 (5.8)	<b>0.064</b> (H+<HC)
Three total recalls (/48)	47.29 (1.4)	47.42 (1.1)	47.1 (1.2)	0.49
Delayed free recall (/16)	14.15 (1.5)	13.89 (1.5)	12.74 (2.1)	<b>0.055</b> (H+<HC)
Delayed total recall (/16)	15.90 (0.5)	16.00 (0.0)	14.21 (4.2)	<b>&lt;0.001</b> (H+< HC and H+< H-)
<b>Working Memory</b>				
Binding (/20)	15.14 (2.8)	14.84 (3.6)	14.05 (2.7)	0.39
Forward span (/8)	6.33 (1.5)	5.67 (1.2)	5.70 (1.3)	0.42
Backward span (/8)	4.71 (1.5)	4.72 (1.1)	4.55 (1.4)	0.82
<b>Executive functions</b>				
Planning (Zoo rang 1; /8)	5.14 (2.9)	5.94 (2.6)	5.25 (3.2)	0.47
Updating (N-back; /48)	33.29 (10.4)	35.00 (8.9)	32.11 (8.2)	0.46
Flexibility (TMT)	1.67 (1.1)	1.76 (1.3)	1.88 (1.0)	0.46
Inhibition (Stroop)	0.46 (0.10)	0.49 (0.10)	0.51 (0.08)	0.29
<b>Processing speed</b>				
Stroop Color, TMT A (mean time, sec.)	45.90 (5.7)	46.87 (6.5)	51.50 (9.0)	0.12

p-values < 0.05 are in bold; p-values < 0.1 are in bold and italic; directions of significant post hoc are reported in brackets.

### ***Neuropsychological performances underlying prospective memory functioning***

In H+ patients, TB scores during the virtual reality task correlated with the sum of the three free recalls ( $r = 0.50$ ,  $p = 0.028$ ), the delayed free recall ( $r = 0.54$ ,  $p = 0.016$ ), and, marginally, with the sum of the three total recalls ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.059$ ) of the RL/RI 16 test.

No significant correlation was observed in H- patients and HC.

## Discussion

The aim of this study was to assess PM functioning in breast cancer patients and to investigate the influence of HT. H+ patients were treated with aromatase inhibitors for about seven months. To specifically evaluate the influence of HT, patients did not receive chemotherapy and two control groups were used, i.e. HC and patients not receiving HT. Furthermore, PM was retrieved during a virtual reality task after a 10 hour-daytime delay in order to improve ecological validity of PM evaluation and detect subtle PM impairment. Other cognitive functions were assessed in order to investigate their association with PM impairment.

H+ patients retrieved fewer TB intentions than HC during the virtual PM task. Moreover, compared with HC and H- patients, H+ patients had lower episodic memory performances, the latter correlating with fewer TB intentions retrieval in H+.

TB intentions retrieval requires self-initiated remembering and time monitoring, both relying on executive functions (Gonneaud et al., 2011; Mioni et al., 2012). However, we did not observe any relationship between executive functions and TB performances in H+ patients. The absence of executive impairments in H+ patients, in line with previous studies (Underwood et al., 2018, 2019; Van Dyk et al., 2019), and thus the low variability of their performance could explain our results. Although less expected, a significant correlation between episodic memory performances and TB recall was observed in H+ patients. This result suggests that impairment in TB retrieval in H+ patients is related to lower episodic memory performances rather than executive functions impairments.

This hypothesis was supported by the recall of intentions after the PM task (reflecting retrospective episodic memory task). Indeed, during the free recall test after the PM task, H+ patients retrieved fewer TB intentions than HC, which reveals difficulties to remember both prospective and retrospective components of TB intentions during the strategic episodic memory search. This significant difference was no longer observed during the cued recall test, suggesting that treated patients did not have difficulties to retrieve the retrospective component when the cue time was provided by the experimenter. The difficulties of H+ patients to remember the prospective cue stored in the episodic memory was also observed for EB-L intentions, which were less retrieved by H+ patients compared to H- and HC during the free recall test but not during the PM task. According to the multiprocess framework (McDaniel & Einstein, 2000), EB-L is sustained by spontaneous automatic retrieval, i.e. when the prospective cue is detected in the environment, the intention popped into mind. On the contrary, during the free recall test after the PM task, no cue was available and participants had to search for the prospective component. Indeed, episodic memory is essential to remember the prospective component during PM task especially for TB intentions for which no

external cue is available to trigger intention remembering (Clune-Ryberg et al., 2011; Potvin et al., 2011).

H+ patients did not need more trials than HC to encode the intentions, excluding the hypothesis of an encoding deficit. Moreover, there was no significant difference during the PM task for EB-NL intentions, suggesting no difficulties to search and recall the retrospective component once the cue was detected. Thus, impairment of TB retrieval during the PM task could be due to higher difficulties to remember the exact time to execute the action (especially for unusual times, e.g. 9:03 and 9:11).

Altogether, the results discussed above on prospective memory performances tend to reveal difficulty in episodic memory process in H+ patients. Neuropsychological results revealed lower episodic memory performances in H+ patients compared with HC and H- patients. These results are in line with previous reports from experimental studies and meta-analysis revealing an impact of HT on episodic memory (e.g. Collins et al., 2009; Underwood et al., 2018). Underwood et al., (2018) revealed patients treated with HT had impairments in episodic memory and executive functions and longer processing speed than HC, whereas only episodic memory performance was lower than untreated patients. Indeed, a comparison with HC reveals the impact of both HT and cancer itself, known to induce cognitive impairments (Lange et al., 2014), leading to additional cognitive impairments observed than just those induced by HT.

In the current study, H- patients did not differ from HC on PM performances suggesting no impact of cancer itself and previous treatments (i.e. surgery and radiation therapy). A previous longitudinal study evaluating PM performances before chemotherapy initiation revealed patients did not differ from HC on EB and TB PM performances (Cheng et al., 2017). This result in line with our study and suggesting no impact of cancer itself on PM functioning, remains to be investigated. Nevertheless, it strengthens the finding that lower TB retrieval during PM task in H+ patients could be the result of HT.

### **Study limitations**

This is an exploratory study with small sample size and the three groups comparison may have underpowered statistical analyses. In addition, we did not control for multiple testing, thus false-positive results are possible.

Furthermore, the cross-sectional design precludes any conclusion regarding the direct impact of hormonal treatment on PM performances. In addition, patients not treated with HT had lower stage of breast than patients treated with HT and this factor could not be evaluated. Even so, both had light stages of breast cancer which may not impact cognitive functioning of patients.

### **Clinical implications**

In the current study, patients treated by HT for a breast cancer had lower PM performances than HC, whereas H- did not differ from HC. PM is essential for the autonomy of patients and especially for medical adherence. Understanding how PM is impaired in these patients is necessary to propose an appropriate cognitive support. This study suggests a need for support for PM, and/or episodic memory rehabilitation in patients receiving HT.

### **Conclusions**

Our results revealed a negative impact of HT several months after its beginning in breast cancer on TB intentions retrieval. HT affects episodic memory performance of patients which would have an impact on PM particularly when prospective cues are exact timetables. Thus, our results suggest HT could have an indirect impact on PM performance of patients through episodic memory impairment. Further studies, with larger sample sizes are needed to confirm these results.

### **Funding**

This work was supported by the ARC foundation – for cancer research (2017-2020), the French sleep society (SFRMS), the Région Normandie (Réseaux d'Intérêts Normands, RIN), the Cancéropôle Nord-Ouest and the Ligue contre le Cancer - Normandie.

### **Conflict of Interest**

None of the authors has conflict of interest.

### **Acknowledgments**

Authors would like to thank Celine Ory and the medical oncology department of the Centre François Baclesse for their help in patient recruitment, the participants for their active contribution to these results, the Interdisciplinary Centre for Virtual Reality (CIREVE) in Caen (Normandy, France) for their technical support, Mrs Portier for reviewing the English style. The Northwest Data Center (CTD-CNO) is acknowledged for managing the data.



## References

- Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Berrut, G., Dubas, F., & Gall, D. Le. (2005). Executive functioning in normal aging: A study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain and Cognition*, 57(1), 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.08.011>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Bedard, M., Verma, S., Collins, B., Song, X., & Paquet, L. (2016). Prospective memory impairment in chemotherapy-exposed early breast cancer survivors: Preliminary evidence from a clinical test. *Journal of Psychosocial Oncology*, 34(4), 291–304. <https://doi.org/10.1080/07347332.2016.1181133>
- Bolton, G., & Isaacs, A. (2018). Women’s experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychology, Health & Medicine*, 23(10), 1261–1274. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1500023>
- Cheng, H., Li, W., Gong, L., Xuan, H., Huang, Z., Zhao, H., Wang, L. S., & Wang, K. (2017). Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 7(1), 45135. <https://doi.org/10.1038/srep45135>
- Clune-Ryberg, M., Blanco-Campal, A., Carton, S., Pender, N., OBrien, D., Phillips, J., Delargy, M., & Burke, T. (2011). The contribution of retrospective memory, attention and executive functions to the prospective and retrospective components of prospective memory following TBI. *Brain Injury*, 25(9), 819–831. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.589790>
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology*, 18(8), 811–821. <https://doi.org/10.1002/pon.1453>
- Duivon, M., Perrier, J., Joly, F., Licaj, I., Grellard, J.-M., Clarisse, B., Lévy, C., Fleury, P., Madeleine, S., Lefèvre, N., Rauchs, G., Lecouvey, G., Fraise, F., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018). Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*, 18(866). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4762-2>

Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717–726. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.16.4.717>

Fish, J., Wilson, B. A., & Manly, T. (2010). The assessment and rehabilitation of prospective memory problems in people with neurological disorders: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(2), 161–179. <https://doi.org/10.1080/09602010903126029>

Gonneaud, J., Kalpouzos, G. G., Bon, L., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. A. (2011). Distinct and shared cognitive functions mediate event and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory*, 19(4), 360–377. <https://doi.org/10.1080/09658211.2011.570765>

Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., de la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2011). Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 4138–4149. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00076](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00076)

Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Ahles, T. A., Mohile, S. G., Mustian, K. M., Palesh, O., O'Mara, A. M., Minasian, L. M., Williams, A. M., Magnuson, A., Geer, J., Dakhil, S. R., Hopkins, J. O., & Morrow, G. R. (2018). Longitudinal trajectory and characterization of cancer-related cognitive impairment in a nationwide cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(32), 3231–3239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6624>

Joly, F., Lange, M., Rigal, O., Correia, H., Giffard, B., Beaumont, J. L., Clisant, S., & Wagner, L. (2012). French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3297–3305. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2>

Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M., & Einstein, G. (2002). Complex Prospective Memory and Executive Control of Working Memory: A Process Model. *Psychologische Beiträge*, 44(2), 303.

Knight, R. G., & Titov, N. (2009). Use of virtual reality tasks to assess prospective memory: Applicability and evidence. *Brain Impairment*, 10(1), 3–13. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.3>

Lange, M., Giffard, B., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J. E., Heutte, N., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Fel, J., Le, Daireaux, A., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Eustache, F., & Joly, F. (2014). Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *European Journal of Cancer*, 50(13), 2181–2189. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.026>

Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Lefel, J., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Castel, H., Eustache, F., Giffard, B., & Joly, F. (2016). Decline in

Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. *The Oncologist*, 21(11), 1337–1348. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0014>

Lecouvey, G., Morand, A., Gonneaud, J., Piolino, P., Orriols, E., Pélerin, A., Da Silva, L. F., de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2019). An impairment of prospective memory in mild Alzheimer's disease: A ride in a virtual town. *Frontiers in Psychology*, 10(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00241>

McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144. <https://doi.org/10.1002/acp.775>

Mihuta, M. E., Green, H. J., Man, D. W. K., & Shum, D. H. K. (2016). Correspondence between subjective and objective cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Brain Impairment*, 17(3), 222–232. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2016.16>

Mioni, G., Stablum, F., McClintock, S. M., & Cantagallo, A. (2012). Time-based prospective memory in severe traumatic brain injury patients: The involvement of executive functions and time perception. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(4), 697–705. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000306>

Paquet, L., Collins, B., Song, X., Chinneck, A., Bedard, M., & Verma, S. (2013). A pilot study of prospective memory functioning in early breast cancer survivors. *Breast*, 22(4), 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.04.002>

Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal Cortex Dysfunction Mediates Deficits in Working Memory and Prepotent Responding in Schizophrenia. 3223(02).

Potvin, M. J., Rouleau, I., Audy, J., Charbonneau, S., & Giguère, J. F. (2011). Ecological prospective memory assessment in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 25(2), 192–205. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.541896>

Quinette, P., Guillery-Girard, B., Noël, A., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. *Neuropsychologia*, 44(12), 2508–2519. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.031>

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.02.005>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & E Lushene, R. E. (1970). *The State-Trait Anxiety Inventory (Test Manual)*. In Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18(6), 643.
- Underwood, E. A., Jerzak, K. J., Lebovic, G., Rochon, P. A., Elser, C., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2019). Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3035–3043. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>
- Underwood, E. A., Rochon, P. A., Moineddin, R., Lee, P. E., Wu, W., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2018). Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(2), 299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In *L'Évaluation des Troubles de la Mémoire: Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique Avec Leur Étalonnage* (pp. 25–47).
- Van Dyk, K., Crespi, C. M., Bower, J. E., Castellon, S. A., Petersen, L., & Ganz, P. A. (2019). The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer*, 125(5), 681–689. <https://doi.org/10.1002/cncr.31858>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale (WMS-III)(Vol.14)*. In San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Yang, J., Zhong, F., Qiu, J., Cheng, H., & Wang, K. (2015). Dissociation of event-based prospective memory and time-based prospective memory in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: A neuropsychological study. *European Journal of Cancer Care*, 24(2), 198–204. <https://doi.org/10.1111/ecc.12299>
- Zogg, J. B., Woods, S. P., Saucedo, J. A., Wiebe, J. S., & Simoni, J. M. (2012). The role of prospective memory in medication adherence: A review of an emerging literature. In *Journal of Behavioral Medicine* (Vol. 35, Issue 1, pp. 47–62). <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9341-9>

Zwart, W., Terra, H., Linn, S. C., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: Keep calm and carry on? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(10), 597–606. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.124>

Supplemental table 1. Mean (SD) performances in intentions retrieval after the PM task of healthy controls and patients

	HC (n = 21)	H- (n = 19)	H+ (n = 19)	p-values
<b>Free recall (/18)</b>				
Total	9.63 (4.5)	9.07 (5.8)	7.04 (5.7)	<b>0.016</b> (H+ < HC)
Event-based linked	13.38 (3.3)	13.37 (4.8)	9.79 (5.9)	<b>0.064</b> (H+ < H-)
Event-based no linked	7.86 (4.8)	7.47 (4.9)	6.11 (5.6)	0.47
Time-based	7.67 (2.7)	6.37 (5.3)	5.21 (4.9)	<b>0.052</b> (H+ < HC)
<b>Total recall (/18)</b>				
Total	11.81 (4.9)	12.56 (5.1)	10.72 (6.2)	0.25
Event-based linked	15.86 (3.3)	16.16 (3.4)	15.00 (4.1)	0.46
Event-based no linked	9.43 (4.9)	10.32 (5.1)	8.32 (6.7)	0.55
Time-based	10.14 (3.5)	11.21 (4.8)	8.32 (5.6)	0.29

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy. Kruskal-Wallis and Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used. p-values < 0.05 are in bold; p-values < 0.1 are in bold and italic; directions of significant post hoc are reported in brackets.

## Étude 3 : Qualité de sommeil dans le cancer du sein, évaluation avec polysomnographie

Malgré des plaintes de sommeil récurrentes chez les patientes traitées pour un cancer du sein (Leysen et al., 2019, pour méta-analyse), celui-ci est encore peu évalué de façon objective (pour revue, Perrier et al., 2021). Les quelques études ayant utilisé la polysomnographie, *gold standard* de l'évaluation objective de la structure du sommeil, ont montré un impact négatif du cancer et de la chimiothérapie, qui se manifeste majoritairement par une diminution du temps total de sommeil, et des temps passés en sommeil lent profond et sommeil paradoxal (Parker et al., 2008; Roscoe et al., 2011; Tag Eldin et al., 2019). Cependant, aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué la microstructure du sommeil de patientes, analyse spectrale plus fine du sommeil ; ni l'influence de l'hormonothérapie, pourtant connue pour ses effets secondaires (bouffées de chaleurs et douleurs articulaires) qui ont tendance à affecter la qualité de sommeil des patientes (Haidinger & Bauerfeind, 2019; Nabieva et al., 2018). De plus, les difficultés de sommeil rencontrées dans le cancer sont souvent associées à une augmentation de la fatigue, induisant une diminution de la qualité de vie des patientes (Abrahams et al., 2018; Liu et al., 2012).

Ainsi, cette troisième étude visait à caractériser la macro- et la micro-structure du sommeil de patientes traitées pour un cancer du sein et évaluer l'impact du cancer et de l'hormonothérapie sur celles-ci. Nous voulions également examiner la relation entre les paramètres de sommeil modifiés chez les patientes et le niveau de fatigue lié au cancer.

Pour cela, le sommeil de 21 sujets sains, 16 patientes non traitées et 17 patientes traitées par hormonothérapie était enregistré par polysomnographie. Les participantes remplissaient également des questionnaires évaluant la fatigue et la qualité de sommeil.

L'analyse de la macrostructure du sommeil (voir partie Électrophysiologie du sommeil) a montré que les patientes traitées passaient plus de temps en stade 1 avant endormissement (avant le premier stade 2) que les patientes non traitées saines, mais non par rapport aux patientes traitées. Les patientes non traitées avaient significativement plus d'éveils supérieurs à une minute que les sujets sains. Néanmoins, les patientes ne mettaient pas plus de temps à s'endormir et n'avaient pas un sommeil plus fragmenté que les sujets sains, suggérant des modifications subtiles de la macrostructure du sommeil. Concernant l'analyse de la microstructure, l'ensemble des patientes avait au cours de son sommeil lent profond (stade 3) une puissance dans la bande de fréquence Delta inférieure et dans la bande de fréquence Beta supérieure aux sujets sains, suggérant un sommeil moins profond avec un hyperéveil cortical chez les patientes. Des différences étaient également observées de façon spécifique

à chaque groupe de patientes. Ainsi, les patientes non traitées avaient plutôt une atteinte du sommeil lent (stades 1, 2, et 3), avec une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence Alpha par rapport aux patientes traitées et aux sujets sains, suggérant un sommeil non réparateur. Les patientes traitées avaient plutôt une atteinte du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal, avec une augmentation de la puissance dans la bande Theta, impliquée dans le traitement des émotions, par rapport aux sujets sains. Chez l'ensemble des patientes, l'augmentation du temps passé en stade 1 avant endormissement, et l'augmentation de la puissance Beta aux stades 2 et 3 étaient corrélées à une augmentation significative de la fatigue associée au cancer. La plainte de sommeil était également corrélée à une augmentation de la fatigue chez les patientes. Ces résultats montrent l'intérêt de la polysomnographie pour objectiver les plaintes des patientes et comprendre les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents.



## **Sleeping well during hormonal therapy for breast cancer? First evidence using macro- and micro-structure investigations**

(en préparation)

Perrier J.<sup>1\*</sup>, Duivon M.<sup>1\*</sup>, Clochon P.<sup>1</sup>, Grellard JM<sup>2,3</sup>, Segura-Djezzar C.<sup>2,3</sup>, Geffrelet J.<sup>2,3</sup>, Emile G.<sup>2,3</sup>, Allouache D.<sup>2,3</sup>, Levy C.<sup>2,3</sup>, Polvent S.<sup>1</sup>, Viader F.<sup>1</sup>, Eustache F.<sup>1</sup>, Joly F.<sup>2,3,4,5,6</sup>, Giffard B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Departments of Clinical Research Unit and Medical Oncology, Caen, France

<sup>3</sup> Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>4</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

<sup>5</sup> INSERM, Normandie Univ, UNICAEN, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>6</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076, Caen, France

\*Authors equally contributed to this manuscript

Corresponding author: Joy Perrier

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine

Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2 rue des Rochambelles F-14032 Caen Cedex CS 14032

Phone: +33(0) [2 31 56 83 83](tel:231568383); E-mail: [joy.perrier@unicaen.fr](mailto:joy.perrier@unicaen.fr)

**Abstract**

Breast cancer (BC) patients have frequent complaints of sleep disturbances and cancer-related fatigue (CRF). Still, no information is available about sleep architecture modifications following hormonal therapy (HT) in BC. Sleep can be investigated in terms of macro- (ex: sleep stages) or micro- (i.e. cortical activity) structure giving insights into the pathophysiological modifications associated with BC during sleep. We aimed to characterize sleep macro- and micro-structure in 17 patients treated with anti-aromatase (H+) and 16 patients untreated by HT (H-) compared to 21 healthy controls (HC) using polysomnography. A secondary aim was to relate such modifications to CRF.

Macrostructure results revealed greater amount of light sleep before sleep onset (first Stage 2) in H+ than H-, and greater number of awakenings in H- than HC but not than H+. Compared to HC, both patient groups had lower Delta, related to sleep deepening and sleep homeostasis; and greater Beta, related to arousal. Compared to HC, H+ had lower Theta power, linked to dreaming, and H- had greater Alpha power, related to non-restorative sleep. Subjective and objective sleep variables were associated with CRF in patients, accounting for anxio-depressive factors.

Despite specific sleep modifications during HT, BC itself is associated with sleep homeostasis disturbances, with a less deepen sleep and greater amount of arousal. Sleep and CRF should be considered as a whole in BC.

**Keywords:** breast cancer, sleep, hormonal therapy, insomnia, sleep homeostasis, cancer-related fatigue

## Introduction

We spend around one third of lives sleeping and a good night of sleep is critical for learning and memory, immune system, brain energy and plasticity (Frank & Heller, 2019; Krueger et al., 2016). Inadequate sleep is linked to numerous illnesses detrimental for metabolic and cardiovascular health, including a predisposition to obesity, diabetes, heart disease, and depression (Maquet, 1995; van Mill et al., 2014). Non-CNS cancer patients have long been complaining about insomnia, not only following chemotherapy (Lowery-Allison et al., 2018; Palesh et al., 2008) but also before the occurrence of treatments (Chen et al., 2018; Fox et al., 2019, 2020; Savard & Morin, 2001; Van Onselen et al., 2013). Yet, until recently, objective evaluations of sleep in non-CNS cancer have been often neglected by clinicians and researchers despite the importance of sleep and its health consequences (Accortt et al., 2015; Fortner et al., 2002; Sephton & Spiegel, 2003). Among non-CNS cancer, breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed in the majority of countries worldwide with around a 523 000 cases in Europe in 2018 (Ferlay et al., 2019). In addition, several studies have shown that the prevalence of sleep complaints is greatest in patients with BC, compared with other cancer types (Palesh et al., 2010). BC population is therefore particularly suited to investigate sleep disturbances in the cancer population. Insomnia-related symptoms are the most reported by patients (Savard et al., 2011). Insomnia is defined as a dissatisfaction with sleep quality caused by difficulties to falling asleep, maintaining sleep, early morning awakening, or non-restorative sleep leading to daytime impairments, at least three times a week and for at least 3 months (Morin et al., 2015). Despite a meaningful sleep complaint from patients, it has not been fully attested by objective evaluations such as polysomnography (PSG), the gold standard of sleep evaluation.

Previous experimental studies dedicated to evaluate sleep using PSG in BC patients have been mainly done following treatments. Two studies evaluated the effects after both chemotherapy and radiotherapy (Parker et al., 2008; Silberfarb et al., 1993). Silberfarb and colleagues did not reveal difference between BC patients and healthy controls regarding the main sleep architecture parameters, such as sleep latency, number of awakening, sleep efficiency or sleep stages durations (Silberfarb et al., 1993). Compared to previously established norms, BC had a lower sleep efficiency and abnormal duration of Stage 2 of sleep and of Rapid-eye Movement sleep in the study of Parker and colleagues (Parker et al., 2008). Another study compared sleep architecture before and after chemotherapy and only revealed greater total sleep time after chemotherapy than before, suggesting an already altered sleep duration before the beginning of chemotherapy due to cancer and/or to diagnostic (Roscoe et al., 2011). Aldridge-Gerry and colleagues evaluated sleep architecture following chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy (HT) up to 10 years after the end of treatments and did not reveal difference between BC survivors with insomnia complaints compared to those

without complaints (Aldridge-Gerry et al., 2013). Finally, a recent study focused on the effects of radiotherapy or chemotherapy and results suggested deleterious effect of cancer/diagnostic and of chemotherapy but no effect of radiotherapy (Tag Eldin et al., 2019). Altogether, results from previous studies suggest sleep modifications both before and after chemotherapy, but methodological bias such as the lack of control groups limits a broader understanding of sleep modifications in BC patients.

PSG allows to go further in the understanding of sleep modifications, not only in its macrostructure (i.e. sleep architecture as reflected by sleep stages, sleep efficiency, total sleep time, number of awakening), but also in its micro-structure as reflected by spectral analyses of the electroencephalography (EEG). Especially, power spectrum analyses consist of computing Fast Fourier Transforms on EEG signal in order to reveal the frequency and the amplitude of its waves. Results are combined by averaging the data in different frequency bands that have been previously related to sleep neurophysiological modifications. For examples, sleep spectral analyses provide additional information related to deepening of sleep (i.e. Delta band), to emotion and dreaming (i.e. Theta band) (Boyce et al., 2016; Scarpelli et al., 2019), to sleep fragility and environmental awareness (i.e. Alpha band) (McKinney et al., 2011; Simor et al., 2013), or to arousal particularly during Non-Rapid Eye Movement - NREM sleep (i.e. Beta band) (Feige et al., 2013; Törnhaage, 2009).

In the context of cancer, it may be that, despite subtle modification in sleep architecture, alterations in the sleep electroencephalogram can be more visible using spectral analysis of sleep as previously shown in insomnia patients. Indeed, in this pathology, sleep architecture results derived from PSG are not always different from good sleepers and do not reflect subjective sleep complaints assessed by self-rating questionnaires. In contrast, greater cortical arousal (i.e. increased Beta power spectrum) has been successfully revealed during sleep in insomnia using spectral analyses (Feige et al., 2013). Sleep spectral analysis can thus be a more sensitive measure of sleep disruption than sleep architecture (Edinger et al., 2013), making such analysis potentially useful in highlighting slight sleep disruptions and allowing deeper understanding of neurophysiological modifications associated with sleep in BC patients. To our knowledge, no study until now has investigated sleep spectral analysis in non-CNS cancers, but a previous preclinical report has shown lower Beta power spectrum in rats models of non-metastatic BC patients (Borniger et al., 2018). Moreover, previous reports suggested that tumors disrupt the homeostatic processes of sleep (Walker & Borniger, 2019), a process that is related to the Delta power spectrum during sleep. Indeed, sleep is under the regulation of two processes (i.e. S and C), that interact continuously (Borbély et al., 2016). Process S refers to sleep pressure accumulated during the day, while process C is related to circadian rhythms over 24h. Sleep microstructure modifications are thus expected in relationship with BC.

To our knowledge, no study until now has evaluated the effects of HT on sleep, while 70% of BC patients are planned to receive hormonal therapy for years (Zwart et al., 2015). In addition, HT induces side effects on quality of life such as hot flashes and joint pains that have been shown to be correlated with a more fragmented sleep in BC patients (Baker et al., 2018; de Zambotti et al., 2015; Savard et al., 2004). Moreover, the effects of HT are similar to those of menopause, i.e. based on preventing interactions between estrogens and pathways of estrogen-dependent stimulation, and menopause is known to impact sleep architecture, notably with frequent awakenings being the most common problem (Baker et al., 2018). As a side note, two types of HT are currently used in menopausal women, i.e. anti-aromatase which prevent estrogens secretion by transformation of androgens thus specifically used in menopausal women, or anti-estrogens, which only prevent the effects of estrogens on cancer cells. Side-effects of anti-aromatase are usually higher than those of anti-estrogens.

Sleep microstructure in menopausal women experiencing insomnia is also modified with greater high frequencies power on the EEG during sleep in association with hot flashes frequency (Campbell et al., 2011; de Zambotti et al., 2015).

Beyond the need to better understand sleep modifications in BC patients, their impact on quality of life also deserve attention. One of the more common side effects reported by BC patients is fatigue that may partly results from insomnia symptoms in BC patients (Bower, 2014; Leysen et al., 2019) as revealed by significant correlations between sleep and cancer-related fatigue complaints (CRF) (Fox et al., 2020; Liu et al., 2012). Such relationship is unclear regarding objective sleep measures and requires further investigations (Komarzynski et al., 2019; Liu et al., 2012; Roscoe et al., 2011).

The current study aimed at quantifying sleep macro- and micro-structure modifications with PSG in BC patients treated either by HT and radiotherapy or only by radiotherapy compared to healthy controls. We also aimed to relate such modifications to CRF complaints in patients. Considering previous reports, BC patients treated by HT are expected to experience large number of awakenings knowing side effects of HT. Sleep microstructure modifications are also expected in BC patients, both in treated and untreated patients, given previous results in rats' models and may be even exacerbated in treated patients. CRF is expected to be related to sleep complaints based on previous reports. None of patients included in the current study was treated by chemotherapy.

## **Methods**

### **Participants**

All participants provided written informed consent for the study, which was approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB: 2017-A02778-45. Participants were recruited between

January 2018 and March 2020. Patients were recruited in a regional cancer center, the Centre François Baclesse (Caen, Normandy). Among the 236 eligible patients approached, 50 agreed to participate, i.e. 25 patients treated either by HT and radiotherapy (H+) and 25 patients only by radiotherapy (H-). Five H+ patients and six H- patients finally declined to participate. An additional three H+ patients and three H- patients were removed from the analyses due to polysomnography recording issues. Among the 25 healthy controls (HC) included, four finally refused to participate. Thus, groups consisted of 17 H+ patients, 16 H- patients and 21 HC. Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Patient inclusion criteria were : (i) less than 70 years old, (ii) no metastatic BC, (iii) already undergone surgical or radiotherapy treatment, (iv) radiotherapy finished since at least six months ago and no chemotherapy treatment, (v) menopausal status since at least one year ago at the time of inclusion, (vi) no personality disorder and progressive psychiatric disorder (vii) no neurological sequelae, (viii) no drug use or alcohol abuse, (ix) be a native French speakers, (x) have at least a primary school level of education.

Inclusion criteria for HC were the same as for patients, including no history of cancer and no global cognitive impairment according to the Montreal Cognitive Assessment. Healthy controls were matched in age and education with BC patients.

## **Measures**

### *Psychological questionnaires*

Depression was assessed with the Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961). Anxiety was measured with the State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970). For both questionnaires higher values indicate higher depression and anxiety symptoms.

### *Self-reported well-being*

Well-being of patients was assessed using the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) questionnaire, divided in four subscales i.e. physical (PWB), social/familial (SWB), emotional (EWB), functional (FWB). Higher scores indicate better quality of life and cognitive functioning.

### *Cancer-related fatigue*

CRF was measured in patients with the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F), higher scores indicating better functioning and lower fatigue.

### *Self-reported sleep quality*

Perceived sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), a 19-item questionnaire measuring sleep habits (e.g. sleep latency, frequency of awakenings) over the previous month. Scores range from 0 to 21, with higher scores reflecting poorer sleep quality. Insomnia's symptoms were measured with the Insomnia Severity Index (ISI) composed of seven items evaluating difficulty falling asleep, maintaining sleep and the frequency of early morning awakenings, as well as the degree of dissatisfaction with current sleep and its impact on daily activities. In both questionnaires, higher scores indicate poor sleep quality or more severe insomnia symptoms. Scores range from 0 to 28, with higher scores indicating higher insomnia related symptoms.

### *Polysomnography*

A full night of sleep was recorded using ambulatory PSG at home. Twenty electroencephalography (EEG) electrodes were placed over prefrontal (FP1/FP2), frontal (F3/F4/F7/F8/Fz), central (C3/C4/Cz), temporal (T3/T4), parietal (P3/P4/Pz), and occipital (O1/O2) sites, according to the international 10–20 system. Ag/Au electrodes with a vertex ground and a bi-mastoids reference were used. Two electrodes were placed at each place: above and under the eyes, on the chin, and under each clavicle. This montage included thoracic and abdominal belts, nasal and oral thermistors, a finger pulse oximeter. All sensors were connected to the Compumedics Siesta sleep system and placed by an EEG technician.

The apnea-hypopnea index with 4% oxygen desaturation (AHI4%) is defined as the sum of all apneas and hypopneas with 4% desaturation divided by the total sleep time in hours. AHI-all is defined as the sum of apneas and hypopneas (with 3% desaturation or arousal) divided by the total sleep time in hours. This index has been scored according to AASM criteria.

Sleep onset latency (SOL, min) was determined as the time from lights out to the first epoch (i.e. 30 seconds) of stage 2 sleep, according to AASM Scoring Manual procedures (Berry et al., 2017). Then sleep architecture parameters included: total time in bed (TIB, min), total sleep time (TST, min), sleep efficiency (SE, %), latency to Stage 3 (min), number of awakenings, number of stage transition, time (min) and percentage (% according to TST) of Stages 1, 2, 3 and rapid eye movement (REM).

### *Spectral analysis*

The hardware EEG filter band pass was 0.15–121 Hz and the sample rate was 256 Hz. Computerized spectral analysis was performed with fast Fourier transformation (FFT) on the all-night filtered EEG after elimination of epochs with artifacts (eye-movement, electrocardiogram, electromyogram or movement-related artifacts). Spectral analysis was performed on 5.12-s epochs and on the 17 channels recorded to investigate the difference in areas EEG power spectra. Before computing the FFT, the data

were tapered with the Hamming window. The FFT was computed on artifact-free epochs. The FFT was realized for each sleep stage on the total number of epochs corresponding to the maximal number of artifact-free epochs observed in all subjects. The relative power spectrum was obtained in the following frequency bands: Delta (1.5–4 Hz); Theta (4–7.5 Hz); Alpha (7.5–12.5 Hz); Sigma (12.5–14 Hz); Beta (14–30 Hz). All night power averages were obtained for stage 1, stage 2, stage 3 and REM sleep separately.

### **Statistical methods**

Analyses were performed with R software, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . The Chi-squared test was used to assess the distribution of patients' clinical characteristics. The nonparametric Kruskal-Wallis test was used instead of Anova, if the normality hypothesis was rejected according to Shapiro-Wilk test. We performed Anova with the Index of Apnea Hypopnea as co-variable to compare architecture parameters of groups. To compare the sleep microstructure, we realized an Anova for each frequency band in each sleep stage with group and areas as factors. Post-hoc comparisons were conducted with Tukey's honest significance test to control for multiple comparisons.

In order to evaluate the links between sleep parameters and CRF, Pearson's correlations were conducted using "cor.test" and the package "corr.plot" to generate maps. Only parameters that revealed significant differences between groups were entered in the analyses. Finally, partial correlations were realized between sleep parameters and CRF scores accounting for anxio-depressive factors, based on previous highlighted relationships between CRF and both state anxiety and depression (Brown & Kroenke, 2009; Van Esch et al., 2012).

## **Results**

### **Participant's characteristics**

Demographics and psychological characteristics of the three groups of participants, well-being and clinical characteristics of patients are presented in Table 1. No significant difference was observed between groups for demographics and psychological characteristics, neither on well-being of patients. H+ patients had mainly a BC of stage 1 and H- patients of stage 0. H+ patients were mainly treated with anastrozole therapy (71%,  $n=12$ ), three received letrozole, one exemestane, and one tamoxifen.



Table 1. Demographic, psychological and cognitive characteristics of participants, plus well-being and clinical characteristics of patients

	HC (n = 21)	H- (n = 16)	H+ (n = 17)	Group effect
	Mean (SD)			p-values
<b>Age (years)</b>	62.6 (4.4)	60.2 (5.4)	63.4 (4.5)	0.18
<b>Education (years)</b>	11.8 (1.7)	12.4 (3.5)	11.3 (3.5)	0.32
<b>Depression (BDI)</b>	4.1 (3.2)	3.0 (2.4)	3.9 (3.8)	0.61
<b>Anxiety State Trait (STAI)</b>	44.4 (14.8) 42.3 (9.3)	33.4 (8.4) 40.6 (9.6)	39.1 (13.8) 40.5 (11.4)	0.07 0.83
<b>Well-being (FACT-G)</b>				
<b>PWB</b>	NA	24.6 (2.6)	20.4 (7.2)	0.24
<b>SWB</b>	NA	21.3 (5.3)	22.7 (4.4)	0.43
<b>EWB</b>	NA	20.2 (4.5)	19.1 (4.2)	0.33
<b>FWB</b>	NA	21.8 (3.5)	19.5 (6.3)	0.45
<b>Self-reported cognition (FACT Cog)</b>				
<b>PCA</b>	20.0 (4.4)	17.6 (5.5)	16.5 (6.5)	0.14
<b>PCI</b>	57.2 (10.4)	53.8 (16.3)	52.2 (18.4)	0.93
<b>Oth</b>	15.3 (1.0)	15.1 (2.7)	14.2 (2.5)	0.16
<b>QoL</b>	12.5 (3.2)	12.3 (2.8)	10.4 (5.1)	0.53
<b>Stage of the cancer</b>				
<b>0</b>	NA		1 (6%)	
<b>I</b>	NA	16 (100%)	12 (71%)	< 0.001
<b>IIA</b>	NA		4 (23%)	
<b>Tumorectomy Mastectomy</b>				
	NA	14 (88%)	15 (88%)	1
	NA	3 (18%)*	2 (12%)	
<b>Time since radiotherapy (months)</b>				
	NA	7.9 (3.0)	8.1 (1.9)	0.94
		3 not treated	2 not treated	

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy, Cog – Cognitive and G - General Scale; PWB : Physical Well Being; SWB: Social/Family Well Being; EWB: Emotional Well Being; FWB: Functional Well Being; PCA: Perceived Cognitive Abilities; PCI: Perceive Cognitive Impairments; Oth: Comments from others; QoL: Quality Of Life; NA: Not Applicable; \* one patient not treated with HT had a tumorectomy and a mastectomy; Kruskal-Wallis test was realized.

### Sleep and cancer-related fatigue complaints

Results of subjective sleep disturbance and fatigue are reported Table 2. A significant group effect was observed for sleep complaints ( $p_{\text{PSQI}}=0.056$ ,  $p_{\text{ISI}}=0.017$ ). H+ patients had significantly more sleep complaints and insomnia symptoms than HC ( $p_{\text{PSQI}}=0.050$ ;  $p_{\text{ISI}}=0.015$ ). CRF scores did not differ between patient groups ( $p=0.63$ ).

Table 2. Subjective sleep and fatigue characteristics of participants

	HC (n = 21)	H- (n = 16)	H+ (n = 17)	Group effects
	Mean (SD)			<i>p</i> -values
<b>Sleep quality (PSQI)</b>	5.5 (2.8)	7.5 (3.3)	8.6 (5.5)	<b>0.056</b> (H+>HC)
<b>Insomnia severity (ISI)</b>	7.2 (4.5)	10.7 (6.0)	12.7 (7.0)	<b>0.017</b> (H+>HC)
<b>FACIT-F</b>	NA	37.6 (8.8)	35.4 (11.5)	0.63

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI: Insomnia Severity Index; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; PSG: Polysomnography. Anova analyses were realized.  $p$ -values<0.05 are in bold and  $p$ -values<0.1 are in bold and italic; directions of significant post hoc differences are reported in brackets.

### Macro-structure (sleep architecture) of sleep results

Sleep architecture measures are reported Table 3. A significant group effect was observed on the number of awakenings longer than 1 minute ( $p=0.028$ ) with H- patients having significantly more awakenings than HC ( $p=0.039$ ), but without significant difference between H+ and H-.

A significant effect of group was observed for the time ( $p=0.032$ ) and the percentage of time spent ( $p=0.034$ ) in Stage 1 before sleep (i.e. first epoch of stage 2). H+ patients spent more time in Stage 1 before sleep than H- ( $p_{\text{Time}}=0.022$ ,  $p_{\text{Percent}}=0.026$ ).

No significant difference between groups was observed neither on the main sleep parameters (i.e. TIB, SOL, TST, SE), nor on the percentage of sleep stages.

Table 3. Sleep architecture of participants

	HC (n = 21)	H- (n = 16)	H+ (n = 17)	Group effect <i>p</i> -values
Sleep parameters	Mean ± SD			
Time in Bed (min)	461.8 (52.3)	471.0 (51.6)	485.4 (48.2)	0.38
Sleep onset latency (min)	24.9 (19.8)	25.3 (18.8)	28.5 (18.6)	0.84
Sleep latency to Stage 3	42.3 (21.4)	64.2 (53.4)	45.9 (19.7)	0.13
Latency to REM (min)	118.8 (53.9)	137.3 (61.5)	107.2 (37.1)	0.26
Total Sleep Time (min)	355.5 (67.7)	343.1 (63.4)	363.9 (51.0)	0.62
Sleep Efficiency (%)	76.9 (11.1)	73.3 (13.1)	75.1 (9.2)	0.62
Number of awakenings < 1min	21.3 (10.9)	24.3 (12.3)	25.9 (14.1)	0.41
Number of awakenings > 1min	6.8 (2.8)	9.9 (4.6)	9.4 (4.1)	<b>0.028</b> (H->HC)
Number of Stage Transition	151.4 (45.6)	151.7 (44.3)	177.4 (58.3)	0.12
Stage1 before sleep %	0.38 (0.2)	0.24 (0.2)	0.45 (0.3)	<b>0.034</b>
Time (min)	1.67 (1.0)	1.15 (0.8)	2.09 (1.3)	<b>0.032</b> (H+>H-)
TST Stage 1 %	8.6 (3.7)	7.9 (4.5)	9.5 (5.7)	0.52
Time (min)	29.7 (12.2)	26.4 (11.2)	34.9 (22.6)	0.20
TST Stage 2 %	50.3 (7.2)	52.1 (5.0)	51.5 (6.8)	0.65
Time (min)	177.0 (33.6)	179.9 (39.4)	188.5 (42.1)	0.64
TST Stage 3 %	22.9 (6.1)	23.9 (6.9)	22.1 (8.4)	0.92
Time (min)	82.5 (30.7)	78.0 (19.9)	80.1 (33.2)	0.88
TST Stage REM %	18.3 (4.8)	16.1 (5.0)	16.8 (3.7)	0.48
Time (min)	66.3 (24.0)	58.9 (23.0)	60.3 (11.3)	0.50
Apnea Hypopnea Index	19.6 (12.8)	19.9 (9.8)	19.3 (13.0)	0.99

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy; TST: Total Sleep Time; *p*-values<0.05 are in bold and *p*-values<0.1 are in bold and italic; directions of significant post hoc differences are reported in brackets.

### Micro-structure of sleep results

Results are described in Table 4.

During Stages 1 and 2, power spectra for the Delta ( $p < 0.001$ ) and Alpha ( $p < 0.001$ ) frequency bands differed between groups. H- patients had significantly lower Delta and higher Alpha power spectrum than HC (Stage 1 and 2:  $p < 0.001$ ) and than H+ patients (Stage 1:  $p_{\Delta} = 0.035$ ;  $p_{\text{Alpha}} = 0.033$ ; Stage 2:  $p < 0.001$ ). In addition, during Stage 2, Beta power differed between groups ( $p = 0.019$ ), with H- patients having higher Beta power than HC ( $p = 0.016$ ).

During Stage 3, a significant effect of group was observed for Delta, Alpha, and Beta frequency bands ( $p < 0.027$ ). Both patient groups had lower Delta (H-:  $p < 0.001$ ; H+  $p = 0.019$ ) and higher Beta (H-:  $p < 0.001$ ; H+  $p = 0.005$ ) power spectrum than HC. Compared with HC and H+ patients, H- had higher Alpha (HC:  $p < 0.001$ ; H+:  $p = 0.019$ ) power spectrum.

During REM sleep, patients differed in Delta, Theta and Beta power spectrum. No significant difference in Delta power spectrum was observed during post-hoc analyses. H+ patients had lower Theta power than HC ( $p = 0.004$ ), and higher Beta power than both HC ( $p = 0.013$ ) and H- patients ( $p = 0.007$ ).

Table 4. Results of the spectral analysis according to each sleep stage and frequency band

Sleep stages	Frequency bands	Group effects		Cortical area effects	
		<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
1	<i>Delta</i>	7.98	<b>&lt;0.001</b> (H-<HC, H+)	78.24	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Theta</i>	1.51	0.22	37.24	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Alpha</i>	8.52	<b>&lt;0.001</b> (H->HC, H+)	16.16	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Sigma</i>	2.28	0.10	6.29	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Beta</i>	1.92	0.15	7.66	<b>&lt;0.001</b>
2	<i>Delta</i>	13.36	<b>&lt;0.001</b> (H-<HC, H+)	117.87	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Theta</i>	0.72	0.49	124.6	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Alpha</i>	11.46	<b>&lt;0.001</b> (H->HC, H+)	14.02	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Sigma</i>	0.72	0.48	15.83	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Beta</i>	4.00	<b>0.019</b> (H->HC)	23.90	<b>&lt;0.001</b>
3	<i>Delta</i>	11.44	<b>&lt;0.001</b> (H-, H+ <HC)	90.19	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Theta</i>	1.8	0.16	197.22	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Alpha</i>	8.78	<b>&lt;0.001</b> (H->HC, H+)	4.10	<b>0.001</b>
	<i>Sigma</i>	1.65	0.20	27.03	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Beta</i>	8.59	<b>&lt;0.001</b> (H-, H+>HC)	33.36	<b>&lt;0.001</b>
REM	<i>Delta</i>	3.31	<b>0.038</b>	20.66	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Theta</i>	5.23	<b>0.006</b> (H+<HC)	9.91	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Alpha</i>	1.54	0.22	19.93	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Sigma</i>	1.37	0.26	6.73	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Beta</i>	5.71	<b>0.004</b> (H+>HC, H-)	2.99	<b>0.012</b>

p-values<0.05 are in bold; directions of significant post hoc differences are reported in brackets

### Correlations between sleep parameters and cancer-related fatigue

#### Bivariate correlations

We first performed correlations between sleep (both subjective and objective) parameters that differed between groups and cancer-related fatigue (i.e. FACIT-F). Correlations were realized using both patients' groups together as CRF did not differ significantly between them.

In BC patients, sleep complaints, sleep architecture and sleep microstructure were negatively correlated with CRF. More specifically, greater ISI and PSQI scores correlated with lower FACIT-F scores ( $r = -0.55$ ,  $r = -0.50$ , respectively), thus greater CRF. Greater Time spent in Stage 1 before sleep onset was associated with lower FACIT-F scores (Time:  $r = -0.38$ , Percentage:  $r = -0.38$ ). Larger Beta power spectrum during Stage 2 and 3 were associated with lower FACIT-F scores ( $r = -0.39$ ,  $r = -0.34$ , respectively).

#### *Partial correlations accounting for anxiety and depression*

We thus performed partial correlations between the same parameters than previously, considering both anxiety and depression scores (i.e. STAI-A and BDI) as covariables.

Correlations with sleep complaints and sleep macrostructure persisted when accounting for anxio-depressive factors as follows: PSQI,  $p=0.01$ ; ISI,  $p= 0.04$ ; Time spent in Stage 1 before sleep onset,  $p=0.04$ ; Percentage of time spent in Stage 1 before sleep onset,  $p=0.03$ . Correlations with sleep microstructure tended to persist as well: Beta during Stage 2,  $p=0.06$ ; Beta during Stage 3,  $p=0.07$ ).

## **Discussion**

The current study aimed at quantifying sleep modifications in BC patients treated either by HT and radiotherapy or only by radiotherapy compared to healthy controls. We also aimed to relate such modifications to CRF complaints in patients. We focused not only on sleep architecture but also on more fine-grained investigations related to sleep (i.e. spectral analyses) based on EEG signal and thus reflecting cortical effects of both cancer and HT. To our knowledge, this is the first study reporting objective sleep results in BC patients in relation with HT and cancer compared to a control group. Importantly, none of patients received chemotherapy in the current study, the results described below can thus not be due to chemotherapy effects.

Regarding sleep architecture, results revealed longer time spent in light sleep before sleep onset (i.e. First stage 2) in H+ patients compared to H- and greater number of awakenings in H- patients than in HC. Regarding spectral analyses of cortical EEG during sleep, results revealed modifications of power spectrum in Delta, Alpha and Beta bands during Stage 1 and 2 in H- patients. During Stage 3, modifications of power spectrum were found in both patient groups compared to HC in Delta and Beta bands, and H- patients had modifications in Alpha band compared to other groups. During REM sleep, only H+ showed difference in power spectrum in the Theta and Beta bands. Correlations highlighted significant relationship between CRF and both subjective and objective sleep measures, that persisted accounting for anxio-depressive factors.

Sleep architecture revealed that H+ patients had larger amount of stage 1 before sleep onset, that was defined as the first stage 2, than H- patients. Therefore, H+ patients may have more difficulties entering in deep sleep despite the lack of significant difference between groups for sleep onset latency, nor on sleep stages latencies (i.e. Stage 3 and REM sleep).

In contrast to our hypothesis, untreated patients had larger number of awakenings than HC but not than H+. Still, sleep efficiency (i.e. time in bed/total sleep time) did not differ between groups suggesting a more fragmented sleep with short arousals in H- patients that did not affect sleep efficiency. Overall, BC patients seem to have only minor modifications of sleep architecture compared to HC and BC seems to impact sleep out of the effects of HT. These results are in accordance with those of previous studies suggesting effects of cancer and/or diagnostic on sleep (Ancoli-Israel et al., 2014; Beverly et al., 2018).

Previous reports in healthy volunteers and in other pathologies have described the physiology of sleep and of associated EEG bands, making possible to give additional information in the pathophysiology of BC. Results revealed both common and specific modifications associated with cancer and HT and are discussed below.

Greater Beta power was found in untreated patients during NREM (i.e. stages 1,2,3) sleep while such profile was found in treated patients only during Stage 3 and REM sleep. The Beta EEG band has been previously linked to cortical arousal during sleep in insomnia patients (ex : Perlis et al., 2009; Perrier et al., 2015; Riedner et al., 2016; Riemann et al., 2015; Zhao et al., 2021). These results suggest greater cortical arousal in BC patients, that could be related to non-restorative sleep. Treated patients had greater Beta power during REM sleep compared to both HC and untreated patients suggesting additional higher arousal during REM sleep for this group of patients. Greater cortical hyperarousal in insomnia has been previously linked to greater risk for developing depressive symptoms, (Baglioni et al., 2011) highlighting the need for further light over sleep disturbances in BC patients in order to prevent depressive symptoms.

As for the Beta band, results for the Delta band was noted during NREM sleep in untreated patients while only during Stage 3 and REM in treated patients. Previous reports in rats model of non-metastatic BC have shown Delta power reduction (Borniger et al., 2018) that was accompanied by aberrant activity of hypocretin/orexin neurons. Therefore, our results confirm for the first-time results from pre-clinical studies and help to understand human physio-pathological of BC during sleep. The Delta band during NREM sleep depends on the precise timing of thalamo-cortical activity (Contreras et al., 1996) and is known to reflect the homeostatic process of sleep and deepen sleep (Borbély, 1982; Borbély et al., 2016). This result is in line with recent hypotheses proposing that tumors disrupt homeostatic

processes (i.e. process S, where amplitude of Delta activity during NREM increases relative to the duration of prior waking) (Walker & Borniger, 2019) and suggest less deep sleep in BC patients with potential deleterious effects on daytime functioning.

Treated patients had specific reduction of the Theta power spectrum during REM sleep. The Theta band is the central activity of REM sleep and has been associated with dreaming and emotion (Boyce et al., 2016; Scarpelli et al., 2019), suggesting alteration in emotion regulation related to sleep in treated patients.

Untreated patients had specific increase in the Alpha power spectrum during NREM sleep, referring to the Alpha-Delta sleep. As NREM sleep deepened, Alpha disappears and the re-appearance of Alpha during slow-wave sleep (Stage 3) has been associated with non-restorative sleep (Krystal et al., 2002). Such phenomenon seems more pronounced in chronic fatigue (Branco et al., 1994; Manu et al., 1994) and Alpha during NREM sleep has also been associated with cortical hyperarousal in insomnia patients (Riedner et al., 2016). This result thus confirms greater arousal and non-restorative NREM sleep in untreated patients.

Despite small modifications of sleep architecture, micro-structure results showed that sleep-related cortical activity is modified which may influence daytime fatigue. In support of this hypothesis, greater CRF was associated with larger sleep complaints and sleep structure modifications, even accounting for anxio-depressive factors. More specifically, greater fatigue was associated with larger time spent in light sleep, which was higher in H+ compared to H- and with greater Beta power spectra during Stages 2 and 3, which were higher in both group of BC patients. These results suggest that greater difficulties entering in deep sleep in H+ as well as greater arousal during sleep in BC may induce greater fatigue feeling and thus greater CRF complaints. These results confirm previous reports about highly comorbidity of sleep and fatigue in BC both before and during chemotherapy treatments (Fox et al., 2020; Liu et al., 2012) and extend this observation in patients treated by anti-aromatase. Importantly, patients in the current study were treated by anti-aromatase, thus that prevent estrogens secretion, in contrast to anti-estrogens that only prevent the effects of estrogens on cancer cells. The effects of HT in the current study are thus close to those of menopause.

An important aspect is that untreated patients had modifications of NREM sleep but not of REM sleep while treated patients had modifications of NREM sleep during Stage 3 only and of REM sleep. Thus, both cancer and HT could differentially affect cortical activity during sleep, as well as for sleep architecture. In addition, no significant topographical difference was highlighted between patients and controls suggesting that the main sources of sleep related EEG activity did not differ between groups but was rather a more widespread effect over the scalp. The fact that both treated and untreated



patients had different sleep modifications remains to be elucidated but one hypothesis related to sleep regulation can be proposed. Indeed, sleep is a homeostatic process (i.e. process S), where Delta activity during NREM sleep increases in amplitude relative to the duration of prior waking (Borbély 1982 ; 2016). Sleep is also under the control of the circadian clock (process C) and previous reports have shown circadian dysregulation in BC patients that may be exacerbated in treated patients due to fatigue (Martin et al., submitted ; Bhave et al., 2016). It could be that untreated patients have larger alterations in the homeostasis process (process S) while treated patients would have greater alteration the circadian process (process C) of sleep.

### **Limitations**

This study is an exploratory one with a small number of participants, further studies using larger sample sizes are warranted. Nevertheless, it paves the road for further investigation in order to better understand the pathophysiological modifications associated with BC and its treatments.

### **Conclusions**

Altogether, our results highlighted both common and specific modifications of sleep in BC patients treated or not by HT. All patients had greater cortical activity than HC, but this was more pronounced during NREM sleep in untreated patients while more in REM sleep for treated ones. Seemly, all patients had less deepen sleep than HC but this effect was more pronounced in untreated patients over the whole NREM sleep. Sleep structure modifications as well as sleep complaints were related to cancer-related fatigue, confirming a potential link between sleep disturbances and fatigue complaints in BC and highlighting the role of PSG to study sleep in cancer patients. Notably, greater arousal during sleep could induce larger fatigue feelings. Specific modifications revealed greater number of arousals in untreated patients and additional marker of arousal during NREM sleep; while in treated patients, it was highlighted by greater time spent in stage 1 before sleep onset and lower cortical activity during sleep stage related to dreaming and emotion. Although we had a small sample size, our results help, for the first-time during sleep, to give additional insights in the pathophysiological modifications associated with cancer and HT. Further researches should focus on elucidating the effects of anti-aromatase on sleep physiology in BC patients.

**Acknowledgments:** Authors would like to thank the clinical research department of the Centre François Baclesse, the medical oncology department of the Centre François Baclesse for their help in patient recruitment, and the participants for their active contribution to these results. The Northwest Data Center (CTD-CNO) is acknowledged for managing the data.

**Authors contributions:** JP and MD wrote the manuscript and analyzed the data, MD, SP and LR collected the data, FG, MF and CO screened eligible patients, JMG supported the promotion and the management of the study, JG, GE, DA, CSD, CL and FV recruited participants as clinicians, FE, BD and BG supervised the study and obtained funding and JP participated in funding obtention and in study management. All authors have corrected and approved the current version of the manuscript.

**Fundings:** This work was supported by the ARC foundation – for cancer research (2017-2020), the French sleep society (SFRMS), the Région Normandie (Réseaux d'Intérêts Normands, RIN), the Cancéropôle Nord-Ouest and the Ligue contre le Cancer – Normandie.

**Financial disclosure:** none

**Non-financial disclosure:** none

**Ethics statement:** All participants provided written informed consent to take part in the study, which was conducted in line with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB : 2017-A02778-45.

**Data availability statement:** Data will be provided upon reasonable request to the corresponding author (JP).

## References

- Accortt, E. E., Bower, J. E., Stanton, A. L., & Ganz, P. A. (2015). Depression and vasomotor symptoms in young breast cancer survivors: The mediating role of sleep disturbance. *Archives of Women's Mental Health*, 18(3), 565-568. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0504-5>
- Aldridge-Gerry, A., Zeitzer, J. M., Palesh, O. G., Jo, B., Nouriani, B., Neri, E., & Spiegel, D. (2013). Psychosocial correlates of sleep quality and architecture in women with metastatic breast cancer. *Sleep Medicine*, 14(11), 1178-1186. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.07.012>
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Neikrug, A. B., Palmer, B. W., Mills, P. J., Parker, B. A., Sadler, G. R., & Maglione, J. (2014). Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: A 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(9), 2535-2545. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2204-5>
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1-3), 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Baker, F. C., Lampio, L., Saaresranta, T., & Polo-Kantola, P. (2018). Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Medicine Clinics*, 13(3), 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.04.011>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(5), 665-666. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>
- Beverly, C. M., Naughton, M. J., Pennell, M. L., Foraker, R. E., Young, G., Hale, L., Feliciano, E. M. C., Pan, K., Crane, T. E., Danhauer, S. C., & Paskett, E. D. (2018). Change in longitudinal trends in sleep quality and duration following breast cancer diagnosis: Results from the Women's Health Initiative. *Npj Breast Cancer*, 4(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0065-7>
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.

- Borbély, Alexander A, Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2), 131-143.
- Borniger, J. C., Walker II, W. H., Emmer, K. M., Zhang, N., Zalenski, A. A., Muscarella, S. L., Fitzgerald, J. A., Smith, A. N., Braam, C. J., TinKai, T., Magalang, U. J., Lustberg, M. B., Nelson, R. J., & DeVries, A. C. (2018). A Role for Hypocretin/Orexin in Metabolic and Sleep Abnormalities in a Mouse Model of Non-metastatic Breast Cancer. *Cell Metabolism*, 28(1), 118-129.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.021>
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews. Clinical oncology*, 11(10), 597-609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>
- Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6287), 812-816.
- Branco, J., Atalaia, A., & Paiva, T. (1994). Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 21(6), 1113-1117.
- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-Related Fatigue and Its Associations With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Psychosomatics*, 50(5), 440-447. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70835-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70835-7)
- Campbell, I. G., Bromberger, J. T., Buysse, D. J., Hall, M. H., Hardin, K. A., Kravitz, H. M., Matthews, K. A., Rasor, M. O., Utts, J., & Gold, E. (2011). Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep*, 34(11), 1561-1568. <https://doi.org/10.5665/sleep.1398>
- Chen, D., Yin, Z., & Fang, B. (2018). Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 26(2), 405-414. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3927-x>
- Chen, H., Ding, K., Zhao, J., Chao, H. H., Li, C.-S. R., & Cheng, H. (2019). The dorsolateral prefrontal cortex is selectively involved in chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *American Journal of Cancer Research*, 9(8), 1776-1785.
- Contreras, D., Timofeev, I., & Steriade, M. (1996). Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks. *The Journal of Physiology*, 494 ( Pt 1), 251-264. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021488>
- de Zambotti, M., Willoughby, A. R., Sassoon, S. A., Colrain, I. M., & Baker, F. C. (2015). Menstrual Cycle-Related Variation in Physiological Sleep in Women in the Early Menopausal Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(8), 2918-2926. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1844>

- Edinger, J. D., Ulmer, C. S., & Means, M. K. (2013). Sensitivity and specificity of polysomnographic criteria for defining insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(5), 481-491. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2672>
- Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Hirscher, V., Nissen, C., & Riemann, D. (2013). The microstructure of sleep in primary insomnia: An overview and extension. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 89(2), 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.04.002>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Fortner, B. V., Stepanski, E. J., Wang, S. C., Kasprowicz, S., & Durrence, H. H. (2002). Sleep and quality of life in breast cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(5), 471-480.
- Fox, R. S., Ancoli-Israel, S., Roesch, S. C., Merz, E. L., Mills, S. D., Wells, K. J., Sadler, G. R., & Malcarne, V. L. (2020). Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(2), 845-855. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04834-w>
- Frank, M. G., & Heller, H. C. (2019). The Function(s) of Sleep. *Handbook of Experimental Pharmacology*. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_140](https://doi.org/10.1007/164_2018_140)
- Komarzynski, S., Huang, Q., Lévi, F. A., Palesh, O. G., Ulusakarya, A., Bouchahda, M., Haydar, M., Wreglesworth, N. I., Morère, J.-F., Adam, R., & Innominato, P. F. (2019). The day after : Correlates of patient-reported outcomes with actigraphy-assessed sleep in cancer patients at home (inCASA project). *Sleep*, 42(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz146>
- Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P., & Roy, S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*, 28, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.08.005>
- Krystal, A. D., Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., & Marsh, G. R. (2002). NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 25(6), 630-640.
- Leysen, L., Lahousse, A., Nijs, J., Adriaenssens, N., Mairesse, O., Ivakhnov, S., Bilterys, T., Van Looveren, E., Pas, R., & Beckwée, D. (2019). Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancer survivors: Systematic review and meta-analyses. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(12), 4401-4433. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04936-5>

- Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., Sadler, G. R., Parker, B. A., & Ancoli-Israel, S. (2012). The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep*, 35(2), 237-245. <https://doi.org/10.5665/sleep.1630>
- Lowery-Allison, A. E., Passik, S. D., Cribbet, M. R., Reinsel, R. A., O'Sullivan, B., Norton, L., Kirsh, K. L., & Kavey, N. B. (2018). Sleep problems in breast cancer survivors 1-10 years posttreatment. *Palliative & Supportive Care*, 16(3), 325-334. <https://doi.org/10.1017/S1478951517000311>
- Manu, P., Lane, T. J., Matthews, D. A., Castriotta, R. J., Watson, R. K., & Abeles, M. (1994). Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *Southern Medical Journal*, 87(4), 465-470. <https://doi.org/10.1097/00007611-199404000-00008>
- Maquet, P. (1995). Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 75-83.
- McKinney, S. M., Dang-Vu, T. T., Buxton, O. M., Solet, J. M., & Ellenbogen, J. M. (2011). Covert waking brain activity reveals instantaneous sleep depth. *PloS One*, 6(3), e17351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017351>
- Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalter, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
- Palesh, O. G., Roscoe, J. A., Mustian, K. M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., Heckler, C., Purnell, J. Q., Janelins, M. C., & Morrow, G. R. (2010). Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(2), 292-298. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5011>
- Palesh, O., Zeitzer, J. M., Conrad, A., Giese-Davis, J., Mustian, K. M., Popek, V., Nga, K., & Spiegel, D. (2008). Vagal regulation, cortisol, and sleep disruption in women with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(5), 441-449.
- Parker, K. P., Bliwise, D. L., Ribeiro, M., Jain, S. R., Vena, C. I., Kohles-Baker, M. K., Rogatko, A., Xu, Z., & Harris, W. B. (2008). Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(15), 2464-2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135>

- Perlis, M., Pigeon, W., Gehrman, P., Findley, J., & Drummond, S. (2009). Neurobiological Mechanisms In Chronic Insomnia. *Sleep medicine clinics*, 4(4), 549-558. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.07.002>
- Perrier, J., Clochon, P., Bertran, F., Couque, C., Bulla, J., Denise, P., & Bocca, M.-L. (2015). Specific EEG sleep pattern in the prefrontal cortex in primary insomnia. *PLoS One*, 10(1), e0116864.
- Riedner, B. A., Goldstein, M. R., Plante, D. T., Rumble, M. E., Ferrarelli, F., Tononi, G., & Benca, R. M. (2016). Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Sleep*, 39(4), 801-812. <https://doi.org/10.5665/sleep.5632>
- Riemann, D., Nissen, C., Palagini, L., Otte, A., Perlis, M. L., & Spiegelhalder, K. (2015). The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, 14(5), 547-558. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00021-6)
- Roscoe, J. A., Perlis, M. L., Pigeon, W. R., O'Neill, K. H., Heckler, C. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Shayne, M., & Huston, A. (2011). Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *Journal of Psychosomatic Research*, 71(6), 423-428. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.08.003>
- Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupéré, V., Lasnier, M., Simard, S., & Morin, C. M. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27(6), 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.10.013>
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3580-3586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.2247>
- Savard, J., & Morin, C. (2001). Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 895-908.
- Scarpelli, S., Bartolacci, C., D'Atri, A., Gorgoni, M., & De Gennaro, L. (2019). The Functional Role of Dreaming in Emotional Processes. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00459>
- Sephton, S., & Spiegel, D. (2003). Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(5), 321-328.

- Silberfarb, P. M., Hauri, P. J., Oxman, T. E., & Schnurr, P. (1993). Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 11(5), 997-1004. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.5.997>
- Simor, P., Horváth, K., Ujma, P. P., Gombos, F., & Bódizs, R. (2013). Fluctuations between sleep and wakefulness: Wake-like features indicated by increased EEG alpha power during different sleep stages in nightmare disorder. *Biological Psychology*, 94(3), 592-600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.05.022>
- Spielberger, Charles. D., Gorsuch, Richard. L., & E Lushene, Robert. E. (1970). *The State-Trait Anxiety Inventory (Test Manual)*. In Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Tag Eldin, E.-S., Younis, S. G., Aziz, L. M. A. E., Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(2), 529-534.
- Törnhaage, C.-J. (2009). Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 284-289. <https://doi.org/10.1159/000216186>
- Underwood, E. A., Jerzak, K. J., Lebovic, G., Rochon, P. A., Elser, C., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2019). Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer : A 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3035-3043. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>
- Van Esch, L., Roukema, J. A., Ernst, M. F., Nieuwenhuijzen, G. A. P., & De Vries, J. (2012). Combined anxiety and depressive symptoms before diagnosis of breast cancer. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 895-901. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.012>
- Van Onselen, C., Paul, S. M., Lee, K., Dunn, L., Aouizerat, B. E., West, C., Dodd, M., Cooper, B., & Miaskowski, C. (2013). Trajectories of Sleep Disturbance and Daytime Sleepiness in Women Before and After Surgery for Breast Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(2), 244-260. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.020>
- van Mill, J. G., Vogelzangs, N., van Someren, E. J. W., Hoogendijk, W. J. G., & Penninx, B. W. J. H. (2014). Sleep duration, but not insomnia, predicts the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(2), 119-126. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08047>



Walker, W. H., & Borniger, J. C. (2019). Molecular Mechanisms of Cancer-Induced Sleep Disruption. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112780>

Zhao, W., Van Someren, E. J. W., Li, C., Chen, X., Gui, W., Tian, Y., Liu, Y., & Lei, X. (2021). EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 59, 101457. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101457>

Zwart, W., Terra, H., Linn, S. C., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: Keep calm and carry on? *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 12(10), 597-606. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.124>



## Étude 4 : Impact de l'hormonothérapie et du sommeil sur la consolidation de la mémoire prospective

Chez les patientes traitées pour un cancer, les plaintes de mémoire et de sommeil sont fréquentes. Bien que l'association entre la plainte de sommeil et les performances de mémoire des patientes semble essentielle à connaître, sachant le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique, peu d'études l'ont évaluée. De plus, la majorité des études a montré une association significative entre la plainte de sommeil et la plainte cognitive, mais la relation avec les performances objectives doit être confirmée, et aucune n'a encore évalué le sommeil à l'aide de la polysomnographie. Au vu des résultats obtenus dans l'étude 3, et des quelques études ayant montré une modification de l'architecture du sommeil chez les patientes traitées pour un cancer du sein, il semble pourtant essentiel d'évaluer son impact sur la mémoire prospective dont les intentions sont consolidées au cours du sommeil. Afin de mieux comprendre les mécanismes de la consolidation mnésique altérés chez les patientes au cours du sommeil, il est important de se focaliser sur les marqueurs physiologiques de la consolidation : ondes lentes et *spindles*. De plus, nous avons observé au cours de l'étude 2, que l'hormonothérapie avait un impact négatif sur les performances diurnes de mémoire prospective, il serait donc intéressant d'évaluer son impact sur la consolidation des intentions au cours du sommeil. Ainsi, nous avons voulu évaluer dans cette étude 4 l'influence de l'hormonothérapie et le rôle des *spindles* et des altérations de sommeil, observés dans l'étude 3 chez les patientes, sur la consolidation de la mémoire prospective au cours du sommeil. Les caractéristiques des ondes lentes n'étaient pas encore disponibles au moment de l'analyse des résultats. L'étude 4 est donc un article préliminaire visant à apporter des premiers éléments de réponses quant à l'influence des marqueurs physiologiques du sommeil sur la consolidation de la mémoire prospective dans le cancer du sein.

Pour cela, 21 sujets sains, 18 patientes non traitées et 19 patientes traitées par hormonothérapie ont réalisé la tâche de mémoire prospective en réalité virtuelle après un délai d'environ 12h d'éveil diurne (session diurne) ou de sommeil nocturne (session nocturne) mesuré par polysomnographie. L'analyse du sommeil était effectuée par l'entreprise externe Physip. Les caractéristiques des *spindles* étaient comparées entre les trois groupes de sujets et corrélées aux performances de mémoire prospective. De plus, nous avons corrélié la plainte de sommeil et les modifications observées dans l'étude 3 chez les deux groupes de patientes (i.e. puissance dans les bandes de fréquence Delta et Beta) avec les performances de mémoire prospective.

Nous avons observé que les patientes traitées par hormonothérapie avaient des performances de mémoire prospective globalement inférieures aux patientes non traitées et aux sujets sains. Plus

spécifiquement les patientes traitées se rappelaient moins de la composante prospective et de l'association entre les composantes après une nuit de sommeil. Ces résultats restaient significativement différents des patientes non traitées une fois les performances de la session diurne contrôlées, suggérant un impact négatif de l'hormonothérapie sur la consolidation des intentions au cours du sommeil. Aucune différence n'était observée entre les groupes quant aux *spindles*. Ces difficultés de rappel chez les patientes traitées n'étaient pas corrélées à la plainte de sommeil, ni aux *spindles*, mais à une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence Delta. Cette corrélation négative n'était pas attendue, mais pourrait s'expliquer par une modification chez ces patientes des ondes lentes, marqueurs physiologiques de la consolidation mnésique de la bande Delta.

## **Does hormonal therapy affect sleep consolidation of prospective memory in breast cancer?**

Duivon M.<sup>1</sup> *et al.*

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

**ABSTRACT**

The current study aimed at evaluating the impact of hormonal therapy on PM consolidation during sleep, and the influence of sleep modifications and physiological markers of memory consolidation on sleep PM consolidation.

Nineteen patients treated for a breast cancer with HT (H+), 18 patients not receiving HT (H-) and 21 HC had to learn intentions and recall them after a night of sleep. PM performances were distinguished into a prospective component (i.e. remembering that something has to be done), a retrospective component (i.e. remembering what has to be done), and an associative component (i.e. action remembered in response to the appropriate prospective cue). Sleep was recorded with polysomnography and spindles were automatically detected (ASEEGA software, Physip). In a first place, PM performances of sleep session were compared between the three groups. Then in order to evaluate sleep consolidation on PM according to wake performances, we compared the PM performances by groups during the sleep session while controlling for performances during the day (results from previous study, Duivon et al., submitted). Finally, spindles, known to be implicated in sleep-dependent memory consolidation, were compared between groups. PM performances were correlated with spindles characteristics and sleep parameters observed to be impaired in both patient groups in our previous study (Perrier et al., in preparation), i.e. Beta and Delta frequency bands.

H+ patients had poorer PM performances than H- patients and HC. Particularly, they retrieved fewer prospective and associative components. The difference between H+ and H- patients was still present accounting for the wake performances. No significant difference between groups was observed for spindles characteristics, which were not correlated with PM performances. A negative correlation was observed between Delta power spectrum and prospective component scores in H+ patients.

PM consolidation during sleep seems affected by HT, limiting the strengthening of the association between prospective and retrospective components. However, such difficulties do not seem to be linked to spindles modifications during sleep, i.e. a marker of memory consolidation. Still, lower Delta power spectrum, which is a marker of slow waves activity, was associated with increase prospective component retrieved in H+ patients. This result warrants investigation of slow waves modifications in BC patients and their implication in PM consolidation given their known role in episodic retrospective memory consolidation during sleep. Although HT seems to have a negative impact on PM consolidation during sleep in breast cancer, the physiological sleep mechanisms underlying these impairments remain to be unraveled.

## INTRODUCTION

In breast cancer, cognitive impairments are frequently reported by patients and known to affect their quality of life (see Lange et al., 2019 for review; Mandelblatt et al., 2018; Schmidt et al., 2018). One specific type of memory, impaired in breast cancer patients (Cheng, Li, Gong, Xuan, Huang, Zhao, et al., 2017; Paquet et al., 2017) and essential for daily activities and autonomy, is the prospective memory (PM).

PM refers to the memory of future intentions, i.e. the ability to remember to realise an intended action at the appropriate moment (McDaniel & Einstein, 2007). PM combines a prospective component corresponding to the remembering that something has to be done, and a retrospective component referring to the content of the intention. Intention could be remembered either when an event appears in the environment, or in response to a specific time, respectively named event-based (EB) and time-based (TB) (Einstein et McDaniel 1990). According to the multiprocess framework (McDaniel & Einstein, 2000), remembering intentions rely on two main processes: monitoring and spontaneous retrieval. While the first involves strategic processes to retrieve the intention, spontaneous retrieval relies on associative-memory processes which bring automatically intention into mind. Remembering intentions can occur several hours after encoding, and reactivation of intentions during this delay, for example induced by reminders available in the environment, improves spontaneous retrieval (Dewitt et al., 2012; Scullin et al., 2013).

In breast cancer, studies evaluating PM have mostly focused on chemotherapy and lack of hormonal receptors expression, revealing both affect PM performances, with EB being more affected than TB retrieval (Cheng, Li, Gong, Xuan, Huang, & Zhao, 2017; Li et al., 2017, 2020). Our previous results (Duivon et al. submitted) revealed that hormonal therapy (HT) could have a negative impact on the remembering of TB retrieval when prospective cues were exact timetables, whereas PM performances of untreated patients did not differ from healthy controls, suggesting no impact of cancer itself on PM. These difficulties to retrieve TB intentions in treated patients were correlated with impairment in episodic memory induced by HT. This result was in line with previous studies revealing a negative impact of HT on retrospective episodic memory, needed to encode, store, and retrieve intentions (Boele et al., 2015; Underwood et al., 2019). Numerous factors involved in PM impairments remains to be investigated in breast cancer. Sleep, which is affected in breast cancer (for review, Perrier et al., 2021) and known to contribute to retrospective episodic memory consolidation (for review, Diekelmann & Born, 2010), seems essential to study.

Sleep consolidation of retrospective memory is well studied in healthy population (Rasch & Born, 2013; Rauchs et al., 2011). Some hypotheses have emerged such as the hippocampo-neocortical dialogue

(Buzsáki, 1989), in order to highlight the physiological sleep mechanisms of memory consolidation. According to this hypothesis, physiological component, i.e. spindles and slow-waves interact to transfer newly acquired information into long-term memory. Some studies revealed that slow waves would rather be involved in declarative memory consolidation and spindles in non-declarative memory (Lustenberger et al., 2016; Marshall et al., 2006; Miyamoto et al., 2017). However, some studies revealed both are required and that a precise temporal coupling between slow-waves and spindles promote retrospective episodic memory performances (Clemens et al., 2007; Helfrich et al., 2018).

Since a decade sleep has also been shown to favour PM remembering (Scullin & McDaniel, 2010). Previous reports revealed PM intentions are better recalled after a night of sleep than a same delay of wake (Diekelmann et al., 2013a; Esposito et al., 2015). More precisely it seems that sleep consolidates the association between prospective and retrospective components for both EB and TB intentions, and favours spontaneous retrieval. Sleep consolidation of intentions do not rely on reactivation induced by reminders but rather on physiological sleep parameters. There is no consensus yet on sleep parameters involved, only longer sleep duration and time spent in slow waves and rapid-eye-movement (REM) sleep stages were shown to improve PM performances during the next morning (Diekelmann et al., 2013b; Fine et al., 2018; Leong et al., 2019). One study to our knowledge evaluated the association with spindles and slow wave activity (Scullin et al., 2019) and observed a significant association between slow wave activity and EB intentions retrieval in healthy subjects.

In breast cancer patients, the role of sleep in memory impairment has been little studied. Although most of the studies have revealed a significant association between sleep complaints and cognitive impairments (Caplette-Gingras et al., 2013; Hartman et al., 2015; Xu et al., 2018, for review see Duivon et al. submitted), the role of cancer and its treatments on this relationship is still not fully understood. Furthermore, none of them evaluated either PM or objective sleep modifications. Indeed, few studies have so far evaluated sleep with polysomnography, the multimodal gold-standard for sleep measurement, in non-central nervous system cancer (Parker et al., 2008; Tag Eldin et al., 2019). Nevertheless, some previous studies (Roscoe et al., 2011; Tag Eldin et al., 2019) suggested an impact of cancer itself and chemotherapy on modification of sleep architecture. Our previous study (Perrier et al., in preparation) was the first to evaluate sleep microstructure and revealed patients had less deep sleep than HC. These results were characterised by modifications in power spectrum of specific frequency bands during slow waves sleep stage, i.e. lower Delta (suggesting lesser recuperative/deepen sleep) and greater Beta (suggesting greater cortical arousal). Both parameters modifications have been observed in insomnia patients (Bastien, 2011; Svetnik et al., 2017). Furthermore, the Delta band reflects the activity of slow waves, involved in memory consolidation (Tononi & Cirelli, 2003), and greater delta activity has been found to promote memory and executive



functioning (Gais & Born, 2004; Huber et al., 2004; Wilckens et al., 2016). Since both cognitive domains are known to be involved in PM functioning, we could suppose that sleep modifications induced by breast cancer could have a negative impact on PM performances.

In the current study, we first wanted to evaluate the impact of hormonal therapy on PM consolidation during sleep, knowing its impact on diurnal performances. Then, we wanted to evaluate the influence of sleep modifications and physiological markers of memory consolidation on sleep PM consolidation.

We compared patients treated or not with HT and healthy controls (HC). PM performances were evaluated after a night of sleep using a virtual reality task. In order to evaluate the specific consolidation of intentions during sleep, performances of PM during the wake session were controlled (Duivon et al. submitted). Spindles, were quantified and, together with previously modified sleep parameters, were correlated with PM performances during the sleep session.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants**

The study was approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB: 2017-A02778-45. All participants were recruited between January 2018 and March 2020 and provided written informed consent. Among the 236 eligible patients approached in the French regional cancer Centre François Baclesse (Caen, Normandy), 25 patients receiving hormonal therapy (H+) and 25 patients not receiving hormonal therapy (H-) agreed to participate. Six H+ patients did not realise the entire protocol: one withdrew, one had an abnormal Montreal Cognitive Assessment score, three did not support virtual reality, and one did not realise a session due technical virtual reality issue. Seven H- patients withdrew. Among the twenty-five healthy controls (HC) recruited and agree to participate, three withdrew and one did not support virtual reality. Finally, 21 HC, 18 H- and 19 H+ realised the protocol.

Patient inclusion criteria were: (i) less than 70 years old, (ii) no metastatic BC, (iii) already undergone surgical or radiotherapy treatment, (iv) radiotherapy finished since at least six months ago and no chemotherapy treatment, (v) menopausal status since at least one year ago at the time of inclusion, (vi) no personality disorder and progressive psychiatric disorder (vii) no neurological sequelae, (viii) no drug use or alcohol abuse, (ix) be a native French speakers, (x) have at least a primary school level of education.

Inclusion criteria for HC were the same as for patients, including no history of cancer and no global cognitive impairment according to the Montreal Cognitive Assessment.

### **Procedure**

The procedure has been fully described in Duivon et al. (2018).

The study was composed of three sessions realised with one week of interval to minimize the risk of interference (see Figure 1). The first session consisted in familiarizing participants with virtual reality and the PM task. During this session, participants had to retrieve nine intentions 10 min after their encoding. In each group of participants, half realised the first session in the morning and half in the evening in order to control for an effect of time on PM performances. Anova analyses revealed either no significant effect of time ( $F(1,52) = 0.22, p=0.64$ ) or interaction between time and group ( $F(2,52)=0.68, p=0.51$ ) on the total PM performances during session 1. No significant effect of time or interaction between time and group were observed according to each type of intention and each type of component (All  $p>0.05$ , results not shown). During the second and third sessions, intentions were encoded in the morning and retrieved in the evening for the wake session, and encoded in the evening and retrieved in the morning for the sleep session. The order of sleep and wake sessions was counterbalanced in each group. During the wake session, participants went back home or spent the day in the city around, with the instruction not to take a nap. During the sleep session, participants went back home or spent the night in a hotel with ambulatory polysomnograph.

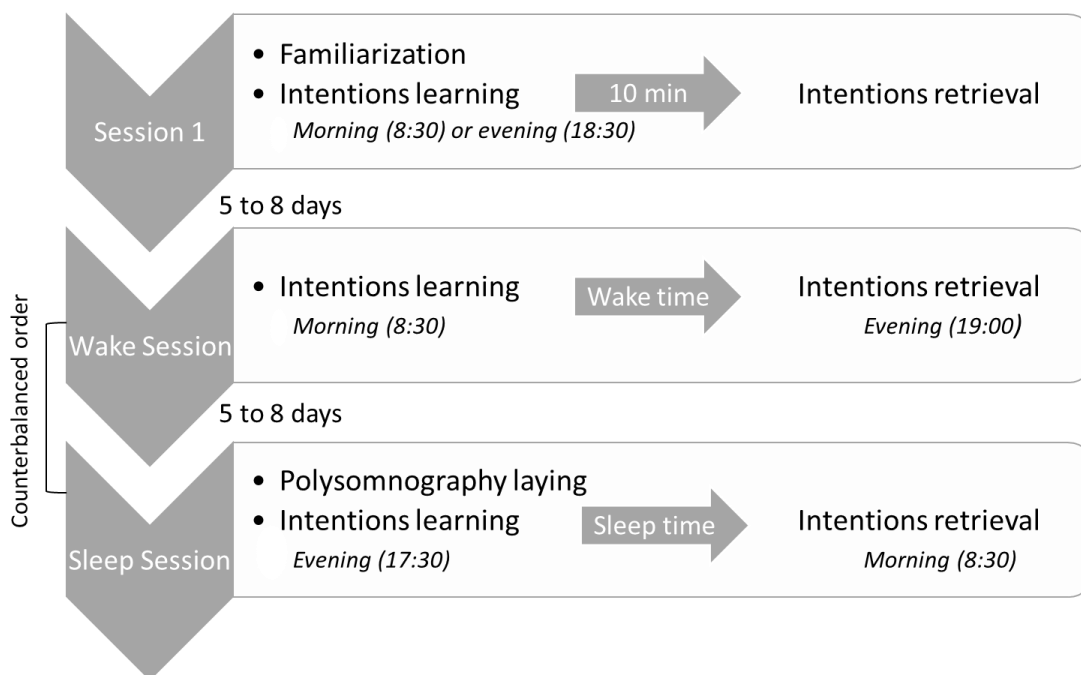


Figure 1. Study protocol, adapted from Duivon et al., 2018

### Prospective memory task

In each session, participants had to learn a new list of nine intentions, composed of three TB intentions (e.g. “at 12:11, go to the restaurant for the lunch”), three semantically congruent EB intentions (EB-

link, e.g. “at the cafeteria, buy a black coffee”) and three incongruent EB intentions (EB-nolink, e.g. “at the child-care center, ask for a map of the Memorial”).

During the virtual PM task, participants were immersed in a Cave Automatic Virtual Environment displaying a virtual reproduction of the Memorial museum in Caen (Normandy, France), wore stereoscopic glasses and were able to move with a joystick. Participants were asked to visit the Memorial while retrieving intentions at the appropriate place or time. EB intentions have to be recalled at the appropriate place, and for TB intentions, a button on the flystick was available to check time. The ongoing task consisted in visit the museum and memorise pictures displayed in the museum for a later recognition task.

### **Prospective memory rating**

Each intention was rated according to three components, i.e. the prospective component, the retrospective component, the associative component (action recalled at the appropriate time or place). Maximum two points were awarded to each component for a correct recall. Each intention had a maximum score of 6 points corresponding to the sum of the three components scores. Thus, each type of intention had a maximum score of 18 corresponding to the sum of the three intentions (6\*3intentions), and each component had a maximum score of 18 corresponding to the sum of component score for each intention (2\*9intentions). See Duivon et al. (2018) for further details.

### **Polysomnography**

Twenty electroencephalography (EEG) electrodes were placed over the scalp according to the international 10-20 system. The hardware EEG filter band pass was 0.15–121 Hz and the sample rate 256 Hz. Two electrodes were placed above and under the eyes, two others on the chin, and two others under each clavicle to realise electrooculogram, electromyogram, and electrocardiogram, respectively. Thoracic and abdominal belts were placed to record respiratory movements, nasal and oral thermistors to measure respiratory airflow and a finger pulse oximeter to measure oxygen saturation. All sensors were connected to a Siesta Compumedics sleep system and placed by an EEG technician. Automatic quantification of sleep spindles was realised with ASSEGA software by the Physip enterprise.

### **Statistical analyses**

Analyses were performed with R software version 4.0.3, with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

The ANOVA, Chi-squared, and Student tests were performed to compare the demographics and patients' clinical characteristics.

We performed a Kruskal-Wallis test to check for any differences on the number of trials needed to correctly learn intentions between groups.

We compared the PM performances during the sleep session between HC, H- and H+ using the ANOVA test (or Kruskal-Wallis test when the normality was rejected by Shapiro-Wilk test). Post-hoc analyses were performed with the Tukey's honest significance test to control for multiple comparisons.

In order to evaluate PM consolidation during sleep accounting for performances at the wake session, we performed for each PM score an analysis of covariance (ANCOVA) with PM scores during sleep session as dependent variable, group as independent variable, and PM scores during the wake session as covariate. If normality hypothesis was rejected, PM scores were log transformed. Post-hoc Tukey's honest significance test was performed when the effect of group was significant.

Four PSG recordings were defective, thus two H+ (n=17) and two H- (n=16) patients were removed from the analyses of sleep.

Kruskal-wallis test was used to compare sleep spindles characteristics between the three groups (or ANOVA when normality was not rejected by Shapiro-Wilk test).

Spearman's correlation analyses were performed to search for associations between spindles characteristics and PM scores during the sleep session in the three groups. We also performed Spearman's correlations between PM scores and sleep parameters impaired in both patient groups in the precedent study (Perrier et al. in preparation), i.e. Beta and Delta power during Stage 3. Only PM scores impaired in patients compared to healthy controls during sleep session were included in the correlation analyses.

## **RESULTS**

### **Participants characteristics**

Demographic characteristics of the three groups and clinical characteristics of patients are reported Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants (mean and SD)

	HC (n = 21)	H- (n = 18)	H+ (n = 19)	<i>p</i> -values
<b>Demographic characteristics</b>				
Age (years)	62.6 (4.4)	59.4 (5.6)	63.0 (4.9)	0.09
Education (years)	11.8 (1.7)	12.3 (3.3)	11.4 (3.4)	0.42
<b>Clinical characteristics</b>				
Stage of the cancer, n (%)	NA		1 NK	
0		18 (100%)	2 (11%)	<b>&lt; 0.001</b>
I			13 (68%)	
IIA			3 (16%)	
Tumorectomy	NA	16 (89%)	17 (89%)	1
Mastectomy		3 (17%)*	2 (11%)	
Time since radiotherapy (months)	NA	7.9 (2.8)	8.2 (1.8)	0.57
		3 not treated	1 not treated	
<b>Sleep questionnaires</b>				
	HC (n = 21)	H- (n = 16)	H+ (n = 17)	<i>p</i> -values (post-hoc)
Sleep quality (PSQI)	5.5 (2.8)	7.5 (3.3)	8.6 (5.5)	<b><i>0.056</i></b>
				(H+>VS)
Insomnia severity (ISI)	7.2 (4.5)	10.7 (6.0)	12.7 (7.0)	<b><i>0.017</i></b>
				(H+>VS)

HC: Healthy Controls; H-: patients not receiving hormonal therapy; H+: patients receiving hormonal therapy; NA: Not Applicable; NK: Not known, \* one patient receiving tumorectomy and mastectomy; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI: Insomnia Severity Index. *p*-values < 0.05 are in bold, *p*-values < 0.10 are in bold and italic, directions of significant post hoc differences are reported in brackets.

### Encoding

Number of trials needed to correctly learn the nine intentions did not differ between groups ( $p=0.052$ ), and no significant difference was observed when separating by type of intention (All  $ps>0.10$ ).

Prospective memory performances during sleep session (Table 2)

Total PM performances differed between groups ( $F(2,55) = 4.28$   $p=0.019$ ). H+ patients had lower general PM performances than HC ( $p=0.026$ ) and tended to have lower performances than H- patients ( $p=0.056$ ). A significant effect of group was also observed for the prospective ( $F(2,55) = 4.22$   $p=0.020$ ) and the associative ( $F(2,55) = 5.28$   $p=0.008$ ) components. H+ patients retrieved fewer prospective components than HC ( $p=0.047$ ) and H- patients ( $p=0.032$ ) and had lower associative scores

than HC ( $p=0.021$ ) and H- patients ( $p=0.015$ ). No significant difference was observed between H- patients and HC.

Table 2. Mean (SD) performances of PM during sleep session

	HC (n = 21)	H- (n = 18)	H+ (n = 19)	p-values (post-hoc)
<b>Total (/54)</b>	34.76 (8.0)	36.00 (11.3)	27.89 (8.1)	<b>0.019</b> (H+<HC, H-)
<b>Intentions (/18)</b>				
EB-link	14.57 (3.3)	15.89 (3.2)	13.32 (3.8)	0.09 <sup>k</sup>
EB-nolink	10.95 (4.8)	11.00 (5.0)	8.32 (4.0)	0.13
TB	9.24 (4.6)	9.11 (5.6)	6.26 (3.8)	0.09
<b>Components (/18)</b>				
Prospective	10.71 (3.6)	11.00 (4.1)	8.11 (2.3)	<b>0.020</b> (H+<HC, H-)
Retrospective	13.76 (3.1)	14.44 (3.3)	12.63 (3.3)	0.16 <sup>k</sup>
Associative	10.29 (2.8)	10.56 (4.5)	7.16 (3.3)	<b>0.008</b> (H+<HC, H-)

HC: healthy controls; H-: patients not treated; H+: patients treated; EB: event-based; TB: time-based. ANOVA and Kruskal-Wallis<sup>k</sup> tests were performed,  $p$ -values<0.05 are in bold; directions of significant post hoc differences are reported in brackets.

### Sleep PM performances accounting for wake performances

Previous results (Duivon et al. submitted) of the wake session revealed H+ patients retrieved fewer TB intentions than HC. The percentage of difference on PM scores between sleep and wake session (Table 3) revealed all groups had higher PM performances during the sleep session than the wake session (i.e. positive difference).

Total PM performances during sleep session tended to differ between groups when controlling for wake performances ( $F(2,54)=3.15$ ,  $p=0.051$ ). H+ patients had poorer PM consolidation during sleep than H- patients ( $p=0.040$ ).

PM performances did not differ between groups according to the type of intentions (see Table 3). By contrast, a significant effect of group was observed for the prospective ( $F(2,54)=3.33$ ,  $p=0.043$ ) and the associative components ( $F(2,54)=4.65$ ,  $p=0.014$ ). H+ patients tended to have poorer sleep consolidation of the prospective component ( $p=0.052$ ) and poorer consolidate association between components than H- patients ( $p=0.012$ ).

Table 3. Percentage of PM scores difference between sleep and wake sessions and effect of group on PM during sleep session considering wake PM performances

	HC (n = 21)	H- (n = 18)	H+ (n = 19)	Group effect	
Difference with the wake session scores (i.e. sleep – wake, %)				F(2,54)	<i>p</i>
<b>Total</b>	16.06	31.31	15.72	3.15	<b>0.051</b> (H+<H-)
<b>Intentions</b>					
EB-link	1.66	20.68	17.13	2.36	0.10 <sup>log</sup>
EB-nolink	35.29	48.87	10.49	2.13	0.13
TB	22.78	32.79	20.20	1.13	0.33
<b>Components</b>					
Prospective	20.97	27.33	6.94	3.33	<b>0.043</b> (H+<H-)
Retrospective	7.43	23.81	23.71	1.64	0.20 <sup>log</sup>
Associative	24.14	48.44	13.33	4.65	<b>0.014</b> (H+<H-)

EB: event-based; TB: time-based; <sup>log</sup> : data log-transformed; *p*-values<0.05 are in bold; *p*-values<0.10 are in bold and italic; directions of significant post hoc differences are reported in brackets.

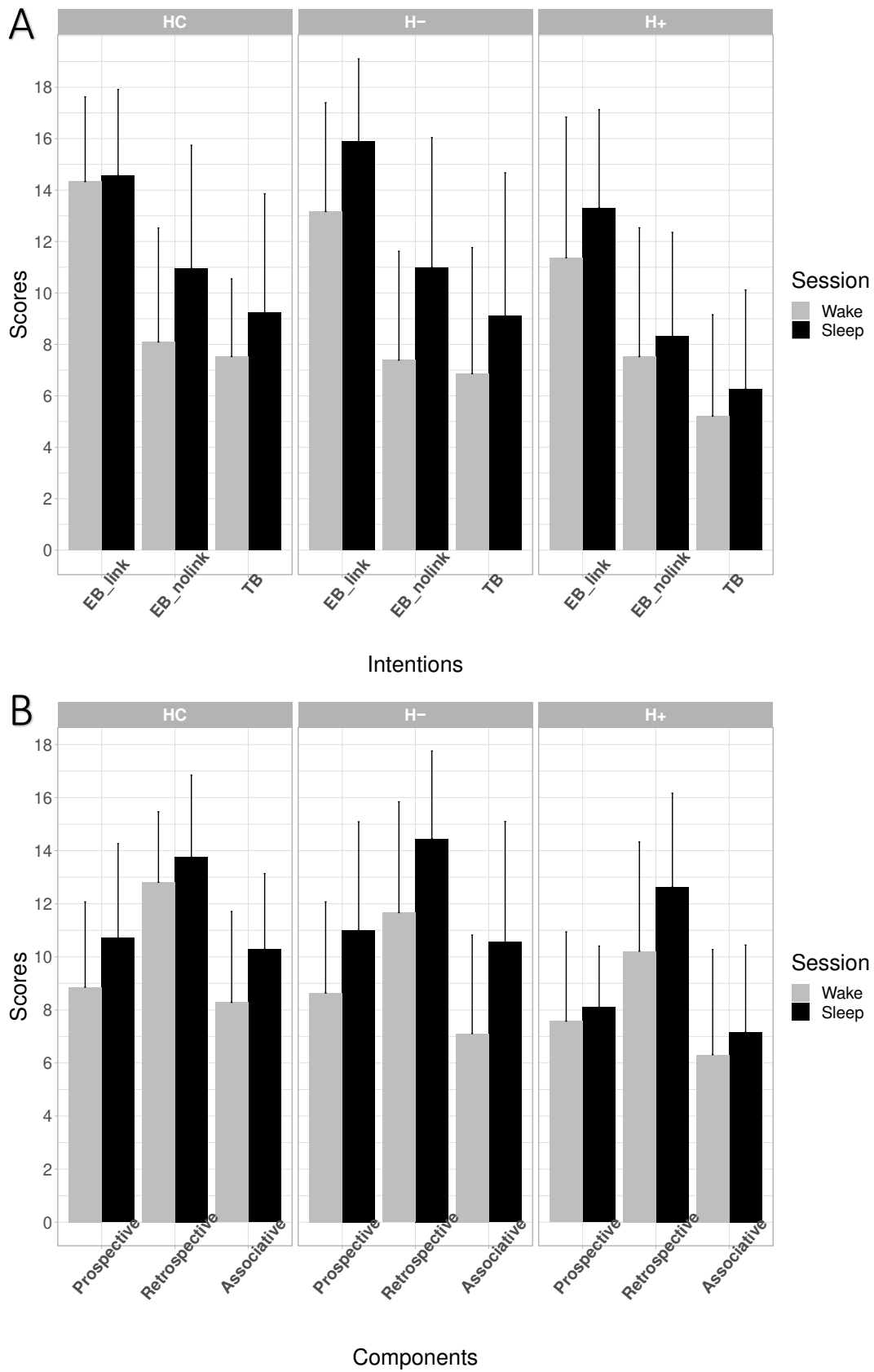


Figure 2. Prospective memory performances during wake and sleep sessions according to intentions (A) and components (B) type



**Marker of PM consolidation and relationship between sleep and PM performances**

Spindles characteristics did not differ between groups (see Table 5). No significant correlation was observed between spindles characteristics and PM performances during sleep session in the three groups (All  $p>0.10$ , results not shown).

Subjective (see Table 1) and objective sleep parameters (see Table 5) used in the current study have already been discussed in Perrier et al. (in preparation). Only results of correlations are reported here.

No significant correlation was observed between PM performances and sleep questionnaires scores (i.e. ISI and PSQI) in the three groups (All  $p>0.05$ ).

Decrease power in the Delta frequency band during Stage 3 in H+ patients was correlated with higher total prospective memory performances ( $r=-0.58$ ,  $p=0.015$ ), prospective ( $r=-0.54$ ,  $p=0.025$ ) and associative component scores ( $r=-0.55$ ,  $p=0.015$ ). No significant correlation was observed in H- patients and HC, or with the Beta frequency band.

Table 5. Sleep spindles characteristics during stage 2+3, and beta and delta power spectrum during stage 3

Stage	Spindles characteristics	HC (n = 21)	H- (n = 16)	H+ (n = 17)	p-value
2+3	Frequency (Hz)	13.60 (0.6)	13.87 (0.6)	13.87 (0.5)	0.11
	Frequency purity (%)	45.76 (12.8)	19.32 (13.0)	19.89 (9.8)	0.30
	Duration (sec)	0.82 (0.1)	0.85 (0.1)	0.81 (0.1)	0.35 <sup>a</sup>
	Maximum amplitude ( $\mu$ V)	10.02 (2.5)	8.76 (1.6)	10.23 (3.3)	0.37
	Power ( $\mu$ V <sup>2</sup> )	29.36 (15.9)	21.13 (8.0)	32.35 (22.7)	0.32
	Density (nbr per epoch)	2.00 (0.4)	1.94 (0.5)	2.13 (0.7)	0.68
<b>Objective sleep parameters disturbed in breast cancer</b>					
3	Beta (DSP %)	3.63 (1.2)	4.44 (0.9)	4.28 (1.4)	<b>&lt;0.001</b> (H-, H+<HC)
3	Delta (DSP%)	66.96 (5.4)	63.27 (5.7)	64.89 (4.8)	<b>&lt;0.001</b> (H-, H+<HC)

Kruskall-Wallis and ANOVA<sup>a</sup> tests were performed;  $p$ -values<0.05 are in bold; directions of significant post hoc differences are reported in brackets

## DISCUSSION

The aim of the current study was to evaluate the influence of HT, beyond difficulties caused during the wake session (Duivon et al. submitted), and the influence of sleep modifications on PM consolidation during sleep in breast cancer patients. We evaluated PM performances of patients treated or not with HT and HC after a night of sleep (recorded with polysomnography). We further evaluated the relationship of PM performances during the sleep session with sleep parameters disturbed in breast cancer patients and spindles, known to be involved in memory consolidation.

H+ patients had poorer PM performances than H- patients and HC during the sleep session. Especially, H+ patients had significantly lower prospective and associative components scores than both H- patients and HC. Such poorer performances were still significant compared to H- patients when accounting for the effect of the wake session. Although unexpected, fewer prospective components retrieved by H+ patients significantly correlated with greater Delta spectrum power in this group. No significant difference in spindles characteristics between groups, neither significant correlation between spindles and PM performances were observed.

Our results revealed that HT has a negative impact on PM performances following a night of sleep. PM impairment in H+ patients during the sleep session was not induced by encoding impairments, since the number of trials required to learn each type of intention did not differ between groups.

H+ patients had lower benefit of sleep than both other groups for prospective and associative components. This result, suggesting a negative impact of HT on PM consolidation during sleep is in accordance with our previous study (Duivon et al.) and indicates a negative impact of HT on PM performances whether the consolidation is diurnal or nocturnal. This hypothesis is somewhat consistent with previous reports revealing a negative impact of HT on episodic memory, needed to store and consolidate intentions (Collins et al., 2009; Underwood et al., 2019). However, poorer consolidation of the associative component could reflect specific underlying physiological impairments needed to strengthen newly information in long term episodic memory network during sleep. Indeed, Diekelmann et al. (2013) revealed that sleep benefits the recall of both prospective and retrospective components (whatever the strength of the link between both). According to the authors, sleep strengthened the association between components in an associative memory network thus facilitating the remembering of the intention during the next morning. Thus, our results, in accordance with this hypothesis, revealed that H+ patients poorer consolidate the association between both components than H- patients.

In order to underline potential alterations in the memory consolidation process during sleep, we investigated sleep spindles characteristics, one of the physiological markers of memory consolidation

(Clawson et al., 2016; Fogel & Smith, 2011). Our results did not reveal any difference between groups, suggesting that deficits in memory consolidation during sleep is not dependent of spindles alterations following HT. This result, although unexpected, is however supported by previous findings. Indeed, Scullin et al. (2019) did not find significant correlation between spindles and PM performances in healthy subjects, but a significant correlation with slow-wave activity. Previous studies have proposed that declarative memory consolidation rely more on slow waves while non-declarative memory consolidation would rely more on spindles (Lustenberger et al., 2016; Marshall et al., 2006; Miyamoto et al., 2017).

Because Delta spectrum power was reduced in breast cancer patients (Perrier et al. in preparation) we performed a correlation with this parameter, reflecting slow waves activity, and PM performances. Results revealed that the lower Delta power spectrum, the greater prospective component score in H+ patients. This negative correlation was unexpected given previous findings revealing higher Delta power spectrum is related with higher memory performances (Huber et al., 2004; Wilckens et al., 2016). Meanwhile, several studies revealed that memory consolidation requires a precise temporal coupling between slow-waves and spindles to promote retrospective episodic memory performances (Clemens et al., 2007; Helfrich et al., 2018). In order to better understand PM consolidation during sleep in BC patients, it would be interesting to evaluate if slow-waves are modified in this population and how they interact with spindles in both groups of patients. Considering previous findings, we may suppose that H+ patients would have a modification of slow waves structure and/or number and that temporal decoupling between slow-waves and spindles is impaired. The latter result could thus explain poorer PM consolidation following a night of sleep in H+ patients.

Some limitations have to be reported. The small sample size and the three groups comparison reduced statistical analysis power, and patients reporting high musculoskeletal symptoms were steered to another protocol. Thus, our results are not generalizable to all breast cancer patients treated with HT.

## **CONCLUSION**

The current study reveals a negative impact of HT on PM sleep consolidation that we could not link to sleep impairments previously observed in breast cancer. HT seems to prevent the consolidation of prospective and retrospective components association in memory during sleep. No significant modification of spindles was observed in patients. However, it may be that slow waves are more involved in PM consolidation during sleep and should be further investigated in BC patients.

## REFERENCES

- Bastien, C. H. (2011). Insomnia: Neurophysiological and neuropsychological approaches. *Neuropsychology Review*, 21(1), 22–40. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9160-3>
- Boele, F. W., Schilder, C. M. T., De Roode, M. Lou, Deijen, J. B., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*, 22(1), 17–25. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000271>
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551–570. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90423-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90423-5)
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (2013). Is Insomnia Associated With Cognitive Impairments in Breast Cancer Patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 239–257. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.672940>
- Cheng, H., Li, W., Gong, L., Xuan, H., Huang, Z., & Zhao, H. (2017). Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. February, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep45135>
- Cheng, H., Li, W., Gong, L., Xuan, H., Huang, Z., Zhao, H., Wang, L. S., & Wang, K. (2017). Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 7(1), 45135. <https://doi.org/10.1038/srep45135>
- Clawson, B. C., Durkin, J., & Aton, S. J. (2016). Form and function of sleep spindles across the lifespan. *Neural Plasticity*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/6936381>
- Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Barsi, P., Halász, P., & Born, J. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, 130(11), 2868–2878. <https://doi.org/10.1093/brain/awm146>
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology*, 18(8), 811–821. <https://doi.org/10.1002/pon.1453>
- Dewitt, M. R., Hicks, J. L., Ball, B. H., & Knight, J. B. (2012). Encountering items previously paired with prospective memory target events can serve to reactivate intentions. *Journal of Cognitive Psychology*, 24(8), 981–990.

- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013a). Sleep Improves Prospective Remembering by Facilitating Spontaneous-Associative Retrieval Processes. *PLoS ONE*, 8(10), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077621>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013b). Sleep to Implement an Intention. *Sleep*, 36(1), 149–153. <https://doi.org/10.5665/sleep.2322>
- Duivon, M., Perrier, J., Joly, F., Licaj, I., Grellard, J.-M., Clarisse, B., Lévy, C., Fleury, P., Madeleine, S., Lefèvre, N., Rauchs, G., Lecouvey, G., Fraisse, F., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018). Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*, 18(866). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4762-2>
- Esposito, M. J., Occhionero, M., & Cicogna, P. (2015). Sleep deprivation and time-based prospective memory. *Sleep*, 38(11), 1823–1826. <https://doi.org/10.5665/sleep.5172>
- Fine, L., Weinborn, M., Ng, A., Loft, S., Li, Y. R., Hodgson, E., Parker, D., Rainey Smith, S., Sohrabi, H. R., Brown, B., Martins, R., & Bucks, R. S. (2018). Sleep disruption explains age-related prospective memory deficits: implications for cognitive aging and intervention. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 26(4), 621–636. <https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1513449>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learning and Memory*, 11(6), 679–685. <https://doi.org/10.1101/lm.80504>
- Hartman, S. J., Marinac, C. R., Natarajan, L., & Patterson, R. E. (2015). Lifestyle factors associated with cognitive functioning in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 24(6), 669–675. <https://doi.org/10.1002/pon.3626>
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, 97(1), 221–230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78–81. <https://doi.org/10.1038/nature02663>

- Lange, M., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., De Ruiter, M. B., & Castel, H. (2019). Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*, 30(12), 1925–1940. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz410>
- Leong, R. L. F., Koh, S. Y. J., Chee, M. W. L., & Lo, J. C. (2019). Slow wave sleep facilitates spontaneous retrieval in prospective memory. *Sleep*, 42(4), 1–7. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz003>
- Li, W., Gan, C., Lv, Y., Wang, S., & Cheng, H. (2017). Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *Medicine*, 96(13), e6514. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006514>
- Li, W., Zhao, J., Ding, K., Chao, H. H., Li, C. S. R., Cheng, H., & Shen, L. (2020). Catechol-O-Methyltransferase gene polymorphisms and the risk of chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with varying tumor hormonal receptor expression. *Medical Science Monitor*, 26, 1–10. <https://doi.org/10.12659/MSM.923567>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- Mandelblatt, J. S., Small, B. J., Luta, G., Hurria, A., Jim, H., McDonald, B. C., Graham, D., Zhou, X., Clapp, J., Zhai, W., Breen, E., Carroll, J. E., Denduluri, N., Dilawari, A., Extermann, M., Isaacs, C., Jacobsen, P. B., Kobayashi, L. C., Holohan Nudelman, K., ... Ahles, T. (2018). Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(32), 3211–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00140>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144. <https://doi.org/10.1002/acp.775>

Miyamoto, D., Hirai, D., & Murayama, M. (2017). The Roles of Cortical Slow Waves in Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. *Frontiers in Neural Circuits*, 11(92), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00092>

Paquet, L., Verma, S., Collins, B., Chinneck, A., Bedard, M., & Song, X. (2017). Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, August 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1002/pon.4389>

Parker, K. P., Bliwise, D. L., Ribeiro, M., Jain, S. R., Vena, C. I., Kohles-Baker, M. K., Rogatko, A., Xu, Z., & Harris, W. B. (2008). Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15), 2464–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135>

Perrier, J., Duivon, M., Rauchs, G., & Giffard, B. (2021). Le sommeil dans les cancers non cérébraux: revue de la littérature, mécanismes potentiels et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés. *Médecine Du Sommeil*.

Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>

Rauchs, G., Feyers, D., Landeau, B., Bastin, C., Luxen, A., Maquet, P., & Collette, F. (2011). Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *Journal of Neuroscience*, 31(7), 2563–2568. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3972-10.2011>

Roscoe, J. A., Perlis, M. L., Pigeon, W. R., O'Neill, K. H., Heckler, C. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Shayne, M., & Huston, A. (2011). Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *Journal of Psychosomatic Research*, 71(6), 423–428. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.08.003>

Schmidt, M. E., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2018). Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Quality of Life Research*, 27(8), 2077–2086. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1866-8>

Scullin, M. K., Gao, C., Fillmore, P., Roberts, R. L., Pruetz, N., & Bliwise, D. L. (2019). Rapid eye movement sleep mediates age-related decline in prospective memory consolidation. *Sleep*, 42(6), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz055>

- Scullin, M. K., McDaniel, M. A., & Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence from prospective memory with contextual variability. *Cognitive Psychology*, 67(1–2), 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2013.07.001>
- Scullin, M. K., & McDaniel, M. a. (2010). Remembering to execute a goal: sleep on it! *Psychological Science*, 21(7), 1028–1035. <https://doi.org/10.1177/0956797610373373>
- Svetnik, V., Snyder, E. S., Ma, J., Tao, P., Lines, C., & Herring, W. J. (2017). EEG spectral analysis of NREM sleep in a large sample of patients with insomnia and good sleepers: effects of age, sex and part of the night. *Journal of Sleep Research*, 26(1), 92–104. <https://doi.org/10.1111/jsr.12448>
- Tag Eldin, E.-S., Younis, S. galal, Aziz, L. M. A. El, Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(2), 529–534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128001>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, 62(2), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
- Underwood, E. A., Jerzak, K. J., Lebovic, G., Rochon, P. A., Elser, C., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2019). Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3035–3043. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>
- Wilckens, K. A., Aizenstein, H. J., Nofzinger, E. A., James, J. A., Hasler, B. P., Rosario-Rivera, B. L., Franzen, P. L., Germain, A., Hall, M. H., Kupfer, D. J., Price, J. C., Siegle, G. J., & Buysse, D. J. (2016). The role of non-rapid eye movement slow-wave activity in prefrontal metabolism across young and middle-aged adults. *Journal of Sleep Research*, 25(3), 296–306. <https://doi.org/10.1111/jsr.12365>
- Xu, S., Thompson, W., Ancoli-Israel, S., Liu, L., Palmer, B., & Natarajan, L. (2018). Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: Using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psycho-Oncology*, 27(3), 802–809. <https://doi.org/10.1002/pon.4571>



# DISCUSSION GENERALE

---

Ce travail de thèse portait sur l'étude du fonctionnement de la mémoire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, et sur l'évaluation de différents facteurs pouvant l'influencer. Plus spécifiquement, nous voulions approfondir les connaissances quant au fonctionnement de deux formes de mémoire encore peu évaluées dans le cancer du sein et pourtant omniprésentes au quotidien, à savoir la mémoire autobiographique et la mémoire prospective. De plus, nous avons voulu explorer l'impact de différents facteurs qui nous semblaient particulièrement pertinents : les traitements (chimiothérapie et hormonothérapie), les représentations de soi (le *self*), et le sommeil.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de récits autobiographiques de patientes avant et après traitement par chimiothérapie et aux liens avec le *self* (étude 1). Cette étude suggère que la chimiothérapie n'entraîne pas un impact significatif sur le contenu des récits autobiographiques des patientes. En revanche, la représentation de soi (*self*) des patientes influence la récupération de leurs souvenirs autobiographiques. Ainsi, à l'inverse des sujets sains, moins les patientes avaient une représentation d'elles-mêmes stable et affirmée, plus elles rapportaient de détails épisodiques émotionnels ou de pensées dans leur souvenirs autobiographiques. Cette modification suggère un mécanisme de compensation, sans doute le reflet de stratégies de *coping*, visant à maintenir et/ou restaurer une représentation de soi stable, probablement altérée suite à l'annonce du cancer du sein.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation du fonctionnement de la mémoire prospective de patientes traitées pour un cancer du sein et à l'impact de l'hormonothérapie mais également du sommeil sur son fonctionnement. Nous avons tout d'abord montré un impact négatif de l'hormonothérapie sur la mémoire prospective et particulièrement sur la récupération des intentions *time-based*, requérant le souvenir d'horaires précis (étude 2). Plus exactement, l'hormonothérapie aurait un impact négatif sur la mémoire épisodique, induisant chez les patientes traitées des difficultés à se souvenir de l'heure précise à laquelle l'action doit être réalisée. Nous avons ensuite révélé que le cancer, et dans une moindre mesure le traitement par hormonothérapie, semblait induire un sommeil moins réparateur, surtout observé par des modifications de la microstructure du sommeil chez les patientes (étude 3). Ainsi, nous avons voulu évaluer l'impact de ces modifications de sommeil et de l'hormonothérapie sur la consolidation de la mémoire prospective des patientes au cours du sommeil (étude 4). Dans l'ensemble, les patientes et les sujets sains avaient de meilleures performances de rappel après une nuit de sommeil plutôt qu'une journée de veille. Concernant la consolidation au cours

du sommeil, les patientes traitées par hormonothérapie se rappelaient moins de l'indice prospectif et du lien entre l'indice et l'action à réaliser que les autres groupes, suggérant un impact négatif de l'hormonothérapie. Nous n'avons pas pu mettre en évidence chez les patientes de lien entre un sommeil moins réparateur et de moindres performances de mémoire prospective. Cependant, certains marqueurs de la consolidation mnésique au cours du sommeil, leur modification et leur lien avec la mémoire prospective des patientes restent encore à analyser dans cette étude. Ces marqueurs nous permettront d'appréhender les mécanismes physiologiques de la consolidation de la mémoire prospective au cours du sommeil.

Nous allons discuter dans un premier temps des différents facteurs évalués dans cette thèse et leur impact sur le fonctionnement mnésique des patientes, afin de mieux comprendre les données déjà présentes dans la littérature et mettre en lumière les recherches qu'il reste à mener.

Enfin nous aborderons des perspectives potentielles concernant l'amélioration de l'évaluation en réalité virtuelle et l'utilisation d'outils cliniques adaptés pour remédier aux difficultés mnésiques des patientes.

## 1. La mémoire épisodique, une base commune impactée dans le cancer du sein par de multiples facteurs

Comme décrit dans la partie théorique de cette thèse, mémoire autobiographique et mémoire prospective reposent sur différents systèmes de mémoire et processus cognitifs. Elles ont notamment en commun la mémoire épisodique qui sert à stocker les connaissances requises à la récupération de souvenirs autobiographiques et d'intentions à réaliser ultérieurement (P. W. Burgess & Shallice, 1997; Clune-Ryberg et al., 2011; Piolino et al., 2002; Renoult & Rugg, 2020). De nombreuses études ont montré que le système de mémoire épisodique pouvait être altéré chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, que ce soit avant l'initiation des traitements adjuvants, suite à la chimiothérapie, ou au cours de l'hormonothérapie (Boele et al., 2015; Lange et al., 2014a; Lange et al., 2016b; Perrier et al., 2020; Underwood et al., 2019). Il semblerait en effet que la mémoire épisodique soit sensible à certains facteurs évalués au cours de ce travail de thèse et représente le dénominateur commun qui affecte la mémoire autobiographique et la mémoire prospective des patientes.

## 1.1 La chimiothérapie, un effet sur-représenté ?

Nous avons pu constater dans la partie théorique que l'impact de la chimiothérapie est largement évalué quant à son rôle dans les troubles cognitifs mesurés dans le cancer non-cérébral (Pour revue et méta-analyses: Andryszak et al., 2017; Ono et al., 2015; Wefel & Schagen, 2012). Cependant, notre étude 1 ne révèle pas d'impact négatif de la chimiothérapie sur les performances de mémoire autobiographique épisodique et l'ensemble des domaines cognitifs évalués. Ce résultat est en accord avec les études révélant que l'impact de la chimiothérapie serait potentiellement surestimé et que de multiples facteurs peuvent affecter le fonctionnement cognitif des patientes avant même l'initiation des traitements adjuvants (Bernstein et al., 2017; Hermelink, 2015; Lange et al., 2014b). Les études ayant évalué la mémoire autobiographique en lien avec le statut psychologique des patientes, ont montré qu'un niveau de dépression ou d'anxiété élevé était associé à des souvenirs épisodiques moins spécifiques (surgénéralisation des souvenirs) (Brewin et al., 1998; pour revue, Giffard et al., 2013; Kangas et al., 2005). Au contraire, deux études réalisées plusieurs années après traitements chez des patientes sans atteintes psychologiques ont observé des modifications de la mémoire autobiographique moins marquées (Bergouignan et al., 2011; Nilsson-Ihrfelt et al., 2004). De plus, Bergouignan *et al.* (2011) n'ont pas pu mettre en évidence un lien de causalité entre la chimiothérapie, la diminution du volume de l'hippocampe et la diminution de la spécificité des souvenirs chez les patientes. Ainsi dans le cas de la mémoire autobiographique, il semblerait que ce soit plutôt les facteurs liés à la sphère psychologique qui aient un impact subtil sur son fonctionnement. Il paraît donc important de mieux comprendre comment le cancer et ses traitements pourraient affecter le bien-être psychologique des patientes, et donc son impact sur la mémoire des patientes. Ceci nous amène au facteur à l'interface des troubles psychologiques et de la mémoire autobiographique, le *self*.

## 1.2 Le self, un facteur sous-évalué

Selon le modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000), le *self*, intrinsèque à la mémoire autobiographique, joue un rôle majeur dans la récupération de souvenirs autobiographiques. Dans l'étude 1, nous avons montré que cette relation bi-directionnelle était modifiée chez les patientes par rapport aux sujets sains. Nous avons ainsi suggéré que l'augmentation du rappel de détails émotionnels pouvait représenter un type de stratégie de *coping* visant à se focaliser sur son soi d'avant, afin de restaurer une représentation de soi sûre et stable chez les patientes ayant un *self* peu affirmé. Cependant aucun questionnaire évaluant les stratégies de *coping* utilisées par les patientes n'était réalisé dans notre étude, ce qui ne nous permet pas de valider cette hypothèse. De plus cette hypothèse sous-entend que, suite à l'annonce du cancer du sein, les patientes auraient une

modification des représentations de soi et des difficultés à maintenir un *self* stable prenant en compte leurs représentations de soi avant cancer et depuis l'annonce du cancer. Cependant il est important de noter que le *design* de notre étude ne nous permet pas de postuler une modification du *self* suite au cancer, mais seulement que les patientes ayant un cancer et un *self* peu affirmé ont une récupération de souvenirs modifiée. Il existe différents types de stratégies de *coping* comme les stratégies centrées sur le problème, nécessaires pour affronter les différentes situations qui se présentent aux patientes ou les stratégies plutôt centrées sur le contrôle émotionnel (Cousson-Gélie, 2000; Cousson-Gélie & Sordes-Ader, 2012; Kvillemo & Bränström, 2014). MoshirPanahi *et al.* (2020) ont montré que les patientes qui rapportaient des souvenirs plus spécifiques utilisaient plus de stratégies cognitives adaptées du type résolution et réorganisation qui amenaient à une amélioration des symptômes anxieux associés au cancer. À l'inverse les patientes qui rapportaient des souvenirs non spécifiques utilisaient plutôt des stratégies non adaptées de type déni et regrets, ce qui induisait une augmentation des symptômes associés au trouble de stress post traumatique. Dans notre étude 1, les patientes évaluées rapportaient toutes des souvenirs épisodiques spécifiques et des différences étaient observées seulement pour une catégorie de détails. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que l'ensemble des patientes de notre étude étaient engagées dans des stratégies de *coping* dites « adaptées » ce qui serait cohérent avec l'absence de troubles cognitifs et de troubles psychologiques majeurs chez ces patientes. Cependant, les stratégies de *coping* utilisées seraient différentes en fonction du degré d'affirmation des représentations de soi et auraient donc un impact différent sur la récupération de souvenirs des patientes. Ces études accentuent la nécessité d'approfondir les connaissances à propos du *self* dans la pathologie cancéreuse, en lien avec les stratégies de *coping*, et leur influence sur le fonctionnement cognitif des patientes afin d'apporter un soutien psychologique et cognitif adapté pour améliorer leur bien-être.

### 1.3 L'hormonothérapie, un impact négatif sur la consolidation de la mémoire prospective

Bien que son influence sur le fonctionnement cognitif des patientes soit encore peu évaluée, les études ont surtout montré un impact négatif de l'hormonothérapie sur la mémoire épisodique des patientes, évaluée à partir des performances d'apprentissages et de rappels de listes de mots ou autres supports (pour méta-analyse, Underwood *et al.*, 2018). Or la mémoire épisodique est nécessaire à l'encodage, au stockage et à la récupération des intentions et il semble que son atteinte chez les patientes traitées par hormonothérapie engendre des difficultés de mémoire prospective (Clune-Ryberg *et al.*, 2011; étude 2).

### 1.3.1 Difficultés de mémoire épisodique, la clé pour comprendre les troubles de mémoire prospective dans le cancer du sein ?

Nous avons mis en évidence dans l'étude 2 que les patientes traitées par hormonothérapie avaient des difficultés à se rappeler de l'heure à laquelle l'action devait être réalisée. Les horaires utilisés dans notre étude étaient précis et certainement difficiles à retenir pour les sujets (ex : 12h07 et 12h11). Nous avons en effet choisi, après des études préliminaires menées auprès de sujets sains âgés de plus de 50 ans, de complexifier les horaires qui étaient à l'origine plus simples (ex : 12h05, 12h10), afin de s'affranchir de l'intervalle de temps régulier qui facilitait la récupération des intentions *time-based*. Ce faisant, nous avons diminué la valeur écologique de ces intentions. Néanmoins, même si les horaires étaient difficiles à se rappeler pour l'ensemble des groupes, seules les patientes traitées avaient des difficultés à rappeler ces intentions par rapport aux sujets sains, suggérant un impact additionnel de l'hormonothérapie. Notre étude rappelle un des fondements majeurs de la mémoire prospective, pourtant régulièrement mis de côté dans les études au profit des fonctions exécutives : la mémoire épisodique rétrospective est essentielle à la récupération de la composante prospective (P. W. Burgess & Shallice, 1997; Potvin et al., 2011). En effet, si le sujet est capable de rassembler les processus attentionnels nécessaires pour surveiller l'environnement et/ou l'heure, mais n'est pas capable de se souvenir du moment précis auquel l'action doit être réalisée, les conséquences seront aussi problématiques que des difficultés induites par des troubles exécutifs notamment mis en avant dans le vieillissement pathologique et non pathologique (Gonneaud et al., 2011; Lecouvey et al., 2017, 2019; Schnitzspahn et al., 2013).

Nos résultats sont en accord avec Bedard *et al.* (2016) qui ont observé chez les patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein des erreurs d'omissions, correspondant à un oubli de réaliser l'action, alors que le contenu de l'action était correctement rappelé par les patientes. Dans notre étude, la composante prospective des intentions *time-based* était moins bien rappelée que la composante rétrospective chez les patientes traitées par rapport aux deux autres groupes (données non montrées). Nous avons également réalisé une analyse de médiation qui n'a pas été maintenue dans l'article en raison du manque de puissance statistique, mais celle-ci montrait que les difficultés de récupération des intentions *time-based* chez les patientes traitées par rapport aux sujets sains, étaient médiées par une diminution des performances de mémoire épisodique. En effet les performances de mémoire épisodique rétrospective (RL/RI-16) des patientes traitées étaient inférieures aux sujets sains et aux patientes non traitées par hormonothérapie suggérant un impact négatif de l'hormonothérapie. Ainsi les difficultés en mémoire épisodique induites par

l'hormonothérapie avaient dans notre étude une incidence sur la récupération de la composante prospective des intentions *time-based*.

Cette étude 2 pourrait nous aider à mieux comprendre les résultats des précédentes études réalisées chez des patientes traitées pour un cancer du sein. En effet, celles-ci montraient des difficultés de rappel des intentions *event-based* mais pas *time-based* chez des patientes traitées par chimiothérapie (Cheng et al., 2013; Wen Li et al., 2017, 2020). Sachant que les intentions *time-based* sont les plus coûteuses en processus cognitifs, nous nous attendions plutôt à observer le contraire (Zuber & Kliegel, 2020). Les auteurs suggéraient que le déficit en *event-based* était causé par une atteinte du cortex préfrontal, non évaluée dans leur étude mais souvent observée dans le cancer du sein, alors que le *time-based* reposant plutôt sur le thalamus était moins affecté (Cheng et al., 2013). Il est important de noter que leurs tâches *event-based* et *time-based*, par ailleurs assez rudimentaires, ne présentaient pas le même niveau de complexité et de cotation. Dans les deux cas, l'action à réaliser était de « taper sur la table ». Cependant, l'intention *event-based* était à réaliser six fois (1 point) et le sujet devait penser à donner son numéro de téléphone à l'expérimentateur à la fin de la tâche (2 points), au lieu de trois répétitions pour les intentions *time-based* dont les horaires étaient à un intervalle régulier de 5min et la cotation plus fine (2 points si réalisée  $\pm 10$  sec, 1 point si  $\pm 30$  sec, et 0 si  $> 30$  sec). Le traitement de l'indice prospectif lors de la tâche en cours était focal, et d'après la théorie des processus multiples, un traitement focal induit généralement une récupération involontaire, spontanée de l'intention. Pour cela, il faut que l'indice prospectif soit fortement associé à la trace mnésique de l'intention. Ainsi, les déficits observés à la tâche *event-based* suggèrent plutôt des difficultés à recruter un processus de récupération spontanée, potentiellement en lien avec une consolidation moins efficace de l'intention au sein de la mémoire épisodique. Au contraire, le recrutement de ressources attentionnelles pour surveiller l'heure lors de la tâche *time-based* pourrait favoriser un maintien de l'intention active en mémoire le temps de la tâche et donc de meilleures performances de récupération. Il serait intéressant à l'avenir d'évaluer la relation entre les performances de mémoire prospective et les performances cognitives des patientes pour confirmer cette hypothèse. Une évaluation dans des groupes de patients plus importants serait intéressante afin de pouvoir réaliser des analyses de médiations et observer les liens de causalité.

### 1.3.2 Une ouverture vers la compréhension des mécanismes de consolidation de la mémoire prospective ?

Dans le protocole PROSOM-K, les patientes étaient évaluées après trois délais distincts : 10min, 10h de veille diurne, 10h de sommeil nocturne. Ces trois délais nous permettent d'apporter de nouvelles connaissances quant au rôle de la consolidation mnésique dans la mémoire prospective et l'impact de

l'hormonothérapie et du cancer du sein sur celui-ci. Nous tenons cependant à préciser une limite concernant le délai de 10min. Au cours de cette session de familiarisation, les participantes réalisaient la tâche de mémoire prospective pour la première fois, seules dans l'environnement virtuel, et nous avons pu observer un léger stress lors de cette première visite chez l'ensemble des participantes qui a conduit pour certaines à se focaliser sur la tâche en cours et pour d'autres sur le rappel des intentions. Ces observations n'ont pu être quantifiées mais nous prendrons appui sur ces résultats pour étayer nos hypothèses concernant l'impact de l'hormonothérapie sur la consolidation de la mémoire prospective.

Nous avons observé dans l'étude 4, qu'après un délai de 10min, les patientes traitées rappelaient moins d'intentions *time-based*, de composantes prospectives et de l'association entre l'indice prospectif et l'action à réaliser (composante associative) que les sujets sains et les patientes non traitées. Or, ces scores étaient déficitaires lors de la récupération après une journée de veille pour les intentions *time-based* et après une nuit de sommeil pour les composantes prospective et associative. Lors de la session 1, les participantes devaient remplir un questionnaire (STAI) et réaliser un test de connaissances générales (Mill-Hill ; Deltour, 1993) dans l'objectif de ne pas réactiver les intentions durant ce délai. Ces tâches réalisées ont ainsi interféré avec les mécanismes de consolidation normalement activés suite à l'apprentissage (Dudai et al., 2015). Ces résultats suggèrent que les patientes traitées par hormonothérapie sont plus sensibles aux interférences que les sujets sains et les patientes non traitées. Ainsi l'hormonothérapie aurait une influence négative sur la consolidation de la mémoire prospective au sein du réseau de mémoire épisodique.

Après le délai diurne, les patientes traitées rappelaient moins d'intentions *time-based* que les sujets sains. Nous avons déjà rapporté que cela était en lien avec les performances en mémoire épisodique rétrospective, diminuées chez ces patientes par rapport aux sujets sains et aux patientes non traitées. Mais ces difficultés de rappel pourraient plus exactement être associées à une consolidation plus faible de l'horaire. Au cours de la journée, grâce au « train de la pensée » ou à des éléments présents dans l'environnement, les intentions sont réactivées en mémoire ce qui aura permis par rapport au délai de 10min de consolider l'ensemble des indices prospectifs et l'association entre les composantes (McDaniel & Einstein, 2007). Les horaires quant à eux, ont moins de probabilité d'être réactivés par des éléments externes, et d'autres intentions formées au cours de la journée ont pu parasiter leur consolidation, comme le fait de penser à revenir dans la salle immersive à un horaire précis et ramener des documents.

Dans la littérature, il a été montré que les intentions sont mieux rappelées après une nuit de sommeil plutôt qu'après une journée de veille (Diekelmann et al., 2013a; Scullin & McDaniel, 2010), et c'est ce

que nous avons observé dans l'ensemble de nos groupes (étude 4). Cependant chez les patientes traitées par hormonothérapie, cet effet bénéfique du sommeil était moins important pour les intentions *event-based* liés et *time-based* (tendance) et pour les composantes prospective et associative que chez les patientes non traitées, suggérant donc un impact négatif de l'hormonothérapie sur la consolidation de futures intentions au cours du sommeil.

Ainsi, le traitement par hormonothérapie semble induire des difficultés à consolider de nouvelles informations au sein du réseau de mémoire épisodique. Des études en neuroimagerie seraient intéressantes à réaliser dans l'objectif de mesurer le pattern d'activation corticale chez les patientes traitées par hormonothérapie et mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents. Bien que des études avec des cohortes de sujets plus importantes et longitudinales soient nécessaires pour confirmer ces hypothèses, ces premiers résultats nous donnent des pistes pour mieux comprendre comment adapter les stratégies de soutien cognitif.

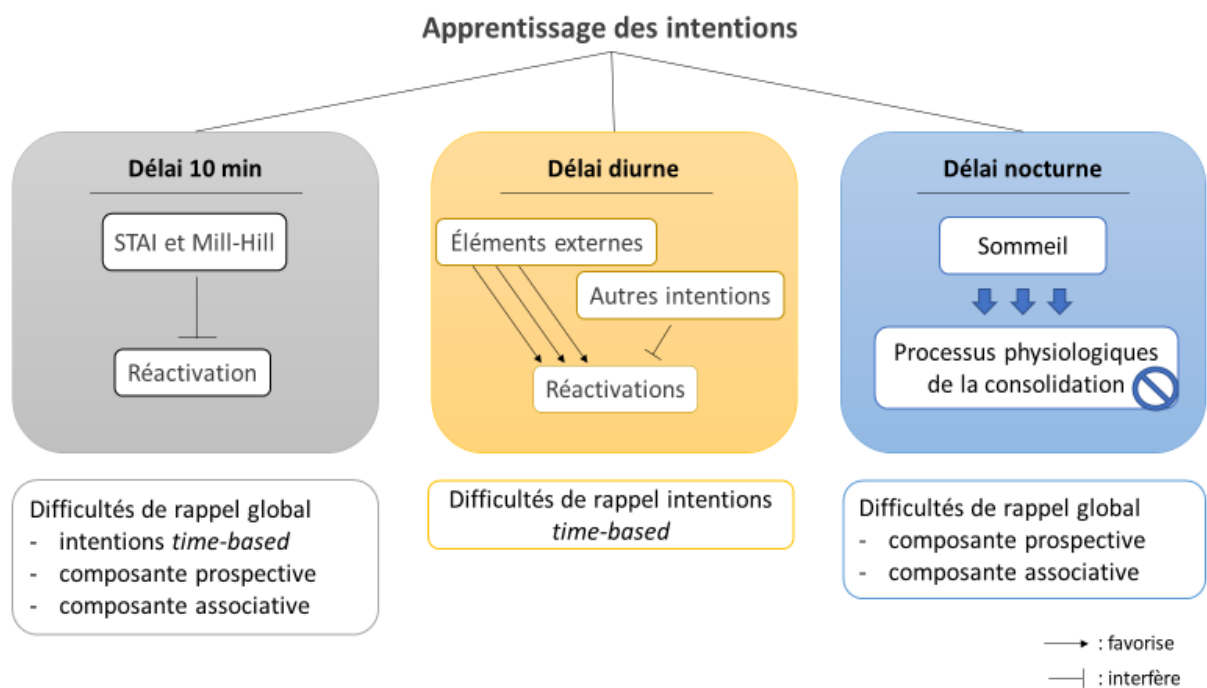


Figure 17. Schéma récapitulatif de l'impact de l'hormonothérapie sur la consolidation de la mémoire prospective (PROSOM-K)

Suite à l'apprentissage des intentions, la consolidation va dépendre du délai. Lors du délai de 10 min, les patientes remplissaient la STAI et le Mill-Hill, empêchant la réactivation des intentions. Lors du délai diurne, des éléments externes (ex : prendre un café) ont pu réactiver certaines intentions, alors que des intentions personnelles (ex : venir à la salle de réalité virtuelle à 19h) ont pu interférer avec les intentions à rappeler. Lors du délai nocturne, et plus particulièrement de la nuit de sommeil, les intentions n'ont pas été correctement consolidées par les processus physiologiques de la consolidation mnésique (ondes lentes probablement modifiées).



## 2. Le sommeil, un manque de connaissances objectives

### 2.1 Nécessaire à la consolidation mnésique...

À notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir analysé la microstructure du sommeil dans le cancer non-cérébral de l'adulte. Comme espéré, nos résultats de l'article 3 montrent un intérêt tout particulier à évaluer la microstructure du sommeil de patientes et donc l'utilisation de la polysomnographie. En effet l'avantage de la microstructure est qu'elle serait plus sensible que l'architecture du sommeil pour détecter les sujets avec des symptômes d'insomnie (pour méta-analyse, Zhao et al., 2021) et pourrait donc permettre d'objectiver ces plaintes. De plus, bien que les troubles du sommeil soient généralement pris en charge sur la base d'une évaluation subjective, il est utile d'observer les modifications de sommeil à l'aide de la polysomnographie, comme les apnées du sommeil, afin de pouvoir comprendre les mécanismes physiologiques et biologiques que ces modifications pourraient entraîner comme une diminution de la consolidation mnésique (pour revue, Perrier et al., 2021).

À ce jour, nous avons évalué seulement les *spindles*, l'un des marqueurs physiologiques de la consolidation mnésique (Möller et al., 2011; Rauchs et al., 2008; Schabus et al., 2004); ceux-ci n'étaient pas modifiés chez les patientes et non corrélés aux performances de mémoire prospective. Dans une étude récente ayant évalué chez des sujets sains les performances de mémoire prospective en lien avec des mesures objectives du sommeil, aucune corrélation significative n'était observée avec les *spindles*, alors qu'une corrélation significative était observée avec l'activité des ondes lentes et le temps passé en sommeil paradoxal (Scullin et al., 2019a). Ces résultats sont en accord avec les études rapportant plutôt un effet bénéfique des *spindles* sur la consolidation en mémoire procédurale et des ondes lentes en mémoire déclarative (Lustenberger et al., 2016; Marshall et al., 2006). D'autres études ont également révélé qu'un facteur important de la consolidation mnésique était le couplage temporel entre les *spindles* et les ondes lentes (Helfrich et al., 2018; Ladenbauer et al., 2017). Scullin *et al.* (2019), proposent que des mécanismes physiologiques en REM et en sommeil lent profond (ondes lentes et *spindles*) pourraient agir de façon dynamique afin de consolider la mémoire prospective. En effet selon l'hypothèse séquentielle, le sommeil lent profond permettrait dans un premier temps de sélectionner les informations à consolider, et ensuite le sommeil paradoxal permettrait de consolider ces intentions. Il paraît donc important d'évaluer l'ensemble de ces facteurs, c'est-à-dire ondes lentes, *spindles*, et bande de fréquence Theta marqueur du stade REM, afin de mieux comprendre la consolidation mnésique dans son ensemble.

## 2.2 ... mais également au bien-être des patientes

Au-delà de la consolidation mnésique, le sommeil est une fonction physiologique primordiale dont les perturbations affectent le bien-être des patientes, et entraînent de la fatigue, souvent rapportée dans le cancer du sein (Fox et al., 2020; Liu et al., 2012; Sanford et al., 2013). Dans notre étude 3, la plainte de fatigue liée au cancer était corrélée à une augmentation de la plainte de sommeil, du temps passé en stade 1 avant endormissement et de l'hyperéveil, reflété par une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence *Beta*. Cette augmentation de la puissance en *Beta* était accompagnée d'une diminution de la puissance dans la bande de fréquence *Delta*, observée dans les deux groupes de patientes au cours du sommeil lent profond. Ces modifications reflètent un sommeil lent profond moins réparateur chez l'ensemble des patientes. Néanmoins des différences étaient observées entre patientes traitées et non traitées par hormonothérapie au niveau de la microstructure du sommeil, suggérant que différents facteurs pourraient affecter le sommeil des patientes. Ainsi, alors que l'hormonothérapie semble affecter le sommeil paradoxal et le sommeil profond des patientes, les patientes non traitées ont plutôt une atteinte de l'ensemble du sommeil lent. Dans notre étude, les patientes n'avaient pas de troubles psychologiques majeurs, et ces troubles n'avaient pas d'impact significatif sur la relation entre fatigue et difficultés de sommeil. Les troubles psychologiques sont importants à évaluer, car ils peuvent diminuer la qualité de sommeil des patientes (Ancoli-Israel et al., 2014; Colagiuri et al., 2011).

D'autres facteurs non évalués dans notre protocole pourraient affecter le sommeil des patientes tels que la biologie du cancer, le statut génétique et le mode de vie (Grandner, 2017). Dans notre étude, les patientes non traitées par hormonothérapie avaient toutes un cancer intra-canalair de stade 0 et les patientes traitées par hormonothérapie majoritairement un cancer en stade 1, lobulaire ou canalaire. Ces facteurs n'ont pas pu être pris en compte sachant que toutes les patientes non traitées avaient le même stade et type histologique de cancer. De plus, bien qu'intrinsèque à la dichotomie entre les patientes traitées ou non par hormonothérapie, le statut génétique hormonal des deux groupes différait, et pour évaluer son impact, il aurait fallu évaluer le sommeil avant traitement par hormonothérapie. Les facteurs environnementaux (ex : travail, activité sportive, alimentation) et leur impact sur la qualité de sommeil sont importants à prendre en compte. En effet, les patientes non traitées étaient plus nombreuses à être encore en activité. Ceci peut jouer un rôle important sur le rythme circadien et ainsi le sommeil des patientes. Les troubles de rythmes circadiens sont d'ailleurs la deuxième plainte la plus fréquente après l'insomnie chez les patientes traitées pour un cancer du sein (Otte et al., 2016). Dans l'étude présente en annexe évaluant le rythme activité/repos, nous avons montré que les deux groupes de patientes avaient un niveau d'activité diminué par rapport aux sujets

sains, qui était corrélé à une augmentation de l'activité et des éveils nocturnes, mais seulement chez les patientes traitées par hormonothérapie (Martin et al., soumis). Comme nous avons pu le constater dans la partie théorique, le sommeil est un phénomène complexe à évaluer en raison des multiples facteurs pouvant l'affecter. Cependant le rôle du cancer, des traitements, des facteurs psychologiques, de la fatigue, sur la structure du sommeil est important à évaluer afin de déterminer les patientes à plus haut risque de développer des troubles du sommeil et leur proposer une prise en charge adaptée.

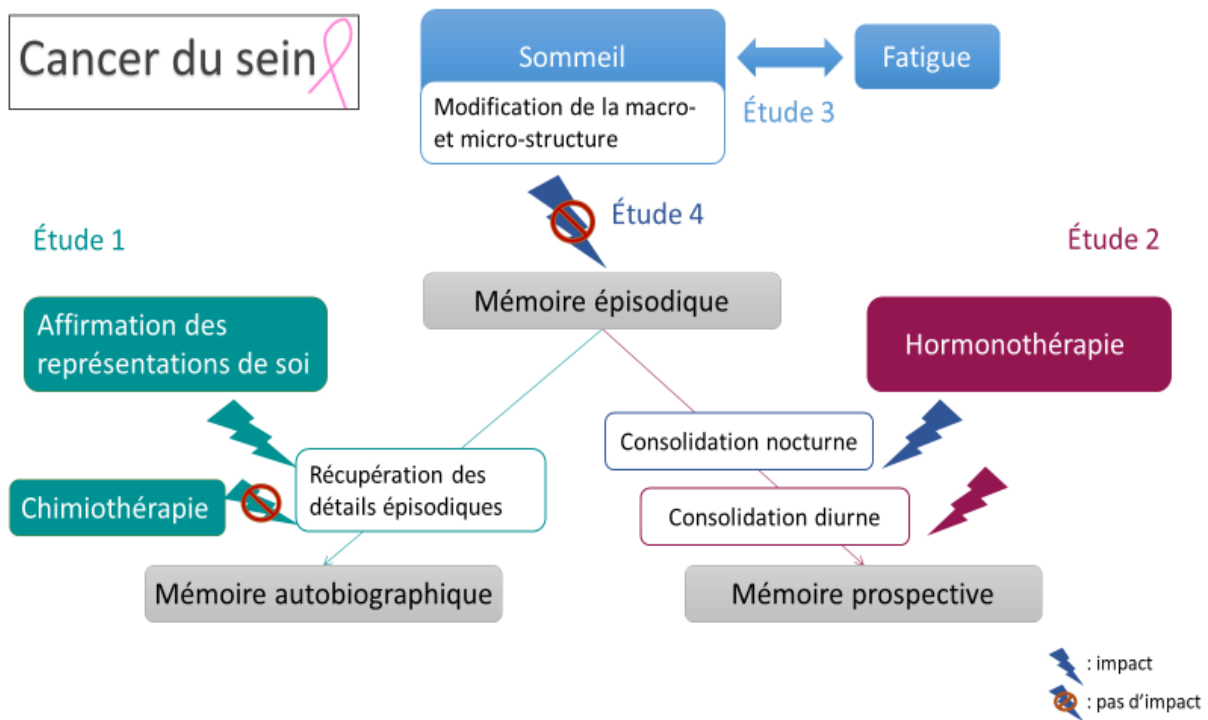


Figure 18. Schéma récapitulatif des résultats issus de cette thèse

L'étude 1 a montré que l'affirmation des représentations de soi, et non la chimiothérapie, influence le rappel des souvenirs autobiographiques des patientes. L'étude 2 a montré un impact négatif de l'hormonothérapie sur la récupération diurne des intentions. L'étude 3 a mis en évidence une modification de la structure du sommeil dans le cancer du sein en lien avec une augmentation de la fatigue. L'étude 4 a montré que l'hormonothérapie avait un impact négatif sur la consolidation de mémoire prospective au cours du sommeil, alors que les modifications du sommeil n'avaient pas d'influence significative sur cette consolidation.

### 3. Perspectives

#### 3.1 S'approcher encore un peu de l'évaluation écologique idéale

Évaluer la mémoire prospective de façon écologique tout en essayant de mieux comprendre son fonctionnement est complexe. Au cours du protocole PROSOM-K, nous avons utilisé une tâche de

réalité virtuelle qui se voulait la plus écologique possible. Pour cela, nous avons un environnement représentant le musée Mémorial de Caen, et les participantes avaient pour consignes de visiter l'intégralité du musée et regarder les photographies affichées. Cette situation représente typiquement une visite de musée que nous avons tous réalisée un jour. De plus, le sujet était placé dans une salle immersive 3D (*cave automatic virtual reality*) et se déplaçait à l'aide d'un joystick ce qui permettait d'améliorer le sentiment de présence au sein du Mémorial. Cependant cette évaluation nécessite encore d'être améliorée afin de prétendre représenter des situations réalistes. Un des points à améliorer est le sentiment de coprésence, c'est-à-dire d'une présence sociale (Gerhard et al., 2004; Mennecke et al., 2010). En effet les participantes étaient en immersion seules dans un musée ce qui pourrait diminuer le sentiment de présence et la valeur écologique de la tâche (Gerhard et al., 2004; Maneuvrier et al., 2020). Il serait alors intéressant d'ajouter des sons et des avatars avec lesquels les sujets pourraient interagir afin de se rapprocher du quotidien où les intentions doivent être rappelées alors que les sujets sont distraits par leur environnement. On pourrait également réfléchir à un moyen de réaliser la visite avec la personne afin de discuter avec elle (ou autre tâche similaire à tous les sujets) ce qui permettrait, en plus de se rapprocher de situations réelles, de rassurer les participantes et de diminuer la pression de l'évaluation. Cela permettrait aussi d'introduire la réalisation d'actions concrètes plutôt que seulement les énoncer.

Une autre limite de l'évaluation en laboratoire est le manque de validité écologique des intentions et le manque de planification par les sujets. En effet, une participante nous a un jour spécifié que ce n'était pas logique de penser à aller acheter un café à la cafétéria car, selon elle, c'était une action qui ne se planifiait pas. De plus, selon la théorie des processus multiples (McDaniel & Einstein, 2000), la planification a une influence sur le type de stratégies utilisées pour récupérer l'intention. Il serait ainsi intéressant, bien que difficile à mettre en place, de laisser les sujets planifier eux-mêmes quelques intentions afin d'observer leurs capacités à planifier des intentions et les mettre en lien avec les performances de rappel. Peut-être pour cela serait-il plus pertinent d'utiliser un environnement familier, la maison. Une évaluation cognitive en réalité virtuelle récemment mise au point (Kourtesis et al., 2020), a par exemple utilisé la cuisine où les sujets, en immersion à l'aide d'un casque de réalité virtuelle, devaient mettre de l'eau à chauffer puis enlever la bouilloire du feu une fois qu'elle se mettait à siffler. Ainsi nous pourrions réaliser des intentions *time-based* plus écologiques comme penser à enlever l'œuf de la casserole d'eau chaude au bout de 3 minutes.

Bien que des améliorations doivent être apportées pour que l'évaluation en réalité virtuelle soit plus représentative du quotidien, il est quand même important de noter qu'elle semble adaptée pour une évaluation auprès de patientes de plus de 60 ans, qui n'ont eu pour la majorité d'entre elles, aucune difficulté à prendre en main la réalité virtuelle et se déplacer dans le musée. Ainsi il serait intéressant

de développer dans les années à venir l'utilisation de la réalité virtuelle dans les évaluations neuropsychologiques mais aussi les thérapies cognitives dans le cancer.

## 3.2 De nouvelles pistes pour adapter la prise en charge clinique

Cette partie ne prétend pas viser à améliorer les prises en charge cliniques des patientes, mais seulement à spécifier celles qui nous semblent les plus adaptées, d'après les résultats de cette thèse, pour améliorer les difficultés de mémoire.

En effet une étude a récemment montré que les patientes se plaignant de troubles cognitifs souhaitent que des supports leur soit proposés comme par exemple des entrainements cognitifs (Lange et al., 2019). Certaines patientes utilisent déjà d'elles-mêmes des stratégies de « coping » c'est-à-dire des mécanismes de défense plutôt en lien avec les facteurs émotionnels visant à faire face à cet événement traumatisant qu'est le cancer, ou des stratégies visant à remédier aux troubles cognitifs qu'elles rencontrent. Von Ah *et al.* (2013) ont rassemblé ces stratégies en cinq catégories :

- Gestion de soi et de l'organisation (*self and organizational management*, ex : utilisation d'indices de rappel, mis en place d'emploi du temps)
- Gestion de son environnement (*physical environment*, ex : garder les éléments à la même place)
- Environnement social (*social environment*, ex : chercher un soutien social)
- Réduction de la fatigue attentionnelle et du stress (*stress and attentional fatigue reducing*, ex : exercices de relaxation, nuit de sommeil adéquate)
- Stimulation cognitive (*mind stimulating*, ex : mots croisés, sudoku)

Ainsi nous pouvons observer que les stratégies que nous allons proposer ci-après sont déjà utilisées par certaines patientes et qu'il serait donc intéressant de les proposer en routine, suite à l'annonce du cancer, afin de prévenir les troubles émotionnels et cognitifs des patientes. Les thérapies multimodales semblent particulièrement pertinentes afin de prendre en charge l'ensemble des facteurs pouvant affecter la mémoire des patientes comme les troubles anxio-dépressifs, la modification du *self*, la fatigue, les difficultés de sommeil.

### 3.2.1 Ciblée sur les stratégies de coping positives

Dans l'étude 1, avons suggéré que des stratégies de *coping* pouvaient être utilisées par les patientes pour un meilleur bien-être et de meilleures capacités de récupération de souvenirs. Des thérapies visant à aider les patientes à utiliser des stratégies de coping fonctionnelles comme le coping centré

sur le problème et le contrôle des émotions ont été proposées. Ces thérapies proposent généralement différents types d'exercices comme la relaxation, la restructuration cognitive (apprendre à gérer leur attention et leurs pensées), l'utilisation de stratégies de *coping* positives (détecter et éviter les pensées négatives pour encourager les pensées positives) (Gaston-Johansson et al., 2013; Rosberger et al., 2002). Ces programmes ont montré une amélioration de nombreux facteurs comme la qualité de vie, le statut psychologique, et la qualité de sommeil des patientes (Gaston-Johansson et al., 2013; pour revue : Newell et al., 2002) qui contribueraient ainsi à un meilleur fonctionnement cognitif.

### 3.2.2 *Ciblée sur l'amélioration du sommeil*

Si les patientes sont particulièrement sujettes à des difficultés de sommeil, il est également possible de proposer des thérapies cognitivo-comportementales pour l'insomnie (TCC-I). La TCC-I est maintenant recommandée notamment par l'AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) et l'ESRS (*European Sleep Research Society*) à utiliser comme traitement de première intention chez les sujets avec une insomnie chronique (Riemann et al., 2017; Sateia et al., 2017). La TCC-I propose différents types de stratégies telles que la restriction du temps passé au lit, la relaxation ou l'amélioration de l'hygiène du sommeil (se coucher quand on s'endort, ne pas être dans un environnement bruyant, etc.). Elle a été largement utilisée dans le cancer du sein (Casault et al., 2015; Irwin et al., 2017; J. Savard et al., 2005) et son efficacité est maintenant reconnue pour diminuer la plainte d'insomnie (pour méta-analyse : Ma et al., 2021). Une étude est d'ailleurs en cours d'évaluation de la faisabilité d'intégrer la TCC-I en traitement de routine du cancer (J. Savard et al., 2021). Ces effets bénéfiques de la TCC-I sur la qualité de sommeil posent la question d'une potentielle amélioration des performances cognitives des patientes traitées pour un cancer du sein. Quelques études ont montré une diminution de la plainte cognitive chez des patientes ayant suivi une thérapie (Casault et al., 2015; Kyle et al., 2020), cependant son impact sur les performances cognitives objectives reste encore à évaluer. Ainsi la TCC-I pourrait être proposée aux patientes rapportant des difficultés de sommeil et des troubles cognitifs subtils comme dans le cas de traitement par hormonothérapie.

### 3.2.3 *Ciblée sur la rééducation cognitive*

Enfin, si l'objectif est de cibler directement les capacités cognitives, il existe des programmes de rééducation cognitive, qui ont déjà fait leurs preuves auprès de patientes traitées pour un cancer du sein (Damholdt et al., 2016; Ercoli et al., 2015; Kucherer & Ferguson, 2017; Von Ah et al., 2012). Ces programmes regroupent généralement plusieurs domaines cognitifs tels que mémoire, fonctions exécutives et vitesse de traitement. Ces programmes sont proposés sous formes d'exercices à réaliser chez soi. Dans la prise en charge de la mémoire, ils visent à entraîner les patientes à utiliser des

stratégies mnésiques du type organisation et visualisation des informations à apprendre et rappeler, ou mettre en place des aides mnésiques (ex : agenda, post-it).

Une récente méta-analyse a mis en avant l'intérêt des thérapies cognitives que ce soit via un entraînement cognitif approfondi ou une approche plus holistique visant à réduire l'ensemble des effets secondaires pouvant affecter la cognition (Fernandes et al., 2019). La mémoire est la fonction cognitive qui bénéficie le plus de ces entraînements, suivie de près par les fonctions exécutives, toutes deux nécessaires aux rappels d'intentions. Il serait donc pertinent dans les années à venir d'intégrer ces thérapies au suivi clinique classique des patientes.

## 4. Conclusion

L'objectif principal de cette thèse était de mieux comprendre les difficultés mnésiques rencontrées par les patientes traitées pour un cancer du sein.

La première étude portant sur la mémoire autobiographique rappelle que le *self*, qui est souvent modifié chez les patientes à l'issue de l'annonce et/ou des traitements du cancer du sein, requiert une évaluation plus poussée afin de mieux comprendre son implication dans les processus mnésiques, en lien avec les stratégies de *coping* et les facteurs anxiodépressifs. L'étude 1 suggère également que le traitement par chimiothérapie n'induit pas systématiquement des troubles cognitifs chez les patientes, une information qui semble importante à faire connaître aux patientes en raison de l'effet *nocebo* que ces croyances à propos des effets secondaires de la chimiothérapie peuvent générer sur leur cognition.

Les études issues du protocole PROSOM-K suggèrent que l'hormonothérapie a un impact négatif sur la récupération d'intentions. Ces difficultés sont associées à une diminution des performances en mémoire épisodique chez les patientes traitées. Plus spécifiquement, les études 2 et 4 nous ont permis de mettre en évidence un impact négatif de l'hormonothérapie sur la consolidation des intentions. Cependant, les processus interférant avec la réactivation/consolidation des intentions au cours de la journée et les paramètres physiologiques de sommeil modifiés et impliqués restent à évaluer. Dans l'étude 3, nous avons montré l'intérêt d'évaluer la microstructure du sommeil dans le cancer du sein afin de mieux comprendre et objectiver les plaintes des patientes. Nous avons également mis en lumière que l'hormonothérapie, mais surtout le vécu du cancer, modifient la structure et donc la qualité de sommeil des patientes. Les multiples effets secondaires associés au cancer et à ses traitements et leur impact sur le sommeil restent à évaluer afin de mieux cibler les patientes à plus haut risque de développer une insomnie et donc à prendre en charge.

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse s'intègrent dans un large champ de la littérature évaluant l'impact du cancer non-cérébral sur la qualité de vie des patientes. Le vécu du cancer s'accompagne de nombreux changements que ce soit au niveau physique, cognitif, psychologique qui sont souvent liés les uns aux autres et rendent donc leur évaluation complexe.



# REFERENCES

## BIBLIOGRAPHIQUES

---

- © *Évolution du dispositif d'annonce d'un cancer / Référentiel organisationnel, septembre 2019.* (2019).
- © *Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013.* (2013).
- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. J. M. (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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 85*(5), 365–376.
- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., Verhagen, C. A. H. H. V. M., & Knoop, H. (2018). The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: A systematic review. *Clinical Psychology Review, 63*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.004>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., Mulrooney, T. J., Schwartz, G. N., & Kaufman, P. A. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment, 110*(1), 143–152. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9686-5>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Noll, W. W., Furstenberg, C. T., Guerin, S., Cole, B., & Mott, L. A. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology, 12*(1057–9249), 612–619. <https://doi.org/10.1002/pon.742>
- Aldridge-Gerry, A., Zeitzer, J. M., Palesh, O. G., Jo, B., Nouriani, B., Neri, E., & Spiegel, D. (2013). Psychosocial correlates of sleep quality and architecture in women with metastatic breast cancer. *Sleep Medicine, 14*(11), 1178–1186. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.07.012>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Amidi, A., Christensen, S., Mehlsen, M., Jensen, A. B., Pedersen, A. D., & Zachariae, R. (2015). Long-term subjective cognitive functioning following adjuvant systemic treatment: 7-9 years follow-up of a nationwide cohort of women treated for primary breast cancer. *British Journal of Cancer, 113*(5), 794–801. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.243>
- Amidi, A., & Wu, L. M. (2019). Structural brain alterations following adult non-CNS cancers: a systematic review of the neuroimaging literature. *Acta Oncologica, 58*(5), 522–536. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1563716>
- Ancoli-Israel, S. (2009). Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Medicine, 10*, S7–S11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.004>
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Marler, M. R., Parker, B. A., Jones, V., Sadler, R., Dimsdale, J., Cohen-zion, M., & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer, 14*(3), 201–209.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Neikrug, A. B., Palmer, B. W., Mills, P. J., Parker, B.

- A., Sadler, G. R., & Maglione, J. (2014). Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: A 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, *22*(9), 2535–2545. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2204-5>
- 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: JINS*, *9*(7), 967–982. <https://doi.org/10.1017/S1355617703970019>
- Anderson, C., & Horne, J. A. (2003). Prefrontal cortex: Links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*, *40*(3), 349–357. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00038>
- Andersson, G., Hesser, H., Cima, R. F. F., & Weise, C. (2013). Autobiographical Memory Specificity in Patients with Tinnitus Versus Patients with Depression and Normal Controls. *Cognitive Behaviour Therapy*, *42*(2), 116–126. <https://doi.org/10.1080/16506073.2013.792101>
- André, C., Tomadesso, C., de Flores, R., Branger, P., Rehel, S., Mézenge, F., Landeau, B., Sayette, V. de la, Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2019). Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *11*, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.009>
- Andryszak, P., Wiłkość, M., Izdebski, P., & Żurawski, B. (2017). A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemporary Oncology*, *21*(1), 6–15. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.66652>
- Apple, A. C., Ryals, A. J., Alpert, K. I., Wagner, L. I., Shih, P. A., Dokucu, M., Cella, D., Penedo, F. J., Voss, J. L., & Wang, L. (2017). Subtle hippocampal deformities in breast cancer survivors with reduced episodic memory and self-reported cognitive concerns. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 685–691. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.004>
- Au, A., Vander Morris, S., Rendell, P. G., Craik, F. I. M., & Troyer, A. K. (2018). Psychometric properties of the Actual Week test: a naturalistic prospective memory task. *Clinical Neuropsychologist*, *32*(6), 1068–1083. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1360946>
- Baddeley, A. (2001). The concept of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *356*(1413), 1345–1350. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0957>
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, *135*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Bakoyiannis, I., Tsigka, E.-A., Perrea, D., & Pergialiotis, V. (2016). The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clinical Drug Investigation*, *36*(2), 109–118. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0364-9>
- Ballesio, A., Aquino, M. R. J. V., Kyle, S. D., Ferlazzo, F., & Lombardo, C. (2019). Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, *10*, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00101>
- Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., Rock, C. L., & Pierce, J. P. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, *17*(1), 9–18. <https://doi.org/10.1002/pon.1192>
- Barner, C., Seibold, M., Born, J., & Diekelmann, S. (2017). Consolidation of Prospective Memory: Effects

- of Sleep on Completed and Reinstated Intentions. *Frontiers in Psychology*, 7, 2025. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.02025>
- Barry, T. J., Chiu, C. P. Y., Raes, F., Ricarte, J., & Lau, H. (2018). The Neurobiology of Reduced Autobiographical Memory Specificity. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(11), 1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.09.001>
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)
- Bedard, M., Verma, S., Collins, B., Song, X., & Paquet, L. (2016). Prospective memory impairment in chemotherapy-exposed early breast cancer survivors: Preliminary evidence from a clinical test. *Journal of Psychosocial Oncology*, 34(4), 291–304. <https://doi.org/10.1080/07347332.2016.1181133>
- Bender, C. M., Merriman, J. D., Gentry, A. L., Ahrendt, G. M., Berga, S. L., Brufsky, A. M., Casillo, F. E., Dailey, M. M., Erickson, K. I., Kratofil, F. M., McAuliffe, P. F., Rosenzweig, M. Q., Ryan, C. M., & Sereika, S. M. (2015). Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*, 121(15), 2627–2636. <https://doi.org/10.1002/cncr.29393>
- Bennett, B., Goldstein, D., Lloyd, A., Davenport, T., & Hickie, I. (2004). Fatigue and psychological distress - Exploring the relationship in women treated for breast cancer. *European Journal of Cancer*, 40(11), 1689–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.03.021>
- Berger, A. M., Farr, L. A., Kuhn, B. R., Fischer, P., & Agrawal, S. (2007). Values of Sleep/Wake, Activity/Rest, Circadian Rhythms, and Fatigue Prior to Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(4), 398–409. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.09.022>
- Bergmann, T. O., & Born, J. (2018). Phase-Amplitude Coupling: A General Mechanism for Memory Processing and Synaptic Plasticity? *Neuron*, 97(1), 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.023>
- Bergouignan, L., Lefranc, J. P., Chupin, M., Morel, N., Spano, J. P., & Fossati, P. (2011). Breast Cancer Affects Both the Hippocampus Volume and the Episodic Autobiographical Memory Retrieval. *PLoS ONE*, 6(10), e25349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025349>
- Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., & Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028>
- Berterö, C., & Wilmoth, M. C. (2007). Treatment Affecting the Self. *Cancer Nursing*, 30(3), 194–202.
- Bezďicek, O., Nikolai, T., Nepožitek, J., Peřinová, P., Kemlink, D., Dušek, P., Přihodová, I., Dostálová, S., Ibarburu, V., Trnka, J., Kupka, K., Mecková, Z., Keller, J., Vymazal, J., Růžička, E., Šonka, K., & Dušek, P. (2018). Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 1019–1037. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1394493>
- Bhave, M. A., Speth, K. A., Kidwell, K. M., Lyden, A., Alsamarraie, C., Murphy, S. L., & Henry, N. L. (2018). Effect of aromatase inhibitor therapy on sleep and activity patterns in early-stage breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 18(2), 168-174.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.12.012>
- Billiet, T., Emsell, L., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Christiaens, D., Leemans, A., Van Hecke, W., Smeets, A., Amant, F., Sunaert, S., & Deprez, S. (2018). Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging and Behavior*, 12(1), 64–

77. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9665-8>
- Blondelle, G., Hainselin, M., Gounden, Y., & Quaglino, V. (2020). Instruments Measuring Prospective Memory: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *35*(5), 576–596. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia009>
- Boele, F. W., Schilder, C. M. T., De Roode, M. Lou, Deijen, J. B., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause*, *22*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000271>
- Bolton, G., & Isaacs, A. (2018). Women’s experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychology, Health & Medicine*, *23*(10), 1261–1274. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1500023>
- Borbély, A. A. (2001). From slow waves to sleep homeostasis: New perspectives. *Archives Italiennes de Biologie*, *139*(1), 53–61. <https://doi.org/10.4449/aib.v139i1.204>
- Boscher, C., Joly, F., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Binarelli, G., Tron, L., Licaj, I., & Lange, M. (2020). Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers*, *12*(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers12103000>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., & Vardy, J. L. (2018). Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *Journal of Cancer Survivorship*, *12*(4), 537–559. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0692-x>
- Brewin, C. R., Watson, M., McCarthy, S., Hyman, P., & Dayson, D. (1998). Intrusive memories and depression in cancer patients. *Behaviour Research and Therapy*, *36*(12), 1131–1142. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00084-9)
- Brown, A. M. C., & Gervais, N. J. (2020). Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. *Endocrinology*, *161*(9), 1–15. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa128>
- Bruno, J., Hosseini, S. M. H., & Kesler, S. (2012). Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiology of Disease*, *48*(3), 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.07.009>
- Burgess, C., Cornelius, V., Love, S., Graham, J., Richards, M., & Ramirez, A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ*, *330*(7493), 702. <https://doi.org/10.1136/bmj.38343.670868.D3>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Confabulation and the Control of Recollection. *Memory*, *4*(4), 359–412. <https://doi.org/10.1080/096582196388906>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The relationship between prospective and retrospective memory: Neuropsychological evidence. *Cognitive Models of Memory*, *5*, 249–256.
- Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychology Review*, *26*(4), 376–393. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J., C F, R. I., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric

- practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551–570. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90423-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90423-5)
- Canty, A. L., Fleming, J., Patterson, F., Green, H. J., Man, D., & Shum, D. H. K. (2014). Evaluation of a virtual reality prospective memory task for use with individuals with severe traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(2), 238–265. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.881746>
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (2013). Is Insomnia Associated With Cognitive Impairments in Breast Cancer Patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 239–257. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.672940>
- Carroll, J. E., Small, B. J., Tometich, D. B., Zhai, W., Zhou, X., Luta, G., Ahles, T. A., Saykin, A. J., Nudelman, K. N. H., Clapp, J. D., Jim, H. S., Jacobsen, P. B., Hurria, A., Graham, D., McDonald, B. C., Denduluri, N., Extermann, M., Isaacs, C., Dilawari, A. A., ... Mandelblatt, J. S. (2019). Sleep disturbance and neurocognitive outcomes in older patients with breast cancer: Interaction with genotype. *Cancer*, 125(24), 4516–4524. <https://doi.org/10.1002/cncr.32489>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: an overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4, 13–23.
- Casault, L., Savard, J., Ivers, H., & Savard, M.-H. (2015). A randomized-controlled trial of an early minimal cognitive-behavioural therapy for insomnia comorbid with cancer. *Behaviour Research and Therapy*, 67, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.02.003>
- Casey, S. J., Solomons, L. C., Steier, J., Kabra, N., Burnside, A., Pengo, M. F., Moxham, J., Goldstein, L. H., & Kopelman, M. D. (2016). Slow wave and rem sleep deprivation effects on explicit and implicit memory during sleep. *Neuropsychology*, 30(8), 931–945. <https://doi.org/10.1037/neu0000314>
- Cella, D., Lai, J. S., Chang, C. H., Peterman, A., & Slavin, M. (2002). Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, 94(2), 528–538. <https://doi.org/10.1002/cncr.10245>
- Chambers, A. M. (2017). The role of sleep in cognitive processing: focusing on memory consolidation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8(3). <https://doi.org/10.1002/WCS.1433>
- Chen, B. T., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Sun, C. L., Ma, H., Rockne, R. C., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Prakash, N., Mortimer, J., Waisman, J., Yuan, Y., Li, D., Somlo, G., Vazquez, J., Levi, A., ... Hurria, A. (2018). Gray matter density reduction associated with adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 172(2), 363–370. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4911-y>
- Chen, H., Ding, K., Zhao, J., Chao, H. H., Li, C.-S. R., & Cheng, H. (2019). The dorsolateral prefrontal cortex is selectively involved in chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *American Journal of Cancer Research*, 9(8), 1776–1785.
- Cheng, H., Li, W., Gan, C., Zhang, B., Jia, Q., & Wang, K. (2016). The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *American Journal of Translational Research*, 8(11), 5087–5097.
- Cheng, H., Li, W., Gong, L., Xuan, H., Huang, Z., Zhao, H., Wang, L. S., & Wang, K. (2017). Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 7(1), 45135.

<https://doi.org/10.1038/srep45135>

- Cheng, H., Yang, Z., Dong, B., Chen, C., Zhang, M., Huang, Z., Chen, Z., & Wang, K. (2013). Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 22(10), 2391–2395. <https://doi.org/10.1002/pon.3291>
- Churchill, N. W., Cimprich, B., Askren, M. K., Reuter-Lorenz, P. A., Jung, M. S., Peltier, S., & Berman, M. G. (2015). Scale-free brain dynamics under physical and psychological distress: Pre-treatment effects in women diagnosed with breast cancer. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1077–1092. <https://doi.org/10.1002/hbm.22687>
- Cimprich, B. (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Research in Nursing & Health*, 15(3), 199–207.
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., Berman, M. G., Hayes, D. F., Noll, D. C., Peltier, S., & Welsh, R. C. (2010). Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(3), 324–331. <https://doi.org/10.1080/13803390903032537>
- Clune-Ryberg, M., Blanco-Campal, A., Carton, S., Pender, N., O'Brien, D., Phillips, J., Delargy, M., & Burke, T. (2011). The contribution of retrospective memory, attention and executive functions to the prospective and retrospective components of prospective memory following TBI. *Brain Injury*, 25(9), 819–831. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.589790>
- Colagiuri, B., Christensen, S., Jensen, A. B., Price, M. A., Butow, P. N., & Zachariae, R. (2011). Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42(5), 710–720. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.02.012>
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009). Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: A prospective study. *Psycho-Oncology*, 18(8), 811–821. <https://doi.org/10.1002/pon.1453>
- Collins, B., Mackenzie, J., Tasca, G. A., Scherling, C., & Smith, A. (2013). Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: A dose-response study. *Psycho-Oncology*, 22(7), 1517–1527. <https://doi.org/10.1002/pon.3163>
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural bases of prospective memory: A meta-analysis and the “Attention to Delayed Intention” (AtoDI) model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 52, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.007>
- Conroy, S. K., McDonald, B. C., Smith, D. J., Moser, L. R., West, J. D., Kamendulis, L. M., Klaunig, J. E., Champion, V. L., Unverzagt, F. W., & Saykin, A. J. (2013). Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: Effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(2), 493–502. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2385-x>
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language*, 53(4), 594–628. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2005.08.005>
- Conway, M. A., & Pleydell-pearce, C. W. (2000). *The Construction of Autobiographical Memories in the Self-Memory System*. 107(2), 261–288. <https://doi.org/10.1037//0033-295X>.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261–288. <https://doi.org/10.1037//0033-295X>. 107.2.261

- Corriveau Lecavalier, N., Ouellet, É., Boller, B., & Belleville, S. (2020). Use of immersive virtual reality to assess episodic memory: A validation study in older adults. *Neuropsychological Rehabilitation, 30*(3), 462–480. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1477684>
- Cousson-Gélie, F. (2000). Breast cancer, coping and quality of life: A semi-prospective study. *European Review of Applied Psychology, 50*(3), 315–320.
- Cousson-Gélie, F., & Sordes-Ader, F. (2012). Psychologie de la santé et cancers: quels apports et quelles perspectives ? *Psychologie Française, 57*(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2012.03.001>
- Cross, N. E., Carrier, J., Postuma, R. B., Gosselin, N., Kakinami, L., Thompson, C., Chouchou, F., & Dang-Vu, T. T. (2019). Association between insomnia disorder and cognitive function in middle-aged and older adults: A cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep, 42*(8), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz114>
- Crouch, A., & Von Ah, D. (2018). Incidence and factors associated with attentional fatigue in working long-term breast cancer survivors. *Clinical Nurse Specialist, 32*(4), 177–181. <https://doi.org/10.1097/NUR.0000000000000383>
- Crovitz, H. F., & Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bulletin of the Psychonomic Society, 4*(5), 517–518. <https://doi.org/10.3758/BF03334277>
- Dagleish, T., Golden, A. M. J., Barrett, L. F., Au Yeung, C., Murphy, V., Tchanturia, K., Williams, J. M. G., Perkins, N., Barnard, P. J., Elward, R., & Watkins, E. (2007). Reduced specificity of autobiographical memory and depression: The role of executive control. *Journal of Experimental Psychology: General, 136*(1), 23–42. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.136.1.23>
- Damholdt, M. F., Mehlsen, M., O’Toole, M. S., Andreasen, R. K., Pedersen, A. D., & Zachariae, R. (2016). Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints—a randomized controlled trial. *Psycho-Oncology, 25*(11), 1293–1300. <https://doi.org/10.1002/pon.4058>
- Davison, S. M. C., Deeprose, C., & Terbeck, S. (2018). A comparison of immersive virtual reality with traditional neuropsychological measures in the assessment of executive functions. *Acta Neuropsychiatrica, 30*(2), 79–89. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.14>
- de Ruiter, M. B., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D. J., Caan, M., Douaud, G., Lavini, C., Linn, S. C., Boven, E., Van Dam, F. S. A. M., & Schagen, S. B. (2012). Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping, 33*(12), 2971–2983. <https://doi.org/10.1002/hbm.21422>
- de Ruiter, M. B., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D. J., van Dam, F. S. A. M., Nederveen, A. J., Boven, E., & Schagen, S. B. (2011). Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Human Brain Mapping, 32*(8), 1206–1219. <https://doi.org/10.1002/hbm.21102>
- Debeer, E., Hermans, D., & Raes, F. (2009). Associations between components of rumination and autobiographical memory specificity as measured by a Minimal Instructions Autobiographical Memory Test. *Memory, 17*(8), 892–903. <https://doi.org/10.1080/09658210903376243>
- Debeer, E., Raes, F., Claes, S., Vrieze, E., Williams, J. M. G., & Hermans, D. (2012). Relationship between cognitive avoidant coping and changes in overgeneral autobiographical memory retrieval following an acute stressor. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 43*, S37–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.04.002>

- Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., Remontet, L., Colonna, M., Dantony, E., Delafosse, P., Molinié, F., Woronoff, A., Bouvier, A., Bossard, N., & Monnereau, A. (2019). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. In *Saint Maurice : Santé publique France*.
- della Monica, C., Johnsen, S., Atzori, G., Groeger, J. A., & Dijk, D.-J. (2018). Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20–84 Years. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00255>
- Deltour, J. J. (1993). Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. *Adaptation Française et Normes Européennes Du Mill Hill et Du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38)*. Braine-Le-Château: Editions l'application Des Techniques Modernes.
- Demanuele, C., Bartsch, U., Baran, B., Khan, S., Vangel, M. G., Cox, R., Hämäläinen, M., Jones, M. W., Stickgold, R., & Manoach, D. S. (2017). Coordination of slow waves with sleep spindles predicts sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia. *Sleep, 40*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw013>
- Deprez, S., Kesler, S. R., Saykin, A. J., Silverman, D. H. S., De Ruiter, M. B., & McDonald, B. C. (2018). International cognition and cancer task force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute, 110*(3), 223–231. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx285>
- Deprez, S., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Emsell, L., Smeets, A., Christiaens, M. R., Amant, F., & Sunaert, S. (2014). Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. *Journal of Clinical Oncology, 32*(19), 2031–2038. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6219>
- Desai, K., Mao, J. J., Su, I., DeMichele, A., Li, Q., Xie, S. X., & Gehrman, P. R. (2013). Prevalence and risk factors for insomnia among breast cancer patients on aromatase inhibitors. *Supportive Care in Cancer, 21*(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1490-z>
- Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., Aouizerat, B. E., Dunn, L. B., Swift, P. S., Wara, W., & Miaskowski, C. (2012). A Longitudinal Study of Measures of Objective and Subjective Sleep Disturbance in Patients with Breast Cancer Before, During, and After Radiation Therapy. *J Pain Symptom Manage, 44*(2), 215–228. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.010>
- Di Iulio, F., Cravello, L., Shofany, J., Paolucci, S., Caltagirone, C., & Morone, G. (2019). Neuropsychological disorders in non-central nervous system cancer: a review of objective cognitive impairment, depression, and related rehabilitation options. *Neurological Sciences, 40*(9), 1759–1774. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03898-0>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience, 11*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013a). Sleep Improves Prospective Remembering by Facilitating Spontaneous-Associative Retrieval Processes. *PLoS ONE, 8*(10), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077621>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013b). Sleep to Implement an Intention. *Sleep, 36*(1), 149–153. <https://doi.org/10.5665/sleep.2322>
- Djonlagic, I., Aeschbach, D., Harrison, S. L., Dean, D., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Stone, K., & Redline, S. (2019). Associations between quantitative sleep EEG and subsequent cognitive decline in older



- women. *Journal of Sleep Research*, 28(3), e12666. <https://doi.org/10.1111/jsr.12666>
- Donovan, K. A., Small, B. J., Andrykowski, M. A., Schmitt, F. A., Munster, P., & Jacobsen, P. B. (2005). Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer*, 104(11), 2499–2507. <https://doi.org/10.1002/cncr.21482>
- Dritschel, B., Williams, J., Baddeley, A. D., & Nimmo-Smith, I. (1992). Autobiographical fluency: A method for the study of personal memory. *Memory and Cognition*, 20(2), 133–140.
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, 88(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Duivon, M., Perrier, J., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018b). Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : La mémoire prospective, une mémoire oubliée [Cognitive dysfunctions in breast cancer patients: Prospective memory, a forgotten memory]. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 222–231. <https://doi.org/10.1684/nrp.2018.0466>
- Duivon, M., Perrier, J., Joly, F., Licaj, I., Grellard, J.-M., Clarisse, B., Lévy, C., Fleury, P., Madeleine, S., Lefèvre, N., Rauchs, G., Lecouvey, G., Fraisse, F., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018a). Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*, 18(866). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4762-2>
- Dumas, J. A., Makarewicz, J., Schaubhut, G. J., Devins, R., Albert, K., Dittus, K., & Newhouse, P. A. (2013). Chemotherapy altered brain functional connectivity in women with breast cancer: a pilot study. *Brain Imaging and Behavior*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9244-1>
- Duval, C., Desgranges, B., de La Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F., & Piolino, P. (2012). What happens to personal identity when semantic knowledge degrades? A study of the self and autobiographical memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 50(2), 254–265. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.019>
- Eichling, P. S., & Sahni, J. (2005). Menopause related sleep disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 1(3), 291–300. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26347>
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717–726. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.16.4.717>
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Smith, R. E., & Shaw, P. (1998). Habitual prospective memory and aging: Remembering Intentions and Forgetting Actions. *Psychological Science*, 9(4), 284–289. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00056>
- Einstein, G. O., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., McDaniel, M. A., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple processes in prospective memory retrieval: Factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, 134(3), 327–342. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.3.327>
- Ercoli, L. M., Petersen, L., Hunter, A. M., Castellon, S. A., Kwan, L., Kahn-Mills, B. A., Embree, L. M., Cernin, P. A., Leuchter, A. F., & Ganz, P. A. (2015). Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: Results of a randomized clinical trial. *Psycho-Oncology*, 24(11), 1360–1367. <https://doi.org/10.1002/pon.3769>
- Espósito, M. J., Occhionero, M., & Cicogna, P. (2015). Sleep deprivation and time-based prospective memory. *Sleep*, 38(11), 1823–1826. <https://doi.org/10.5665/sleep.5172>

- Fabbri, M., Tonetti, L., Martoni, M., & Natale, V. (2015). Remember to Do: Insomnia Versus Control Groups in a Prospective Memory Task. *Behavioral Sleep Medicine, 13*(3), 231–240. <https://doi.org/10.1080/15402002.2013.860896>
- Fann, J. R., Thomas-Rich, A. M., Katon, W. J., Cowley, D., Pepping, M., McGregor, B. A., & Gralow, J. (2008). Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *General Hospital Psychiatry, 30*(2), 112–126. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008>
- Fernandes, H. A., Richard, N. M., & Edelstein, K. (2019). Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Supportive Care in Cancer, 27*(9), 3253–3279. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04866-2>
- Ferrarelli, F., Kaskie, R., Laxminarayan, S., Ramakrishnan, S., Reifman, J., & Germain, A. (2019). An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy individuals. *NeuroImage, 191*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.020>
- Ferreira, K. A. S. L., Kimura, M., Teixeira, M. J., Mendoza, T. R., da Nóbrega, J. C. M., Graziani, S. R., & Takagaki, T. Y. (2008). Impact of Cancer-Related Symptom Synergisms on Health-Related Quality of Life and Performance Status. *Journal of Pain and Symptom Management, 35*(6), 604–616. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.07.010>
- Fine, L., Weinborn, M., Ng, A., Loft, S., Li, Y. R., Hodgson, E., Parker, D., Rainey Smith, S., Sohrabi, H. R., Brown, B., Martins, R., & Bucks, R. S. (2018). Sleep disruption explains age-related prospective memory deficits: implications for cognitive aging and intervention. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 26*(4), 621–636. <https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1513449>
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2006). Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Medicine Reviews, 10*(6), 419–429. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.005>
- Fleming, L., Randell, K., Stewart, E., Espie, C. A., Morrison, D. S., Lawless, C., & Paul, J. (2019). Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. *Sleep, 42*(3).
- Foley, D. J., Monjan, A., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1999). Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 22*(Suppl 2), S366–S372.
- Fontes, F., Pereira, S., Costa, A. R., Gonçalves, M., & Lunet, N. (2017). The impact of breast cancer treatments on sleep quality 1 year after cancer diagnosis. *Supportive Care in Cancer, 25*(11), 3529–3536. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3777-6>
- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 16*(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.03.008>
- Fox, R. S., Ancoli-Israel, S., Roesch, S. C., Merz, E. L., Mills, S. D., Wells, K. J., Sadler, G. R., & Malcarne, V. L. (2020). Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Supportive Care in Cancer, 28*(2), 845–855. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04834-w>
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning and Memory, 13*(3), 259–262. <https://doi.org/10.1101/lm.132106>
- Ganz, P. A., Kwan, L., Castellon, S. A., Oppenheim, A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., Ancoli-Israel, S., & Belin, T. R. (2013). Cognitive complaints after breast cancer treatments: Examining the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute, 105*(11), 791–801. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt073>

- Ganz, P. A., Petersen, L., Castellon, S. A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., & Belin, T. R. (2014). Cognitive function after the initiation of adjuvant endocrine therapy in early-stage breast cancer: An observational cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(31), 3559–3567. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1662>
- Gaston-Johansson, F., Fall-Dickson, J. M., Nanda, J. P., Sarenmalm, E. K., Browall, M., & Goldstein, N. (2013). Long-term effect of the self-management comprehensive coping strategy program on quality of life in patients with breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Psycho-Oncology*, *22*(3), 530–539. <https://doi.org/10.1002/pon.3031>
- Gerhard, M., Moore, D., & Hobbs, D. (2004). Embodiment and copresence in collaborative interfaces. *International Journal of Human Computer Studies*, *61*(4), 453–480. <https://doi.org/10.1016/j.ijhcs.2003.12.014>
- Giffard, B., Perrotin, A., Allain, P., Dayan, J., Eustache, F., Grellard, J. M., Faveyrial, A., Joly, F., & Lange, M. (2020). The role of metamemory on cognitive complaints in cancer patients. *Brain and Behavior*, *10*(4), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1545>
- Giffard, B., Viard, A., Dayan, J., Morel, N., Joly, F., & Eustache, F. (2013). Autobiographical memory, self, and stress-related psychiatric disorders: Which implications in cancer patients? *Neuropsychology Review*, *23*(2), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9233-6>
- Gilbert, S. J. (2015). Strategic offloading of delayed intentions into the external environment. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *68*(5), 971–992. <https://doi.org/10.1080/17470218.2014.972963>
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural Brain Research*, *69*(1–2), 157–166. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00012-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00012-1)
- Gonneaud, J., Kalpouzos, G. G., Bon, L., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. A. (2011). Distinct and shared cognitive functions mediate event and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory*, *19*(4), 360–377. <https://doi.org/10.1080/09658211.2011.570765>
- Gonneaud, J., Piolino, P., Lecouvey, G., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2012). Assessing prospective memory in young healthy adults using virtual reality. *Proceedings of the International Conference on Disability, Virtual Reality, and Associated Technologies*.
- Graf, P., & Uttl, B. (2001). Prospective Memory: A New Focus for Research. *Consciousness and Cognition*, *10*(4), 437–450. <https://doi.org/10.1006/ccog.2001.0504>
- Grandner, M. A. (2017). Sleep, Health, and Society. *Sleep Medicine Clinics*, *12*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.012>
- Grandner, M. A., Patel, N. P., Gehrman, P. R., Xie, D., Sha, D., Weaver, T., & Gooneratne, N. (2010). Who gets the best sleep? Ethnic and socioeconomic factors related to sleep complaints. *Sleep Medicine*, *11*(5), 470–478. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.006>
- Greenberg, D. L., Rice, H. J., Cooper, J. J., Cabeza, R., Rubin, D. C., & LaBar, K. S. (2005). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, *43*(5), 659–674. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.002>
- Groch, S., Zinke, K., Wilhelm, I., & Born, J. (2015). Dissociating the contributions of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep to emotional item and source memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *122*, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.013>

- Grundgeiger, T., Bayen, U. J., & Horn, S. S. (2013). Effects of sleep deprivation on prospective memory. *Memory, 22*(6), 679–686. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.812220>
- Grunfeld, E. A., Hunter, M. S., Sikka, P., & Mittal, S. (2005). Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Education and Counseling, 59*(1), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.10.005>
- Guadagni, V., Byles, H., Tyndall, A. V., Parboosingh, J., Longman, R. S., Hogan, D. B., Hanly, P. J., Younes, M., & Poulin, M. J. (2020). Association of sleep spindle characteristics with executive functioning in healthy sedentary middle-aged and older adults. *Journal of Sleep Research, October 2019*, 1–13. <https://doi.org/10.1111/jsr.13037>
- Guler, O. E., & Mackovichova, S. (2018). The role of executive function in autobiographical memory retrieval: does the type of cue word matter? *Memory, 27*(4), 423–430. <https://doi.org/10.1080/09658211.2018.1513040>
- Guynn, M. J. (2003). A two-process model of strategic monitoring in event-based prospective memory: Activation/retrieval mode and checking. *International Journal of Psychology, 38*(4), 245–256.
- Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A. M., Van De Wiel, L., Middelkoop, H. A. M., Van Buchem, M. A., Van Der Grond, J., & Rombouts, S. A. R. B. (2013). Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connectivity, 3*(4), 353–362. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0144>
- Hagen, K. B., Aas, T., Kvaløy, J. T., Eriksen, H. R., Sjøiland, H., & Lind, R. (2016). Fatigue, anxiety and depression overrule the role of oncological treatment in predicting self-reported health complaints in women with breast cancer compared to healthy controls. *Breast, 28*, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.05.005>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0473-5>
- Haidinger, R., & Bauerfeind, I. (2019). Long-Term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: Results of a web-based survey. *Breast Care, 14*(2), 111–116. <https://doi.org/10.1159/000497233>
- Hallford, D. J., Austin, D. W., Raes, F., & Takano, K. (2018). A test of the functional avoidance hypothesis in the development of overgeneral autobiographical memory. *Memory and Cognition, 46*(6), 895–908. <https://doi.org/10.3758/s13421-018-0810-z>
- Hannon, R., Foster, M., Roberts, L., Day, C. L., Jordan, P., Murray, C., & Schmedel, W. (1990). Self-rating of memory and performance on clinical memory tests in brain-injured and normal college students. *Archives of Clinical Neuropsychology, 5*(2), 174. <https://doi.org/10.1093/arclin/5.2.174>
- Hartman, S. J., Marinac, C. R., Natarajan, L., & Patterson, R. E. (2015). Lifestyle factors associated with cognitive functioning in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology, 24*(6), 669–675. <https://doi.org/10.1002/pon.3626>
- Hegel, M. T., Moore, C. P., Collins, E. D., Kearing, S., Gillock, K. L., Riggs, R. L., Clay, K. F., & Ahles, T. A. (2006). Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer, 107*(12), 2924–2931. <https://doi.org/10.1002/cncr.22335>
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron, 97*(1), 221–230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>

- Helms, R. L., O’Hea, E. L., & Corso, M. (2008). Body image issues in women with breast cancer. *Psychology, Health & Medicine, 13*(3), 313–325. <https://doi.org/10.1080/13548500701405509>
- Henneghan, A. M., Carter, P., Stuijbergen, A., Parmelee, B., & Kesler, S. (2018). Relationships between self-reported sleep quality components and cognitive functioning in breast cancer survivors up to 10 years following chemotherapy. *Psycho-Oncology, 27*(8), 1937–1943. <https://doi.org/10.1002/pon.4745>
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A Meta-Analytic Review of Prospective Memory and Aging. *Psychology and Aging, 19*(1), 27–39. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.27>
- Henry, J. D., Rendell, P. G., Phillips, L. H., Dunlop, L., & Kliegel, M. (2012). Prospective memory reminders: A laboratory investigation of initiation source and age effects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 65*(7), 1274–1287. <https://doi.org/10.1080/17470218.2011.651091>
- Henry, N. L., Giles, J. T., Ang, D., Mohan, M., Dadabhoy, D., Robarge, J., Hayden, J., Lemler, S., Shahverdi, K., Powers, P., Li, L., Flockhart, D., Stearns, V., Hayes, D. F., Storniolo, A. M., & Clauw, D. J. (2008). Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment, 111*(2), 365–372. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9774-6>
- Hermans, D., Defranc, A., Raes, F., Williams, J. M. G., & Eelen, P. (2005). Reduced autobiographical memory specificity as an avoidant coping style. *British Journal of Clinical Psychology, 44*(4), 583–589. <https://doi.org/10.1348/014466505X53461>
- Hermelink, K. (2015). Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients : the so-called chemo brain. *Journal of the National Cancer Institute Monographs, 51*, 67–69. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv009>
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research, 42*(1), 17–41.
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., Jansson-Fröjmark, M., Palagini, L., Rücker, G., Riemann, D., & Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 43*, 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.006>
- Higgins, E. T. (1987). Self-discrepancy: a theory relating self and affect. *Psychological Review, 94*(3), 319.
- Horváth, A., Montana, X., Lanquart, J. P., Hubain, P., Szűcs, A., Linkowski, P., & Loas, G. (2016). Effects of state and trait anxiety on sleep structure: A polysomnographic study in 1083 subjects. *Psychiatry Research, 244*, 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.001>
- Hsu, Y. H., Chen, V. C. H., Hsieh, C. C., Weng, Y. P., Hsu, Y. T., Hsiao, H. P., Wang, W. K., Chen, H. M., Weng, J. C., Wu, S. I., & Gossop, M. (2020). Subjective and objective cognitive functioning among patients with breast cancer: effects of chemotherapy and mood symptoms. *Breast Cancer, 0123456789*. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01168-y>
- Huang, Z., Zhao, J., Ding, K., Lv, Y., Zhang, C., Chao, H. H., Li, C. S., & Cheng, H. (2019). Depression involved in self-reported prospective memory problems in survivors of breast cancer who have received chemotherapy. *Medicine, 98*(16), e15301. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015301>
- Institut National du Cancer. (2013). *Benefices et limites du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Quels éléments en 2013 ?*

- Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C., Sadeghi, N., Nicassio, P., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2017). Tai Chi Chih compared with cognitive behavioral therapy for the Treatment of Insomnia in Survivors of Breast Cancer: A randomized, partially blinded, noninferiority trial. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(23), 2656–2665. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0285>
- Jacobs, W., Das, E., & Schagen, S. B. (2017). Increased cognitive problem reporting after information about chemotherapy-induced cognitive decline: The moderating role of stigma consciousness. *Psychology & Health*, *32*(1), 78–93. <https://doi.org/10.1080/08870446.2016.1244535>
- Jäger, T., & Kliegel, M. (2008). Time-based and event-based prospective memory across adulthood: Underlying mechanisms and differential costs on the ongoing task. *Journal of General Psychology*, *135*(1), 4–22. <https://doi.org/10.3200/GENP.135.1.4-22>
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., Magnuson, A., Kleckner, I. R., Guido, J. J., Young, K. L., Conlin, A. K., Weiselberg, L. R., Mitchell, J. W., Ambrosone, C. A., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2017). Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: An analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(5), 506–514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>
- Janelins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, *26*(1), 102–113. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
- Jim, H. S. L., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y. H., Hussin, M. G., Jacobsen, P. B., & Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(29), 3578–3587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5640>
- Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Le Gall, D., & Allain, P. (2018). Neuropsychologie et technologies numériques. *Revue de Neuropsychologie*, *10*(1), 69. <https://doi.org/10.3917/rne.101.0069>
- Joly, F., Lange, M., Rigal, O., Correia, H., Giffard, B., Beaumont, J. L., Clisant, S., & Wagner, L. (2012). French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer*, *20*(12), 3297–3305. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2>
- Jung, M. S., & Visovatti, M. (2017). Post-treatment cognitive dysfunction in women treated with thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, *25*(3), 915–923. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3481-y>
- Jung, M. S., Zhang, M., Askren, M. K., Berman, M. G., Peltier, S., Hayes, D. F., Therrien, B., Reuter-Lorenz, P. A., & Cimprich, B. (2017). Cognitive dysfunction and symptom burden in women treated for breast cancer: a prospective behavioral and fMRI analysis. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(1), 86–97. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9507-8>
- Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2005). A prospective study of autobiographical memory and posttraumatic stress disorder following cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *73*(2), 293–299. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.2.293>
- Kardong-Edgren, S. (Suzie), Farra, S. L., Alinier, G., & Young, H. M. (2019). A Call to Unify Definitions of Virtual Reality. *Clinical Simulation in Nursing*, *31*, 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2019.02.006>
- Kesler, S. R., Adams, M., Packer, M., Rao, V., Henneghan, A. M., Blayney, D. W., & Palesh, O. (2017). Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional

- connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain and Behavior*, 7(3), 1–10. <https://doi.org/10.1002/brb3.643>
- Kesler, S. R., Janelins, M., Koovakkattu, D., Palesh, O., Mustian, K., Morrow, G., & Dhabhar, F. S. (2013). Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30(SUPPL.), S109–S116. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.017>
- Kesler, S. R., Kent, J. S., & O'Hara, R. (2011). Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Archives of Neurology*, 68(11), 1447–1453. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.245>
- Kesler, S. R., Wefel, J. S., Hosseini, S. M. H., Cheung, M., Watson, C. L., & Hoefft, F. (2013). Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(28), 11600–11605. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214551110>
- Kim, H.-J., & Abraham, I. (2020). Determinants of the Higher Prevalence and Severity of Subjective Cognitive Impairment in Cancer Patients Compared to Healthy Subjects: Fatigue and Stress. *Clinical Nursing Research*, 105477382095747. <https://doi.org/10.1177/1054773820957474>
- King, M. J., MacDougall, A. G., Ferris, S. M., Levine, B., MacQueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2010). A review of factors that moderate autobiographical memory performance in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1122–1144. <https://doi.org/10.1080/13803391003781874>
- Klemp, J. R., Myers, J. S., Fabian, C. J., Kimler, B. F., Khan, Q. J., Sereika, S. M., & Stanton, A. L. (2018). Cognitive functioning and quality of life following chemotherapy in pre- and peri-menopausal women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 575–583. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3869-3>
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2001). Varying the importance of a prospective memory task: Differential effects across time- and event-based prospective memory. *Memory*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/09658210042000003>
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M., & Einstein, G. (2002). Complex Prospective Memory and Executive Control of Working Memory: A Process Model. *Psychologische Beiträge*, 44(2), 303.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: A new approach and age-related effects. *Memory & Cognition*, 28(6), 1041–1049. <https://doi.org/10.3758/BF03209352>
- Knight, R. G., & Titov, N. (2009). Use of virtual reality tasks to assess prospective memory: Applicability and evidence. *Brain Impairment*, 10(1), 3–13. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.3>
- Kohler, C., Chang, M., Allemann-Su, Y. Y., Vetter, M., Jung, M., Jung, M., Conley, Y., Paul, S., Kober, K. M., Cooper, B. A., Smoot, B., Levine, J. D., Miaskowski, C., & Katapodi, M. C. (2020). Changes in attentional function in patients from before through 12 months after breast cancer surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(6), 1172–1185. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.01.001>
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 724–744. <https://doi.org/10.1080/01688638908400928>
- Koppelmans, V., De Rooter, M. B., Van Der Lijn, F., Boogerd, W., Seynaeve, C., Van Der Lugt, A.,

- Vrooman, H., Niessen, W. J., Breteler, M. M. B., & Schagen, S. B. (2012). Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *132*(3), 1099–1106. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1888-1>
- Kourtesis, P., Collina, S., Doumas, L. A. A., & Macpherson, S. E. (2020). Validation of the Virtual Reality Everyday Assessment Lab (VR-EAL): An Immersive Virtual Reality Neuropsychological Battery with Enhanced Ecological Validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000764>
- Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P., & Roy, S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*, *28*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.005>
- Kucherer, S., & Ferguson, R. J. (2017). Cognitive behavioral therapy for cancer-related cognitive dysfunction. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*, *11*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000247>
- Kvavilashvili, L., & Ellis, J. (1996). Varieties of intention: Some distinctions and classifications. In *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 183–207).
- Kvillemo, P., & Bränström, R. (2014). Coping with Breast Cancer : A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112733>
- Kyle, S. D., Hurry, M. E. D., Emsley, R., Marsden, A., Omlin, X., Juss, A., Spiegelhalder, K., Bisdounis, L., Luik, A. I., Espie, C. A., & Sexton, C. E. (2020). The effects of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on cognitive function: A randomized controlled trial. *Sleep*, *43*(9), 1–12. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa034>
- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of Neuroscience*, *37*(30), 7111–7124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., Bastien, C., & Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of Sleep Research*, *23*(2), 159–167. <https://doi.org/10.1111/jsr.12108>
- Lange, M., Giffard, B., Eustache, F., Morel, N., Noal, S., & Joly, F. (2011). Impact de la chimiothérapie adjuvante sur les fonctions cognitives dans le cancer du sein: revue de la littérature. *Psycho-Oncologie*, *5*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1007/s11839-010-0303-1>
- Lange, M., Giffard, B., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J. E., Heutte, N., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Fel, J. Le, Daireaux, A., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Eustache, F., & Joly, F. (2014a). Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *European Journal of Cancer*, *50*(13), 2181–2189. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.026>
- Lange, M., Heutte, N., Morel, N., Eustache, F., Joly, F., & Giffard, B. (2016a). Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychological Rehabilitation*, *26*(3), 392–409. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1036890>
- Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J.-E., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Lefel, J., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Castel, H., Eustache, F., Giffard, B., & Joly, F. (2016b). Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. *The Oncologist*, *21*(11), 1337–1348. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0014>



- Lange, M., & Joly, F. (2017). How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *Journal of Oncology Practice*, 13(12), 784–790. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.026286>
- Lange, M., Licaj, I., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Tron, L., & Joly, F. (2019). Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Medicine*, 8(5), 2654–2663. <https://doi.org/10.1002/cam4.2069>
- Lange, M., Rigal, O., Clarisse, B., Giffard, B., Sevin, E., Barillet, M., Eustache, F., & Joly, F. (2014b). Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: A new challenge for oncologists. *Cancer Treatment Reviews*, 40(6), 810–817. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.03.003>
- Lantheaume, S., Fernandez, L., Lantheaume, S., Bosset, M., Pagès, A., & Blois-Da Conceição, S. (2016). Cancer du sein, image du corps et Psychothérapie par Médiation Photographique (PMP). *Annales Medico-Psychologiques*, 174(5), 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.01.010>
- Le Fel, J., Daireaoux, A., Vandebosshé, S., Heutte, N., Rigal, O., Rovira, K., Joly, F., & Roy, V. (2013). Impact des traitements en cancérologie sur les fonctions cognitives : le point de vue des patients, leur attente et leur souhait de participer à des ateliers de rééducation cognitive. *Bulletin Du Cancer*, 100(3), 223–229. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1710>
- Le Rhun, E., Delbeuck, X., Lefevre-Plesse, C., Kramar, A., Skrobala, E., Pasquier, F., & Bonnetterre, J. (2015). A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 152(3), 569–580. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3493-1>
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation - Remembering Muller and Pilzecker. *Learning and Memory*, 6(2), 77–87. <https://doi.org/10.1101/lm.6.2.77>
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2012). Les apports de la réalité virtuelle en neuropsychologie : l'exemple de la mémoire prospective. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 267–276. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0246>
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 7(1). <https://doi.org/10.1080/20009011.2017.1304610>
- Lecouvey, G., Morand, A., Gonneaud, J., Piolino, P., Orriols, E., Pélerin, A., Da Silva, L. F., de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2019). An impairment of prospective memory in mild Alzheimer's disease: A ride in a virtual town. *Frontiers in Psychology*, 10, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00241>
- Lee, K. A. (1992). Self-reported sleep disturbances in employed women. *Sleep*, 15(6), 493–498. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.6.493>
- Lee, P. E., Tierney, M. C., Wu, W., Pritchard, K. I., & Rochon, P. A. (2016). Endocrine treatment-associated cognitive impairment in breast cancer survivors: evidence from published studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 158(3), 407–420. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3906-9>
- LeGall, D., & Allain, P. (2001). Applications des techniques de réalité virtuelle à la neuropsychologie clinique. *Champ Psychosomatique*, 22, 25–38. <https://doi.org/10.3917/cpsy.022.0025>
- Lehrner, J., Kogler, S., Lamm, C., Moser, D., Klug, S., Pusswald, G., Dal-Bianco, P., Pirker, W., & Auff, E. (2015). Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*, 27(3), 357–366.

- <https://doi.org/10.1017/S1041610214002245>
- Leong, R. L. F., Cheng, G. H. L., Chee, M. W. L., & Lo, J. C. (2019a). The effects of sleep on prospective memory: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 47*, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.05.006>
- Leong, R. L. F., Koh, S. Y. J., Chee, M. W. L., & Lo, J. C. (2019b). Slow wave sleep facilitates spontaneous retrieval in prospective memory. *Sleep, 42*(4), 1–7. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz003>
- Lepage, C., Smith, A. M., Moreau, J., Barlow-Krelina, E., Wallis, N., Collins, B., MacKenzie, J., & Scherling, C. (2014). A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *SpringerPlus, 3*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-444>
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging, 17*(4), 677–689. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.4.677>
- Leysen, L., Lahousse, A., Nijs, J., Adriaenssens, N., Mairesse, O., Ivakhnov, S., Bilterys, T., Van Looveren, E., Pas, R., & Beckwée, D. (2019). Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors: systematic review and meta-analyses. *Supportive Care in Cancer, 27*(12), 4401–4433. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04936-5>
- Li, Wen, Gan, C., Lv, Y., Wang, S., & Cheng, H. (2017). Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *Medicine, 96*(13), e6514. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006514>
- Li, Wen, Zhao, J., Ding, K., Chao, H. H., Li, C. S. R., Cheng, H., & Shen, L. (2020). Catechol-O-Methyltransferase gene polymorphisms and the risk of chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with varying tumor hormonal receptor expression. *Medical Science Monitor, 26*, 1–10. <https://doi.org/10.12659/MSM.923567>
- Li, Wentao, Kwok, C. C.-H., Chan, D. C.-W., Ho, A. W.-Y., Ho, C.-S., Zhang, J., Wing, Y. K., Wang, F., & Tse, L. A. (2019). Disruption of sleep, sleep-wake activity rhythm, and nocturnal melatonin production in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: Prospective cohort study. *Sleep Medicine, 55*, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.022>
- Lichstein, K. L., Heath Durrence, H., Riedel, B. W., & Bayen, U. J. (2001). Primary versus secondary insomnia in older adults: Subjective sleep and daytime functioning. *Psychology and Aging, 16*(2), 264–271. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.16.2.264>
- Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). *Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer 's Disease and Cognitive Decline in Older Persons*. 1–8.
- Lindner, O. C., Phillips, B., McCabe, M. G., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., & Talmi, D. (2014). A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology, 28*(5), 726–740. <https://doi.org/10.1037/neu0000064>
- Ling, A., Lim, M. L., Gwee, X., Ho, R. C. M., Collinson, S. L., & Ng, T. P. (2016). Insomnia and daytime neuropsychological test performance in older adults. *Sleep Medicine, 17*, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.037>
- Liou, K. T., Ahles, T. A., Garland, S. N., Li, Q. S., Bao, T., Li, Y., Root, J. C., & Mao, J. J. (2019). The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectrum, 3*(3), 1–8. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz041>
- Liu, L., Fiorentino, L., Rissling, M., Natarajan, L., Parker, B. A., Dimsdale, J. E., Mills, P. J., Sadler, G. R.,

- & Ancoli-Israel, S. (2013). Decreased Health-Related Quality of Life in Women With Breast Cancer Is Associated With Poor Sleep. *Behavioral Sleep Medicine, 11*(3), 189–206. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.660589>
- Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., Sadler, G. R., Parker, B. A., & Ancoli-Israel, S. (2012). The Longitudinal Relationship between Fatigue and Sleep in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Sleep, 35*(2), 237–245.
- Llewellyn, S., & Hobson, J. A. (2015). Not only. . .but also: REM sleep creates and NREM Stage 2 instantiates landmark junctions in cortical memory networks. *Neurobiology of Learning and Memory, 122*, 69–87. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.04.005>
- Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D. J., & Chee, M. W. L. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine, 17*, 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.021>
- Lowery-Allison, A. E., Passik, S. D., Cribbet, M. R., Reinsel, R. A., O’Sullivan, B., Norton, L., Kirsh, K. L., & Kavey, N. B. (2018). Sleep problems in breast cancer survivors 1-10 years posttreatment. *Palliative and Supportive Care, 16*(3), 325–334. <https://doi.org/10.1017/S1478951517000311>
- Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Whitmore, H., Hofman, A., & Tiemeier, H. (2015). REM sleep and depressive symptoms in a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Journal of Sleep Research, 24*(3), 305–308. <https://doi.org/10.1111/jsr.12273>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology, 26*(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- Ma, Y., Hall, D. L., Ngo, L. H., Liu, Q., Bain, P. A., & Yeh, G. Y. (2021). Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 55*, 101376. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101376>
- Maass, S. W. M. C., Roorda, C., Berendsen, A. J., Verhaak, P. F. M., & De Bock, G. H. (2015). The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas, 82*(1), 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>
- Mącik, D., Ziółkowska, P., & Kowalska, M. (2012). Self-perception of women after mastectomy as an ego defence mechanism. Comparison with a group of healthy women. *Contemporary Oncology, 16*(2), 184–190. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.28802>
- Madsen, M. T., Huang, C., & Gögenur, I. (2015). Actigraphy for measurements of sleep in relation to oncological treatment of patients with cancer: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews, 20*, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.07.002>
- Man, D. W. K., Fleming, J., Hohaus, L., & Shum, D. (2011). Development of the Brief Assessment of Prospective Memory (BAPM) for use with traumatic brain injury populations. *Neuropsychological Rehabilitation, 21*(6), 884–898. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.627270>
- Mandelblatt, J. S., Clapp, J. D., Luta, G., Faul, L. A., Tallarico, M. D., McClendon, T. D., Whitley, J. A., Cai, L., Ahles, T. A., Stern, R. A., Jacobsen, P. B., Small, B. J., Pitcher, B. N., Dura-Fernandis, E., Muss, H. B., Hurria, A., Cohen, H. J., & Isaacs, C. (2016). Long-term trajectories of self-reported cognitive function in a cohort of older survivors of breast cancer: CALGB 369901 (Alliance). *Cancer, 122*(22), 3555–3563. <https://doi.org/10.1002/cncr.30208>
- Mandelblatt, J. S., Small, B. J., Luta, G., Hurria, A., Jim, H., McDonald, B. C., Graham, D., Zhou, X., Clapp, J., Zhai, W., Breen, E., Carroll, J. E., Denduluri, N., Dilawari, A., Extermann, M., Isaacs, C., Jacobsen,

- P. B., Kobayashi, L. C., Holohan Nudelman, K., ... Ahles, T. (2018). Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(32), 3211–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00140>
- Mandelblatt, J. S., Stern, R. A., Luta, G., McGuckin, M., Clapp, J. D., Hurria, A., Jacobsen, P. B., Faul, L. A., Isaacs, C., Denduluri, N., Gavett, B., Traina, T. A., Johnson, P., Silliman, R. A., Turner, R. S., Howard, D., Van Meter, J. W., Saykin, A., & Ahles, T. (2014). Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: Is there an interaction between cancer and comorbidity? *Journal of Clinical Oncology*, *32*(18), 1909–1918. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2050>
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, *94*(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Maneuvrier, A., Decker, L. M., Ceyte, H., Fleury, P., & Renaud, P. (2020). Presence Promotes Performance on a Virtual Spatial Cognition Task: Impact of Human Factors on Virtual Reality Assessment. *Frontiers in Virtual Reality*, *1*, 16. <https://doi.org/10.3389/frvir.2020.571713>
- Mansano-Schlosser, T. C., Ceolim, M. F., & Valerio, T. D. (2017). Poor sleep quality, depression and hope before breast cancer surgery. *Applied Nursing Research*, *34*, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2016.11.010>
- Mao, J. J., Farrar, J. T., Bruner, D., Zee, J., Bowman, M., Seluzicki, C., DeMichele, A., & Xie, S. X. (2014). Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: A randomized trial. *Cancer*, *120*(23), 3744–3751. <https://doi.org/10.1002/cncr.28917>
- Mao, J. J., Stricker, C., Bruner, D., Xie, S., Bowman, M. A., Farrar, J. T., Greene, B. T., & DeMichele, A. (2009). Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer*, *115*(16), 3631–3639. <https://doi.org/10.1002/cncr.24419>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- Mascetti, L., Foret, A., Schrouff, J., Muto, V., Dideberg, V., Balteau, E., Degueldre, C., Phillips, C., Luxen, A., Collette, F., Bours, V., & Maquet, P. (2013). Concurrent synaptic and systems memory consolidation during sleep. *Journal of Neuroscience*, *33*(24), 10182–10190. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0284-13.2013>
- Matthews, E. E., Schmiede, S. J., Cook, P. F., & Sousa, K. H. (2012). Breast cancer and symptom clusters during radiotherapy. *Cancer Nursing*, *35*(2), E1–E11. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3182277222>
- Maylor, E. A. (1990). Age and Prospective Memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *42*(3), 471–493. <https://doi.org/10.1080/14640749008401233>
- Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field*.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, *14*(7), S127–S144. <https://doi.org/10.1002/acp.775>
- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D., & Saykin, A. J. (2010). Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *123*(3), 819–828. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1088-4>

- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D., & Saykin, A. J. (2012). Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(20), 2500–2508. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5674>
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., Zander, A. R., & Koch, U. (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 Education and Counseling*, *66*(1), 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.11.005>
- Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Regan, M. M., Price, N. J., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. (2004). Effect of sleep loss on C-Reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(4), 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.050>
- Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, *85*(5), 1186–1196.
- Mennecke, B. E., Triplett, J. L., Hassall, L. M., & Conde, Z. J. (2010). Embodied social presence theory. *Proceedings of the Annual Hawaii International Conference on System Sciences*, 1–10. <https://doi.org/10.1109/HICSS.2010.179>
- Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment — The role of fatigue. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 547–554. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.005>
- Miao, H., Chen, X., Yan, Y., He, X., Hu, S., Kong, J., Wu, M., Wei, Y., Zhou, Y., Wang, L., Wang, K., & Qiu, B. (2016). Functional connectivity change of brain default mode network in breast cancer patients after chemotherapy. *Neuroradiology*, *58*(9), 921–928. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1708-8>
- Mihuta, M. E., Green, H. J., Man, D. W. K., & Shum, D. H. K. (2016). Correspondence between Subjective and Objective Cognitive Functioning Following Chemotherapy for Breast Cancer. *Brain Impairment*, *17*(3), 222–232. <https://doi.org/10.1017/Brlmp.2016.16>
- Miller, G. A., Galanter, E., & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the structure of behavior*. Henry Holt and Co.
- Minton, O., & Stone, P. C. (2012). A comparison of cognitive function, sleep and activity levels in disease-free breast cancer patients with or without cancer-related fatigue syndrome. *BMJ Supportive and Palliative Care*, *2*(3), 231–238. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2011-000172>
- Mioni, G., Stablum, F., McClintock, S. M., & Cantagallo, A. (2012). Time-Based Prospective Memory in Severe Traumatic Brain Injury Patients: The Involvement of Executive Functions and Time Perception. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(4), 697–705. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000306>
- Mitterling, T., Högl, B., Schönwald, S. V., Hackner, H., Gabelia, D., Biermayr, M., & Frauscher, B. (2015). Sleep and Respiration in 100 Healthy Caucasian Sleepers—A Polysomnographic Study According to American Academy of Sleep Medicine Standards. *Sleep*, *38*(6). <https://doi.org/10.5665/sleep.4730>
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow

- oscillation: Disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 34(10), 1411–1421. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290>
- Moore, H. C. F., Parsons, M. W., Yue, G. H., Rybicki, L. A., & Siemionow, W. (2014). Electroencephalogram power changes as a correlate of chemotherapy-associated fatigue and cognitive dysfunction. *Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2127–2131. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2197-0>
- Morel, N., Dayan, J., Piolino, P., Viard, A., Allouache, D., Noal, S., Levy, C., Joly, F., Eustache, F., & Giffard, B. (2015). Emotional specificities of autobiographical memory after breast cancer diagnosis. *Consciousness and Cognition*, 35, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.04.016>
- Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalder, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. *Memory Systems*, 1994(369–394), 224.
- MoshirPanahi, S., Moradi, A. R., Ghaderi, B., McEwen, C., & Jobson, L. (2020). Predictors of positive and negative post-traumatic psychological outcomes in a sample of Iranian cancer survivors. *British Journal of Health Psychology*, 25(3), 390–404. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12412>
- Murkar, A. L. A., & De Koninck, J. (2018). Consolidative mechanisms of emotional processing in REM sleep and PTSD. *Sleep Medicine Reviews*, 41, 173–184. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.03.001>
- Nabieva, N., Fehm, T., Häberle, L., de Waal, J., Rezai, M., Baier, B., Baake, G., Kolberg, H. C., Guggenberger, M., Warm, M., Harbeck, N., Wuerstlein, R., Deuker, J. U., Dall, P., Richter, B., Wachsmann, G., Brucker, C., Siebers, J. W., Popovic, M., ... Fasching, P. A. (2018). Influence of side-effects on early therapy persistence with letrozole in post-menopausal patients with early breast cancer: Results of the prospective EvAluate-TM study. *European Journal of Cancer*, 96, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.020>
- Naung, M. T., & Panza, A. (2020). Quality Of Life And Relationship Between Functioning And Symptoms Of Female Patients With Breast Cancer Before Chemotherapy In A Cancer Clinic At Yangon, Myanmar. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 32(4), 540–545.
- Nebes, R. D., Buysse, D. J., Halligan, E. M., Houck, P. R., & Monk, T. H. (2009). Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 64(2), 180–187. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbn037>
- Neguț, A., Matu, S.-A., Sava, F. A., & David, D. (2016). Virtual reality measures in neuropsychological assessment: a meta-analytic review. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(2), 165–184. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1144793>
- Newell, S. A., Sanson-Fisher, R. W., & Savolainen, N. J. (2002). Systematic review of psychological therapies for cancer patients: Overview and recommendations for future research. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 558–584. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.558>
- Ng, T., Dorajoo, S. R., Cheung, Y. T., Lam, Y. C., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Foo, K. M., Loh, W. J. K., Koo, S. L., Jain, A., Lee, G. E., Dent, R., Yap, Y. S., Ng, R., & Chan, A. (2018). Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 27(4), 1185–1192. <https://doi.org/10.1002/pon.4635>
- Nielsen, T., O'Reilly, C., Carr, M., Dumel, G., Godin, I., Solomonova, E., Lara-carrasco, J., Blanchette-

- Carrière, C., & Paquette, T. (2015). Overnight improvements in two REM sleep-sensitive tasks are associated with both REM and NREM sleep changes, sleep spindle features, and awakenings for dream recall. *Neurobiology of Learning and Memory*, *122*, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.09.007>
- Nilsson-Ihrfelt, E., Fjällskog, M. L., Liss, A., Jakobsson, O., Blomqvist, C., & Andersson, G. (2004). Autobiographical memories in patients treated for breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(4), 363–366. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.01.009>
- Noal, S., Levy, C., Hardouin, A., Rieux, C., Heutte, N., Ségura, C., Collet, F., Allouache, D., Switers, O., Delcambre, C., Delozier, T., Henry-Amar, M., & Joly, F. (2011). One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *81*(3), 795–803. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.037>
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self-regulation* (pp. 1–18). Springer.
- Nunes, T., Fragata, I., Ribeiro, F., Palma, T., Maroco, J., Cannas, J., Secca, M., Menezes, C., Carmo, I., Cunha, G., Branco, M. C., Guerreiro, M., & De Mendonça, A. (2010). The outcome of elderly patients with cognitive complaints but normal neuropsychological tests. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*(1), 137–145. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1210>
- Occhionero, M., Cicogna, P., & Esposito, M. J. (2017). The Effect of Sleep Loss on Dual Time-Based Prospective Memory Tasks. *American Journal of Psychology*, *130*(1), 93–103.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Ono, M., Ogilvie, J. M., Wilson, J. S., Green, H. J., Chambers, S. K., Ownsworth, T., & Shum, D. H. K. (2015). A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, *5*, 59. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00059>
- Otte, J. L., Davis, L., Carpenter, J. S., Krier, C., Skaar, T. C., Rand, K. L., Weaver, M., Landis, C., Chernyak, Y., & Manchanda, S. (2016). Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, *24*(10), 4197–4205. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3247-6>
- Papadimitriou, G. N., & Linkowski, P. (2005). Sleep disturbance in anxiety disorders. *International Review of Psychiatry*, *17*(4), 229–236. <https://doi.org/10.1080/09540260500104524>
- Papavramidou, N., Papavramidis, T., & Demetriou, T. (2010). Ancient Greek and Greco–Roman Methods in Modern Surgical Treatment of Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, *17*(3), 665–667. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0886-6>
- Paquet, L., Collins, B., Song, X., Chinneck, A., Bedard, M., & Verma, S. (2013). A pilot study of prospective memory functioning in early breast cancer survivors. *Breast*, *22*(4), 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.04.002>
- Paquet, L., Verma, S., Collins, B., Chinneck, A., Bedard, M., & Song, X. (2017). Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, *August 2016*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/pon.4389>
- Parker, K. P., Bliwise, D. L., Ribeiro, M., Jain, S. R., Vena, C. I., Kohles-Baker, M. K., Rogatko, A., Xu, Z., &

- Harris, W. B. (2008). Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15), 2464–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135>
- Parsons, T. D., & Barnett, M. (2017). Validity of a newly developed measure of memory: Feasibility study of the virtual environment grocery store. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1227–1235. <https://doi.org/10.3233/JAD-170295>
- Perrier, J., Duivon, M., Rauchs, G., & Giffard, B. (2021). Le sommeil dans les cancers non cérébraux: revue de la littérature, mécanismes potentiels et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés. *Médecine Du Sommeil*.
- Perrier, J., Viard, A., Levy, C., Morel, N., Allouache, D., Noal, S., Joly, F., Eustache, F., & Giffard, B. (2020). Longitudinal investigation of cognitive deficits in breast cancer patients and their gray matter correlates : impact of education level. *Brain Imaging and Behavior*, 14(1), 226–241.
- Phillips, K. M., Jim, H. S., Small, B. J., Laronga, C., Andrykowski, M. A., & Jacobsen, P. B. (2012). Cognitive functioning after cancer treatment: A 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer*, 118(7), 1925–1932. <https://doi.org/10.1002/cncr.26432>
- Piolino, P., Coste, C., Martinelli, P., Macé, A. L., Quinette, P., Guillery-Girard, B., & Belleville, S. (2010). Reduced specificity of autobiographical memory and aging: Do the executive and feature binding functions of working memory have a role? *Neuropsychologia*, 48(2), 429–440. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.035>
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203–2219. <https://doi.org/10.1093/brain/awg222>
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, 10(4), 239–257. <https://doi.org/10.1080/09658210143000353>
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time : cognitive , neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47(11), 2314–2329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020>
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 534–547. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Potvin, M. J., Rouleau, I., Audy, J., Charbonneau, S., & Giguère, J. F. (2011). Ecological prospective memory assessment in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 25(2), 192–205. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.541896>
- Przedziecki, A., Sherman, K. A., Baillie, A., Taylor, A., Foley, E., & Stalgis-bilinski, K. (2013). My changed body : breast cancer , body image , distress and self-compassion. *Psycho-Oncology*, 22(8), 1872–1879.
- Pullens, M. J. J., De Vries, J., & Roukema, J. A. (2010). Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: A systematic review. *Psycho-Oncology*, 19(11), 1127–1138. <https://doi.org/10.1002/pon.1673>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.



- Raes, F., Hermans, D., Williams, J. M. G., Beyers, W., Eelen, P., & Brunfaut, E. (2006). Reduced autobiographical memory specificity and rumination in predicting the course of depression. *Journal of Abnormal Psychology, 115*(4), 699–704. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.699>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews, 93*(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Raskin, S. A. (2009). Memory for intentions screening test: Psychometric properties and clinical evidence. *Brain Impairment, 10*(1), 23–33. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.23>
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research, 14*(2), 123–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x>
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., & Gruber, G. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport, 19*(11), 1159.
- Rehel, S., Legrand, N., Lecouvey, G., Laniepe, A., Bertran, F., Fleury, P., Madeleine, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Rauchs, G. (2019). Effects of Sleep and Age on Prospective Memory Consolidation: A Walk in a Virtual Museum. *Clocks & Sleep, 1*(3), 332–351. <https://doi.org/10.3390/clocksleep1030028>
- Reinsel, R. A., Starr, T. D., O'Sullivan, B., Passik, S. D., & Kavey, N. B. (2015). Polysomnographic study of sleep in survivors of breast cancer. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 11*(12), 1361–1370. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5264>
- Rendell, P. G., & Craik, F. I. M. (2000). Virtual Week and Actual Week: Age-related Differences in Prospective Memory. *Applied Cognitive Psychology, 14*(SPEC. ISS.), 43–62. <https://doi.org/10.1002/acp.770>
- Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and prospective memory: Differences between naturalistic and laboratory tasks. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences, 54*(4), P256–P269. <https://doi.org/10.1093/geronb/54B.4.P256>
- Renoult, L., & Rugg, M. D. (2020). An historical perspective on Endel Tulving's episodic-semantic distinction. *Neuropsychologia, 139*(January), 107366. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107366>
- Rey, M., & Philip-Joët, F. (2006). Apport de l'analyse spectrale à l'analyse du sommeil. *Medecine Du Sommeil, 3*(8), 43–46. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(06\)70067-X](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(06)70067-X)
- Rhondali, W., & Filbet, M. (2012). Les troubles du sommeil en oncologie. *La Lettre Du Cancérologue, XXI*(2), 134–139.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research, 26*(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Rosberger, Z., Edgar, L., Collet, J. P., & Fournier, M. A. (2002). Patterns of coping in women completing treatment for breast cancer: A randomized controlled trial of nucare, a brief psychoeducational workshop. *Journal of Psychosocial Oncology, 20*(3), 19–37. [https://doi.org/10.1300/J077v20n03\\_02](https://doi.org/10.1300/J077v20n03_02)
- Roscoe, J. A., Perlis, M. L., Pigeon, W. R., O'Neill, K. H., Heckler, C. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O.

- G., Shayne, M., & Huston, A. (2011). Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *Journal of Psychosomatic Research*, *71*(6), 423–428. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.08.003>
- Roth, T, Costa e Silva, J. A., & Chase, M. H. (2001). Sleep and cognitive (memory) function: Research and clinical perspectives. *Sleep Medicine*, *2*(5), 379–387. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(01\)00071-5](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(01)00071-5)
- Roth, Thomas. (2007). Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *3*(5), 3–6.
- Sanford, S. D., Wagner, L. I., Beaumont, J. L., Butt, Z., Sweet, J. J., & Cella, D. (2013). Longitudinal prospective assessment of sleep quality: Before, during, and after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *21*(4), 959–967. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1612-7>
- Sara, S. J. (2017). Sleep to remember. *Journal of Neuroscience*, *37*(3), 457–463. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0297-16.2017>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*, *146*(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *13*(02), 307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
- Sato, C., Sekiguchi, A., Kawai, M., Kotozaki, Y., Nouchi, R., Tada, H., Takeuchi, H., Ishida, T., Taki, Y., Kawashima, R., & Ohuchi, N. (2015). Postoperative structural brain changes and cognitive dysfunction in patients with breast cancer. *PLoS ONE*, *10*(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140655>
- Savard, J., Davidson, J. R., Ivers, H., Quesnel, C., Rioux, D., Dupéré, V., Lasnier, M., Simard, S., & Morin, C. M. (2004). The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *27*(6), 513–522. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.10.013>
- Savard, J., Filion, C., & Morin, C. M. (2021). *Barriers and Facilitators to Implementing a Stepped Care Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Patients: A Qualitative Study*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-164099/v1>
- Savard, J., Ivers, H., Savard, M. H., & Morin, C. M. (2015). Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*, *121*(10), 1703–1711. <https://doi.org/10.1002/cncr.29244>
- 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, part I: Sleep and psychological effects. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(25), 6083–6096. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.548>
- Savard, M.-H., & Savard, J. (2017). Cognitive-behavioral therapy for insomnia in cancer patients: an update of efficacy evidence and areas for future research. *Current Sleep Medicine Reports*, *3*(2), 66–75.
- Savard, M.-H., Savard, J., Quesnel, C., & Ivers, H. (2009). The Influence of Breast Cancer Treatment on the Occurrence of Hot Flashes. *Journal of Pain and Symptom Management*, *37*(4), 687–697. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.04.010>

- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, *27*(8), 1479–1485. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1479>
- Schagen, S. B., Das, E., & Vermeulen, I. (2012). Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psycho-Oncology*, *21*(10), 1132–1135. <https://doi.org/10.1002/pon.2011>
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. A. M. (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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj470>
- Schagen, S. B., & Wefel, J. S. (2013). Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *European Journal of Cancer Supplements*, *11*(2), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.007>
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., & Smith, A. (2011). Pre-Chemotherapy Differences in Visuospatial Working Memory in Breast Cancer Patients Compared to Controls: An fMRI Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 1–21. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00122>
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Lepage, C., Bielajew, C., & Smith, A. (2012). Structural Brain Differences in Breast Cancer Patients Compared to Matched Controls Prior to Chemotherapy. *International Journal of Biology*, *4*(2), 2–25. <https://doi.org/10.5539/ijb.v4n2p3>
- Schilder, C. M., Seynaeve, C., Beex, L. V., Boogerd, W., Linn, S. C., Gundy, C. M., Huizenga, H. M., Nortier, J. W., Van De Velde, C. J., Van Dam, F. S., & Schagen, S. B. (2010). Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: Results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(8), 1294–1300. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3553>
- Schilder, C. M., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Beex, L. V. A. M., Gundy, C. M., Nortier, J. W. R., Van De Velde, C. J. H., Van Dam, F. S. A. M., & Schagen, S. B. (2012). Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: Findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psycho-Oncology*, *21*(5), 479–487. <https://doi.org/10.1002/pon.1928>
- Schmidt, M. E., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2018). Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Quality of Life Research*, *27*(8), 2077–2086. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1866-8>
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, *49*(8), 1544–1553. <https://doi.org/10.1037/a0030579>
- Schwarz, J. F. A., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H., & Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of Sleep Research*, *26*(3), 277–287. <https://doi.org/10.1111/jsr.12478>
- Scullin, M. K., & Gao, C. (2018). Dynamic Contributions of Slow Wave Sleep and REM Sleep to Cognitive Longevity. *Current Sleep Medicine Reports*, *4*(4), 284–293. <https://doi.org/10.1007/s40675-018-0131-6>
- Scullin, M. K., Gao, C., Fillmore, P., Roberts, R. L., Pruet, N., & Bliwise, D. L. (2019a). REM Sleep Mediates Age-Related Decline in Prospective Memory Consolidation. *Sleep Research Society*.
- Scullin, M. K., Gao, C., Fillmore, P., Roberts, R. L., Pruet, N., & Bliwise, D. L. (2019b). Rapid eye movement sleep mediates age-related decline in prospective memory consolidation. *Sleep*, *42*(6),

- 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz055>
- Scullin, M. K., & McDaniel, M. A. (2010). Remembering to execute a goal: Sleep on it! *Psychological Science, 21*(7), 1028–1035. <https://doi.org/10.1177/0956797610373373>
- Scullin, M. K., McDaniel, M. A., & Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence from prospective memory with contextual variability. *Cognitive Psychology, 67*(1–2), 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2013.07.001>
- Sebri, V., Triberti, S., & Pravettoni, G. (2020). Injured Self: Autobiographical Memory, Self-Concept, and Mental Health Risk in Breast Cancer Survivors. *Frontiers in Psychology, 11*, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.607514>
- Seliktar, N., Polek, C., Brooks, A., & Hardie, T. (2015). Cognition in breast cancer survivors: Hormones versus depression. *Psycho-Oncology, 24*(4), 402–407. <https://doi.org/10.1002/pon.3602>
- Sharpley, C. F., & Christie, D. R. H. (2007). ‘How I was then and how I am now’: current and retrospective self-reports of anxiety and depression in Australian women with breast cancer. *Psycho-Oncology, 16*(8), 752–762. <https://doi.org/10.1002/pon.1125>
- Shilling, V., Jenkins, V., Morris, R., Deutsch, G., & Bloomfield, D. (2005). The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer - Preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast, 14*(2), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.10.004>
- Silberfarb, P. M. (1983). Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Ann. Rev. Med, 34*, 35–46.
- Silberfarb, P. M., Hourii, P. J., Oxman, T. E., & Schnurr, P. (1993). Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 11*(5), 997–1004. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.997>
- Slater, M., & Wilbur, S. (1997). A Framework for Immersive Virtual Environments (FIVE): Speculations on the Role of Presence in Virtual Environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 6*(6), 603–616. <https://doi.org/10.1162/pres.1997.6.6.603>
- Smagula, S. F., Stone, K. L., Fabio, A., & Cauley, J. A. (2016). Risk factors for sleep disturbances in older adults: Evidence from prospective studies. *Sleep Medicine Reviews, 25*, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.003>
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Reviews, 5*(6), 491–506. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0164>
- Smith, G., Del Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory, 8*(5), 311–321.
- Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Harrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: An American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 14*(07), 1209–1230. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7228>
- Smith, R. E. (2003). The Cost of Remembering to Remember in Event-Based Prospective Memory: Investigating the Capacity Demands of Delayed Intention Performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition, 29*(3), 347–361. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.3.347>
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2004). A multinomial model of event-based prospective memory. *Journal*

- of *Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 30(4), 756–777. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.4.756>
- Song, Y., Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., & Stone, K. L. (2015). Relationships Between Sleep Stages and Changes in Cognitive Function in Older Men: The MrOS Sleep Study. *Sleep*, 38(3), 411–421. <https://doi.org/10.5665/sleep.4500>
- Sousa, H., Almeida, S., Bessa, J., & Pereira, M. G. (2020). The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies. *Neuropsychology Review*, 30(3), 287–309. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09441-9>
- Spielberger, S. D. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 10(4), 541–553. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(18\)30532-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30532-x)
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & the Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. (1999). Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA*, 282(18), 1737–1744. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
- Spoormaker, V. I., & Van Den Bout, J. (2005). Depression and anxiety complaints; Relations with sleep disturbances. *European Psychiatry*, 20(3), 243–245. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.006>
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and sleep. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms20030607>
- Steuer, J. (1992). Defining Virtual Reality: Dimensions Determining Telepresence. *Journal of Communication*, 42(4), 73–93. <https://doi.org/10.1111/j.1460-2466.1992.tb00812.x>
- 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. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(1), 76–89. <https://doi.org/10.1080/138540491005875>
- Stewart, R., Besset, A., Bebbington, P., Brugha, T., Lindesay, J., Jenkins, R., Singleton, N., & Meltzer, H. (2006). Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep*, 29(11), 1391–1397. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1391>
- Stouten-Kemperman, M. M., de Ruiter, M. B., Koppelmans, V., Boogerd, W., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2015). Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥10 years post-treatment is dependent on treatment type. *Brain Imaging and Behavior*, 9(2), 275–284. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9305-0>
- Sumner, J. A. (2012). The mechanisms underlying overgeneral autobiographical memory: An evaluative review of evidence for the CaR-FA-X model. *Clinical Psychology Review*, 32(1), 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.10.003>
- Sumner, J. A., Griffith, J. W., & Mineka, S. (2011). Examining the mechanisms of overgeneral autobiographical memory: Capture and rumination, and impaired executive control. *Memory*, 19(2), 169–183. <https://doi.org/10.1080/09658211.2010.541467>
- Šušmáková, K. (2004). Human sleep and sleep EEG. *Measurement Science Review*, 4(2), 59–74.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical

- memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189–2208. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023>
- Tag Eldin, E.-S., Younis, S. galal, Aziz, L. M. A. El, Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(2), 529–534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128001>
- Tinajero, R., Williams, P. G., Cribbet, M. R., Rau, H. K., Bride, D. L., & Suchy, Y. (2018). Nonrestorative sleep in healthy, young adults without insomnia: associations with executive functioning, fatigue, and pre-sleep arousal. *Sleep Health*, 4(3), 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.02.006>
- Titov, N., & Knight, R. G. (2005). A computer-based procedure for assessing functional cognitive skills in patients with neurological injuries: The virtual street. *Brain Injury*, 19(5), 315–322. <https://doi.org/10.1080/02699050400013725>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, 62(2), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory*, 1, 381–403.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 26(1), 1–12. <https://doi.org/10.1037/h0080017>
- Tulving, E. (2002). Episodic memory : From mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.*, 53(1), 1–25. [https://doi.org/0084-6570/02/0201-0001\\$14.00](https://doi.org/0084-6570/02/0201-0001$14.00)
- Tulving, E., Schacter, D. L., McLachlan, D. R., & Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge: A case study of retrograde amnesia. *Brain and Cognition*, 8(1), 3–20. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90035-8)
- Underwood, E. A., Jerzak, K. J., Lebovic, G., Rochon, P. A., Elser, C., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2019). Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3035–3043. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>
- Underwood, E. A., Rochon, P. A., Moineddin, R., Lee, P. E., Wu, W., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2018). Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(2), 299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>
- Uttl, B., & Kibreab, M. (2011). Self-report measures of prospective memory are reliable but not valid. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 65(1), 57–68. <https://doi.org/10.1037/a0022843>
- Vahdaninia, M., Omidvari, S., & Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(3), 355–361. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0068-7>
- Van Dyk, K., Crespi, C. M., Bower, J. E., Castellon, S. A., Petersen, L., & Ganz, P. A. (2019). The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer*, 125(5), 681–689. <https://doi.org/10.1002/cncr.31858>
- Viard, A., Piolino, P., Desgranges, B., Chételat, G., Lebreton, K., Landeau, B., Young, A., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2007). Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: An fMRI study. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2453–2467. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl153>
- 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. *Journals of Gerontology Series B*, 55(1), P54–P62.
- Von Ah, D., Carpenter, J. S., Saykin, A., Monahan, P., Wu, J., Yu, M., Rebok, G., Ball, K., Schneider, B., Weaver, M., Tallman, E., & Unverzagt, F. (2012). Advanced cognitive training for breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(3), 799–809. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2210-6>
- Von Ah, D., Storey, S., Jansen, C. E., & Allen, D. H. (2013). Coping strategies and interventions for cognitive changes in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.009>
- Wang, P., Ren, F. M., Lin, Y., Su, F. X., Jia, W. H., Su, X. F., Tang, L. Y., & Ren, Z. F. (2015). Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Medicine*, 16(4), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.11.017>
- Wardle-Pinkston, S., Slavish, D. C., & Taylor, D. J. (2019). Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 48, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.07.008>
- Watson, M., Law, M. G., Santos, M. dos, Greer, S., Baruch, J., & Bliss, J. (1994). The Mini-MAC: further development of the mental adjustment to cancer scale. *Journal of Psychosocial Oncology*, 12(3), 33–46.
- Weber, E., Chiaravalloti, N. D., Deluca, J., & Goverover, Y. (2019). Time-based prospective memory is associated with functional performance in persons with MS. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(10), 1035–1043. <https://doi.org/10.1017/S135561771900095X>
- 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.25098>
- Wefel, J. S., & Schagen, S. B. (2012). Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(3), 267–275. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0264-9>
- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703–708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1)
- Weiss, L. (2000). Early concepts of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 19, 205–217.
- Westlye, E. T., Lundervold, A., Rootwelt, H., Lundervold, A. J., & Westlye, L. T. (2011). Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE ε4 carriers: Relationships with memory performance. *Journal of Neuroscience*, 31(21), 7775–7783. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1230-11.2011>
- Whittlesea, B. W. A., & Williams, L. D. (2001). The Discrepancy-Attribution Hypothesis: I. The Heuristic Basis of Feelings of Familiarity. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 27(1), 3–13. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.27.1.3>
- Wilckens, K. A., Hall, M. H., Nebes, R. D., Monk, T. H., & Buysse, D. J. (2016). Changes in Cognitive Performance Are Associated with Changes in Sleep in Older Adults With Insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 14(3), 295–310. <https://doi.org/10.1080/15402002.2014.1002034>
- Wilckens, K. A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). Role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. *Psychology and Aging*, 29(3), 658–665. <https://doi.org/10.1037/a0037234>

- Wild, C. J., Nichols, E. S., Battista, M. E., Stojanoski, B., & Owen, A. M. (2018). Dissociable effects of self-reported daily sleep duration on high-level cognitive abilities. *Sleep, 41*(12), 1–11. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy182>
- Williams, J. M. G., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin, 133*(1), 122–148. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.122>
- Williams, J. M. G., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology, 95*(2), 144–149.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11*(6), 855–870. <https://doi.org/10.1080/01688638908400940>
- Xu, S., Thompson, W., Ancoli-Israel, S., Liu, L., Palmer, B., & Natarajan, L. (2018). Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: Using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psycho-Oncology, 27*(3), 802–809. <https://doi.org/10.1002/pon.4571>
- Yang, J., Zhong, F., Qiu, J., Cheng, H., & Wang, K. (2015). Dissociation of event-based prospective memory and time-based prospective memory in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: A neuropsychological study. *European Journal of Cancer Care, 24*(2), 198–204. <https://doi.org/10.1111/ecc.12299>
- Yao, C., Bernstein, L. J., & Rich, J. B. (2017). Executive functioning impairment in women treated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment, 166*(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4376-4>
- Yellen, S., Cella, D., Webster, K., Blendowski, C., & Kaplan, E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage, 13*(2), 63–74.
- Yu, J., Mahendran, R., Abdullah, F. N. M., Kua, E.-H., & Feng, L. (2017). Self-reported sleep problems among the elderly: A latent class analysis. *Psychiatry Research. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.078*
- Zhao, W., Van Someren, E. J. W., Li, C., Chen, X., Gui, W., Tian, Y., Liu, Y., & Lei, X. (2021). EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 59*(2), 101457. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101457>
- Zheng, Y., Luo, J., Bao, P., Cai, H., Hong, Z., Ding, D., Jackson, J. C., Shu, X.-O., & Dai, Q. (2014). Long-term cognitive function change among breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment, 146*(3), 599–609. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3044-1>
- Zinke, K., Noack, H., & Born, J. (2018). Neurobiology of Learning and Memory Sleep augments training-induced improvement in working memory in children and adults. *Neurobiology of Learning and Memory, 147*(April 2017), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.11.009>
- Zuber, S., & Kliegel, M. (2020). Prospective memory development across the lifespan: An integrative framework. *European Psychologist, 25*(3), 162.
- Zung, W. W. K., Richards, C. B., & Short, M. J. (1965). Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS. *Archives of General Psychiatry, 13*(6), 508–515.
- Zunini, R. A. L., Scherling, C., Wallis, N., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., & Smith, A. M. (2013). Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: A prospective fMRI study. *Brain Imaging and Behavior, 7*(4), 460–477.



<https://doi.org/10.1007/s11682-012-9213-0>

Zwart, W., Terra, H., Linn, S. C., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: Keep calm and carry on? *Nature Reviews Clinical Oncology*, *12*(10), 597–606. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.124>



# ANNEXES

---

Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée

# Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée

## *Cognitive dysfunctions in breast cancer patients: prospective memory, a forgotten memory*

### Résumé

De nombreuses études révèlent la présence de déficits cognitifs chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Parmi les déficits cognitifs rapportés par les patientes, les troubles de la mémoire épisodique sont fréquents. Les études réalisées sur ces troubles font le plus souvent référence au versant rétrospectif, alors que le versant prospectif fait également l'objet de plaintes de la part des patientes. Bien que la mémoire prospective (MP) soit essentielle au déroulement des activités du quotidien, comme penser à prendre ses médicaments au bon moment, seulement six études sont actuellement publiées dans le cancer du sein. Ces études révèlent une diminution des performances de MP mais sans que les causes et les mécanismes impliqués soient véritablement précisés. Il apparaît nécessaire de mener de nouvelles études afin d'approfondir les connaissances sur les causes et les processus déficitaires de la MP dans cette pathologie. Ces connaissances permettront, à terme, une meilleure prise en charge des patientes et une amélioration de leur autonomie. L'objectif de cette revue est de dresser un état de l'art sur les troubles cognitifs rencontrés par les patientes atteintes d'un cancer du sein, avec une attention particulière portée aux recherches menées sur les déficits de MP dans cette pathologie.

**Mots clés :** cancer du sein • fonctions cognitives • mémoire prospective • chimiothérapie • hormonothérapie

### Abstract

Numerous recent studies have revealed the existence of cognitive dysfunctions in patients with non-central nervous system cancer. Breast cancer is the most frequent cancer in the population, and as such, is used as a model of non-central nervous system cancer research. Within these cognitive dysfunctions, deficits in episodic memory are frequently reported. Research on memory impairment has mainly focused on the retrospective side of memory, while there is little research on the prospective side. However, prospective memory, memory for intentions, is essential for self-sufficiency and the accomplishment of daily-activities such as thinking to take one's medication at the right time, or thinking to post a letter, for example. Only a few studies are currently published on this topic. They suggest the presence of prospective memory deficit in breast cancer patients; however, the processes involved in this deficit are not well defined. In conclusion, further studies are needed to increase knowledge of the causes and physiological impairments of prospective memory linked to cancer. This knowledge will significantly help to better care for patients with cognitive decline. The purpose of this review is to establish an inventory of knowledge about cognitive impairments in patients with breast cancer, with a specific focus on prospective memory.

**Correspondance :**  
B. Giffard

**Key words:** breast cancer • cognitive functions • prospective memory • chemotherapy • hormonal therapy

Mylène Duivon, Joy Perrier, Béatrice Desgranges, Bénédicte Giffard

Normandie Univ, UniCaen, PSL université, PHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, service de neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, rue des Rochambelles, 4032 Caen cedex, France  
benedicte.giffard@unicaen.fr>

Pour citer cet article : Duivon M, Perrier J, Desgranges B, Giffard B. Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (3) : 222-31 doi:10.1684/nrp.2018.0466

Depuis plusieurs années, les études s'intéressant aux troubles cognitifs associés aux cancers non-cérébraux de l'adulte se multiplient. De par sa fréquence (près de 59 000 nouveaux cas de cancer du sein en 2017 en France métropolitaine, d'après un rapport de Santé Publique France [1]), le cancer du sein est couramment utilisé comme modèle dans l'étude du déclin cognitif associé aux cancers non-cérébraux [2]. Cette revue va donc présenter un bilan des études menées sur le déclin cognitif dans le cancer du sein. Parmi les causes connues, les traitements sont particulièrement mis en avant, surtout la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Cependant, des études montrent également une apparition des troubles cognitifs avant traitement, causés par différents facteurs associés ou non au cancer. D'autre part, les études de neuroimagerie se multiplient afin de rendre compte des changements structuraux et fonctionnels à l'origine de ce déclin cognitif.

Parmi les différents domaines cognitifs touchés, la mémoire prospective (MP) ou mémoire des intentions, essentielle au bon déroulement des activités quotidiennes, reste encore peu étudiée. Or il est primordial de prendre en compte la qualité de vie des patientes, afin d'améliorer leur quotidien, leur autonomie et de favoriser leur retour à une vie professionnelle ou sociale [3]. Le processus de la MP et les aires cognitives impliquées dans son fonctionnement vont être développés dans cette revue. Puis en dernier lieu, nous présenterons les études menées sur la MP dans le cancer du sein.

## ■ Le déclin cognitif dans le cancer du sein : une origine multifactorielle

### ■ Impact de la chimiothérapie

#### Description des troubles cognitifs induits par la chimiothérapie

Les recherches portant sur la neurotoxicité associée à la chimiothérapie et les déficits cognitifs qui en résultent sont nombreuses [4-6]. Elles ont donné naissance au terme *chemobrain* ou *chemofog*, faisant référence au « brouillard cognitif » dont certaines patientes se plaignent suite à la chimiothérapie. Les domaines cognitifs les plus touchés sont la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement [7]. Toutefois, une grande variabilité des résultats est observée entre les études neuropsychologiques qui révèlent que 13 à 70 % des patientes ont des déficits cognitifs [8]. Parmi les nombreux facteurs pouvant être à l'origine de cette variabilité, sont particulièrement identifiés : la sensibilité des tests neuropsychologiques utilisés et les modalités de traitement par chimiothérapie (molécules utilisées, nombre de cycles) [4].

### Les limites liées à l'évaluation neuropsychologique

Afin d'évaluer de manière objective les déficits cognitifs liés au cancer, les chercheurs ont recours à de nombreux tests neuropsychologiques. Ces tests et les valeurs de seuils pathologiques utilisés, très hétérogènes entre les études, peuvent expliquer une telle variation de l'incidence observée [4]. Afin d'homogénéiser les méthodologies entre les différentes études, l'International cognition and cancer task force (ICCTF) a proposé l'utilisation d'une batterie de tests neuropsychologiques clairement définie (le Hopkins Verbal Learning Test-Revised [HVLT-R] pour évaluer la mémoire épisodique ; le Trail Making Test [TMT] pour évaluer la flexibilité et la vitesse de traitement ; et le Controlled Oral Word Association Test [COWAT] pour évaluer la fluence verbale). De plus, l'ICCTF a publié des recommandations méthodologiques pour l'évaluation des troubles cognitifs liés à la chimiothérapie pour un cancer non cérébral [8]. Notamment, les critères de seuil pathologique suivants ont été fixés : score obtenu à un test inférieur à  $-2,0$  écart-types de la moyenne normative ou du groupe témoin, ou scores obtenus à au moins deux tests inférieurs à  $-1,5$  écart-type de la moyenne normative ou du groupe témoin [8].

En vue d'estimer et de comprendre les plaintes quotidiennes des patientes, certaines études ont utilisé des évaluations subjectives, c'est-à-dire des questionnaires auxquels les patientes répondent quant à leur ressenti à propos de leur fonctionnement cognitif. Cependant, les résultats à ces questionnaires ne sont que rarement significativement corrélés aux résultats des tests neuropsychologiques, probablement en raison de la faible validité écologique de ces derniers, non représentatifs des tâches quotidiennes des patientes. Il est donc nécessaire pour les études futures d'utiliser des évaluations objectives plus écologiques, qui pourraient permettre de mieux déceler les déficits subtils mis en avant par les évaluations subjectives. La réalité virtuelle, qui permet la mise en scène de situations du quotidien, pourrait être particulièrement adaptée pour répondre à cet objectif [9, 10].

### Les limites méthodologiques liées au traitement par chimiothérapie

Les différents types de traitement peuvent être une source de variabilité des résultats, y compris au sein d'une même étude. Les molécules de chimiothérapie sont connues pour avoir différents effets sur la cognition. Ainsi, des études ont montré que le 5 fluorouracil et les traitements à base d'anthracycline avaient un impact négatif plus important sur la cognition des patientes [11, 12]. Dans l'étude de Collins *et al.* [13], plus les patientes étaient exposées à la chimiothérapie plus leurs performances cognitives diminuaient, révélant également un effet dose-réponse entre la chimiothérapie et les troubles cognitifs. Les traitements par chimiothérapie sont souvent suivis d'un traitement par hormonothérapie dans le but de potentialiser leurs

effets et de diminuer les risques de récurrence. Cependant, l'hormonothérapie majeure les effets délétères de la chimiothérapie sur les performances cognitives des patientes [3]. Peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur l'impact isolé de l'hormonothérapie. De ce fait, les effets et le degré du déclin cognitif associé à l'hormonothérapie restent à élucider.

### ■ Impact de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie est proposée aux patientes atteintes d'une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs, représentant environ 75 % des patientes [14]. Ses conséquences sur la cognition des patientes sont donc essentielles à prendre en compte. Les études menées jusqu'à présent révèlent un effet délétère de l'hormonothérapie sur les fonctions cognitives des patientes, notamment au niveau de la mémoire [15, 16]. Dans une étude longitudinale, Bender *et al.* [16] ont comparé les performances cognitives de deux groupes de patientes traitées par hormonothérapie, avec ou sans chimiothérapie, à celles de participantes sans antécédents de cancer. Avant traitement, les patientes présentaient des performances de fonctions exécutives diminuées par rapport aux sujets témoins. Six mois après traitement, les deux groupes de patientes présentaient une diminution de leurs capacités de mémoire de travail et de concentration, suivie d'une amélioration à 12 mois. Puis, un nouveau déclin a été observé à 18 mois pour le groupe de patientes traitées par hormonothérapie seule. Ces résultats mettent en avant l'effet négatif à long terme de l'hormonothérapie sur la cognition des patientes, indépendamment de la chimiothérapie. Une étude longitudinale de Le Rhun *et al.* [17] a évalué l'impact du tamoxifène (inhibiteur compétitif de l'œstradiol) et des inhibiteurs des aromatasés sur les fonctions cognitives des patientes avant traitement, puis six mois et 12 mois après le début de l'hormonothérapie. Les résultats ne montrent pas de changements significatifs des performances des patientes à six mois et 12 mois par rapport à la condition initiale. D'autre part, dans plusieurs études, le traitement par hormonothérapie faisait suite au traitement par chimiothérapie chez certaines patientes ; or ce facteur n'a pas été pris en compte lors de l'analyse des résultats, ce qui limite la compréhension des effets délétères de l'hormonothérapie seule. D'autres études sont donc à mener auprès de patientes traitées par hormonothérapie seule, afin de corroborer les résultats issus des études ayant évalué ses effets sur le long terme [16] et de préciser les fonctions cognitives atteintes.

### ■ Du « chemobrain » au « cancerbrain »

L'étude de Bender *et al.* [16] et de nombreuses autres soulignent l'apparition de déficits cognitifs avant traitement adjuvant, démontrant que d'autres facteurs que les traitements adjuvants sous-tendent le déclin cognitif des patientes. En effet, 20 à 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein ont des performances cognitives diminuées avant traitement [7]. Les études avant traitement sont majoritairement réalisées après chirurgie et l'anesthésie pourrait avoir un impact négatif sur la cognition des patientes. Parmi les autres facteurs, sont mis en avant : des variables individuelles (âge, comorbidité, etc.) et des facteurs plus directement liés au cancer qu'ils soient physiologiques (inflammation, dommage à l'ADN, etc.) ou psychologiques (stress, dépression, etc.).

### Impact des facteurs individuels

Des facteurs intrinsèques aux patientes sont connus pour avoir une influence sur la cognition, comme l'âge, la ménopause, la réserve cognitive, la présence de comorbidités, l'exposition aux hormones durant la vie entière (contraception, grossesse, ménopause, etc.) et les facteurs génétiques [18, 19]. Ces facteurs sont une importante source de variabilité cognitive constatée au sein des études. L'influence de l'âge a été particulièrement étudiée, car l'âge est lui-même associé à une diminution des performances cognitives. Ainsi, dans l'étude de Lange *et al.* [20], les patientes les plus âgées traitées par chimiothérapie, présentaient un déclin cognitif plus élevé dans au moins un des domaines suivants : la mémoire épisodique (verbale et visuelle), la mémoire de travail, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. En effet dans cette étude, 45 % des patientes âgées de 65 à 69 ans présentaient un déclin cognitif entre T1 (avant traitement) et T2 (après traitement), tandis que 67 % des patientes d'au moins 75 ans présentaient un déclin cognitif entre T1 et T2. De plus, l'âge est fréquemment associé à des comorbidités qui peuvent influencer le déclin cognitif des patientes [19]. Dans l'étude de Mandelblatt *et al.*, les patientes avec une comorbidité élevée, principalement en présence de diabète ou de maladies cardiovasculaires, étaient plus sujettes à développer des troubles cognitifs [19]. D'autres facteurs, non associés à l'âge, ont également un rôle quant à la variabilité inter-individuelle des performances cognitives des patientes, notamment la réserve cognitive [16]. La réserve cognitive d'un individu fait référence à ses capacités, innées ou acquises par l'éducation et le mode de vie, à optimiser ses performances [21]. D'un point de vue neurologique, la réserve cognitive permet de recruter le même réseau cérébral que les sujets jeunes (s'il est âgé) ou que les sujets sans pathologie (s'il s'agit d'un[e] patient[e]), mais de façon accrue ou bien en recrutant un réseau différent, sur un mode compensatoire. L'exposition aux hormones durant la vie d'une femme a également une influence sur ses performances cognitives. Par exemple, dans l'étude de Bender *et al.* [22], les facteurs associés à une diminution de l'exposition aux estrogènes (contraception orale, hormonothérapie, ménopause, etc.) étaient associés à une diminution de la cognition des patientes et des sujets témoins. Enfin, la génétique est aussi connue pour influencer le déclin cognitif des patientes. Plus particulièrement, le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) dont la fonction est de transporter les lipides et de réguler l'inflammation, est un facteur de risque lorsqu'il comporte l'allèle 4 [23, 24].

### Impact des facteurs associés au cancer

Le cancer en soi est associé à des facteurs qui favorisent le déclin cognitif des patientes. Ceux-ci peuvent résulter soit de la biologie du cancer, soit des facteurs psychologiques associés au vécu du cancer. Les effets négatifs associés à la biologie du cancer, aussi connus sous le nom de « *cancerbrain* », recensent : le processus d'inflammation, les dommages causés à l'ADN, les perturbations des mécanismes de réparation de l'ADN et le stress oxydatif [18, 19]. Le stade du cancer se différencie en fonction de l'étendue de la tumeur (locorégionale à métastatique). L'extension de la tumeur va donc entraîner le développement de dommages liés à la biologie du cancer en dehors du périmètre initial de la tumeur. Par conséquent, plus le stade du cancer est avancé, plus les effets négatifs dus à sa biologie vont se développer et plus les déficits cognitifs associés devraient être importants [19].

Outre la biologie du cancer, le vécu du cancer est associé à une fatigue plus importante et des troubles psychologiques (anxiété, dépression, etc.), qui ont tous deux un impact négatif sur la cognition des patientes. En effet, l'annonce du cancer, apprendre que sa vie est menacée, entraîne une dépression chez 20 à 27 % des patients, ainsi que des cas de trouble de stress post-traumatique chez 3 à 22 % des patients [25]. Les études ont révélé que la fatigue, l'anxiété et la dépression étaient fortement associées aux plaintes cognitives des patientes [2, 26], mais peu associées à leurs performances aux tests neuropsychologiques. Néanmoins, les études de neuroimagerie montrent que ces facteurs sont corrélés aux changements anatomiques et fonctionnels observés chez les patientes [12].

### ■ Apports des études en neuroimagerie anatomique et fonctionnelle

Les études de neuroimagerie révèlent des changements structuraux (IRM anatomique) et fonctionnels (de repos ou d'activation) qui pourraient expliquer le déclin cognitif des patientes suite à la chimiothérapie.

Dans l'étude du *chemofog*, les IRM anatomiques révèlent une diminution du volume de substance blanche et de substance grise des patientes traitées par chimiothérapie, en comparaison de patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de participantes sans antécédents de cancer [6, 7]. Ces études révèlent notamment une diminution du volume de matière grise dans les régions frontales (de manière diffuse) et dans les régions temporales, particulièrement au niveau de l'hippocampe [27, 28]. De façon moins récurrente, des diminutions du volume de matière grise au niveau du thalamus, du précuneus, du cervelet et du cortex pariétal ont également été rapportées [27, 28]. Ces aires sont spécifiquement impliquées dans les fonctions exécutives et les processus mnésiques. En ce sens, les études révèlent des corrélations entre ces changements structuraux et les performances cognitives des patientes, notamment dans le domaine de la mémoire [7, 27]. L'étude de Bergouignan *et al.* [29] a montré que des patientes traitées pour un cancer

du sein présentaient une diminution du volume hippocampique postérieur, accompagnée d'un déficit de mémoire autobiographique. Or une diminution de volume hippocampique est aussi observée chez des patients souffrant de dépression ou de troubles de stress post-traumatique [25]. Il est donc difficile de déterminer si la diminution du volume hippocampique postérieur observée dans l'étude de Bergouignan *et al.* [29] est la conséquence exclusive de la chimiothérapie ou reflète également l'impact des événements stressants dans le parcours de la maladie.

Les études en IRM fonctionnelle de repos de patientes traitées par chimiothérapie ont montré de façon répétée une altération de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut, notamment au niveau du précuneus et de l'hippocampe, mais également une diminution de la connectivité fronto-pariétale (voir [30], pour revue). Ce défaut de connectivité étant corrélé aux plaintes des patientes dans la plupart des études, il a été suggéré que la connectivité au sein du réseau par défaut pourrait être un biomarqueur prometteur des troubles cognitifs associés à la chimiothérapie [30].

Enfin, les études d'IRM fonctionnelle d'activation révèlent des changements de patterns d'activation suite à la chimiothérapie, au niveau des régions frontales et temporales pour la mémoire de travail, orbitofrontales et temporales (particulièrement l'hippocampe) pour la mémoire épisodique et enfin, préfrontales et pariétales pour les fonctions exécutives [31]. Jusqu'à un an après chimiothérapie, les études révèlent majoritairement une hypoactivation de ces régions [28], mais une hyperactivation peut également être observée [32]. Alors que l'hyperactivation pourrait mettre en avant un mécanisme de compensation visant à maintenir les performances cognitives, l'hypoactivation serait plutôt représentative d'une difficulté à engager les circuits nécessaires à la réalisation de la tâche, potentiellement liée à la diminution de volume de ces régions [31, 33].

En résumé, l'origine du déclin cognitif observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein est multifactorielle. Les études s'accordent aujourd'hui sur les domaines cognitifs préférentiellement atteints chez les patientes, cependant, les connaissances quant aux processus déficitaires de la mémoire et des fonctions exécutives sont à approfondir afin d'améliorer la prise en charge des patientes. Parmi ces domaines à approfondir, on retrouve notamment la mémoire prospective (MP) ou mémoire des intentions.

### ■ La mémoire prospective (MP) : une mémoire indispensable au quotidien

L'une des plaintes cognitives fréquemment rapportée dans le cancer est celle d'une difficulté à se souvenir de « faire quelque chose » au moment opportun. Cette mémoire des actions à réaliser dans le futur est appelée

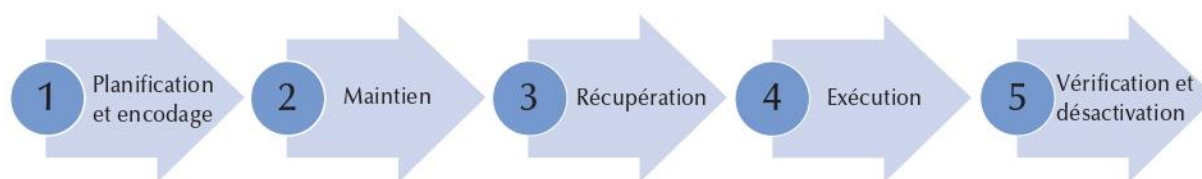


Figure 1. Les étapes du traitement de l'intention en MP.

la mémoire prospective [34]. Elle est essentielle au bon déroulement de notre quotidien, c'est grâce à elle que nous pensons par exemple à nous rendre à un rendez-vous ou à prendre nos médicaments.

Deux composantes de la MP peuvent être distinguées : une composante prospective, qui correspond à l'indice prospectif défini lors de la planification de l'intention et qui va déclencher le rappel qu'une action doit être réalisée ; et une composante rétrospective, qui correspond au souvenir de l'action à réaliser, mémorisée lors de la formation de l'intention. Par exemple, « quand je passerai devant la boulangerie » (composante prospective), « je devrai m'arrêter pour acheter du pain » (composante rétrospective).

La récupération de l'intention se différencie en deux types, selon la nature de l'indice prospectif. On distingue la récupération de type *event-based* (EB), déclenchée lors de l'apparition d'un événement ou d'un indice dans l'environnement (exemple : la boulangerie) et la récupération de type *time-based* (TB), auto-initiée par l'individu en référence à un horaire déterminé ou à une durée (exemple : réaliser une action à 20 h, ou dans 5 min).

### ■ La MP : un processus complexe

Le déroulement d'une action en MP comprend différentes phases (figure 1) [35-37] :

- planification et encodage de l'intention : cette première phase fait appel à la fonction de planification. Il est nécessaire dans un premier temps, de former un lien entre l'indice prospectif, le contexte dans lequel il doit être récupéré et l'action qui devra être réalisée. Une fois l'action planifiée, elle est mémorisée ;
- maintien de l'intention : entre l'encodage et la récupération, l'intention est stockée en mémoire pendant que nous effectuons d'autres activités (tâches concurrentes). Lorsque le contexte est favorable, c'est-à-dire lorsqu'on approche de l'heure, de l'endroit ou de l'objet prévu, un mécanisme de surveillance peut se mettre en place, en vue de repérer l'indice prospectif ;
- récupération de l'intention : l'apparition de l'indice va déclencher la récupération de l'action à réaliser

par la mémoire épisodique rétrospective. Les processus d'inhibition et de flexibilité sont requis afin de déplacer notre attention vers l'intention à réaliser ;

- exécution de l'intention : une fois l'action réalisée, les mêmes fonctions exécutives vont permettre le retour à la tâche qui était en cours lors de l'apparition de l'indice ;
- vérification et désactivation de l'intention : suite à l'action, une vérification s'applique. Si l'intention a bien été effectuée au moment opportun, elle est alors désactivée dans notre mémoire.

Le traitement d'une intention est un processus complexe qui permet de faire le lien entre différents éléments et de voyager entre le passé et le futur. La MP fait ainsi appel aux capacités de mémoire épisodique mais aussi aux fonctions exécutives, telles que la planification, l'inhibition, ou la flexibilité [35, 38]. La mémoire de travail permet de maintenir l'intention à un niveau de conscience accessible lors de l'approche de l'indice prospectif (par exemple, 5 min avant l'horaire prévu) et de conserver l'indice en mémoire lorsque l'action est différée. Le processus de *binding* (association) quant à lui, fait le lien entre l'indice prospectif et l'action à réaliser.

La MP est essentielle à l'observance thérapeutique, pour la planification et la mémorisation de la prise de médicaments, le rappel et surtout la désactivation de l'intention en mémoire, pour ne pas prendre deux fois de suite le même médicament. La mémoire de travail qui maintient l'intention accessible à notre conscience lorsque l'action est réalisée après un délai (par exemple pendant le temps nécessaire à préparer un verre d'eau pour avaler son médicament) et les fonctions exécutives (planification, surveillance, etc.) sont des facteurs prédictifs d'une faible adhésion aux traitements [39].

### ■ La MP : une récupération d'intention automatique et contrôlée

Une des particularités de la MP est que la récupération d'intention se produit sans requête explicite extérieure. La MP repose sur deux processus de récupération différents : la récupération spontanée automatique et la surveillance attentionnelle de l'environnement. La récupération



spontanée s'appuie sur le système de mémoire associative automatique, lié aux structures médiotemporales telles que l'hippocampe. Lorsque l'indice apparaît, son traitement va automatiquement interagir avec la trace mnésique de l'action qui y est associée et la ramener au niveau de la conscience [38], ce qui donne cette impression que l'intention surgit dans notre esprit, d'où l'expression « *popping into mind* » [40]. La surveillance attentionnelle de l'environnement, quant à elle, est dépendante du cortex préfrontal [41]. Lorsque l'on dirige notre attention vers la surveillance de l'environnement, on consacre moins de ressources attentionnelles à la tâche en cours. Cette baisse d'attention a un coût qui se répercute sur les performances à la tâche en cours [41]. Le modèle dynamique des processus multiples suggère que ces deux types de processus, automatiques et contrôlés, interagissent afin d'optimiser la récupération de l'intention et de limiter son coût [41, 42].

### ■ Les régions cérébrales impliquées dans la MP

Des études de neuroimagerie ont été menées afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement de la MP chez le sujet sain. Ces études révèlent notamment l'activation des aires préfrontales lors de la recherche et de la détection de la cible et temporo-pariétales, dont l'hippocampe, lors de la récupération de l'action associée [43, 44]. Ces mêmes régions sont altérées par la chimiothérapie et corrélées aux déclinés cognitifs observés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [7, 27]. De par cette concordance entre les analyses d'imagerie et l'importance de la MP pour les activités du quotidien et l'observance thérapeutique des patientes, son étude dans le cadre du cancer est donc essentielle.

### ■ La mémoire prospective : une mémoire à ne pas oublier dans le cancer non-cérébral

À notre connaissance, seules six études issues de deux équipes de recherche ont été publiées à ce jour sur la MP dans le cancer du sein [45-50] (tableau 1).

### ■ Les méthodes d'évaluation de la MP

Ces études ont utilisé deux méthodes d'évaluation de la MP (cf. *infra*). La première, le *Memory for Intention Screening Test* (MIST), a été employée par Paquet *et al.* [45-47]. Le MIST, qui allie tests de laboratoire et évaluation en milieu naturel, est composé d'intentions de type EB et TB (exemple : « dans 15 min, dites-moi qu'il est temps de faire une pause » ou « quand je vous donnerai la demande de formulaire d'enregistrement, écrivez le nom de votre médecin dessus ») à récupérer lors d'une tâche concurrente (mots mêlés). Les délais de rétention sont de 2 min et 15 min. Puis, les participants doivent appeler l'expérimentateur 24 h après l'expérimentation. La seconde méthode d'évaluation,

utilisée par l'équipe de Cheng *et al.* [48-50], est composée de deux tâches qui évaluent séparément les intentions de type EB et TB. Pour la première, le participant doit taper sur le bureau chaque fois que deux mots cibles font partie de la catégorie des animaux. Ces mots cibles sont présentés dans une tâche concurrente où il faut nommer les deux mots, sur les 12 présentés, qui ne font pas partie de la même catégorie sémantique que les 10 autres. Concernant l'intention TB, le participant doit taper sur le bureau toutes les cinq minutes, pendant une tâche qui consiste à citer le plus petit et le plus grand des 12 nombres présentés. Une horloge est placée derrière les participants pour les obliger à se retourner pour vérifier l'heure.

### ■ Impact des traitements adjuvants sur la MP

#### La chimiothérapie

Dans la première étude de Paquet *et al.* [45], les résultats obtenus au MIST ont révélé une diminution significative des performances des patientes traitées par chimiothérapie. Cependant, la distinction entre TB et EB n'a pas été réalisée [45]. L'analyse des résultats des patientes au MIST a montré qu'elles étaient moins précises dans leurs réponses et qu'elles avaient fait significativement plus d'omissions que les participantes sans antécédents de cancer. Durant le MIST, les participantes devaient également réaliser un test de reconnaissance des intentions de la tâche de MP. Les scores obtenus à cette tâche de reconnaissance étant similaires entre les deux groupes, les auteurs ont alors suggéré que la diminution de performance des patientes en MP n'était pas due à un problème d'encodage, mais à un déficit au niveau du processus de récupération auto-initiée [46]. Lors de la tâche à réaliser 24 h après le MIST, les patientes ont été moins nombreuses que les sujets témoins à appeler l'expérimentateur. Ce résultat à 24 h pourrait traduire un problème de récupération auto-initiée. Cependant, les expérimentateurs n'ont pas pu vérifier certains facteurs tels que la charge de la tâche en cours, ou l'utilisation d'aides extérieures, et donc émettre des conclusions à propos des causes de ces oublis. Par ailleurs, les participantes étaient toutes traitées par chimiothérapie, mais également par hormonothérapie pour certaines [45-47], ce qui a pu influencer les performances cognitives évaluées. De plus, ces études ont comparé les performances de MP des patientes à celles de témoins sains, ce qui ne permet pas de conclure quant à l'effet spécifique de la chimiothérapie sur les déficits observés.

Cheng *et al.* [48] ont montré que les patientes traitées par chimiothérapie avaient significativement de moins bonnes performances à la tâche de MP de type EB que les participantes sans antécédents de cancer. Cette différence n'était pas observée à la tâche de type TB. Cheng *et al.* [49] ont ensuite évalué l'impact de la chimiothérapie sur les performances de MP en menant une comparaison avant et après chimiothérapie. Avant chimiothérapie, les performances à la tâche de MP étaient similaires entre les patientes et les participantes sans antécédents de

**Tableau 1.** Études sur la MP dans le cancer du sein.

Auteurs, année	Type de cancer (stade)	Temps depuis le diagnostic	Traitement	Groupes de sujets (n)	Âge (SD)	Évaluation de la MP (neuro-imagerie)	Résultat principal
Paquet <i>et al.</i> , 2013	Sein (I et II)	1 an après 1 <sup>er</sup> cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Scores MIST : patientes < sujets sains Fatigue et dépression : patientes > sujets sains Fatigue et scores MIST : corrélés
Bedard <i>et al.</i> , 2016	Sein (I et II)	1 an après 1 <sup>er</sup> cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Score d'omission : patientes > sujets sains Scores MIST : patientes avec HT ≈ sans HT
Paquet <i>et al.</i> , 2018	Sein (I et II)	1 an après 1 <sup>er</sup> cycle de CT	CT CT + RT CT + HT CT + RT + HT	Patientes (80) vs sujets sains (80)	54,1 (9,7)	MIST	Scores MIST et plaintes MP (patientes) : non corrélés Fatigue/dépression et plaintes MP (patientes) : corrélés
Cheng <i>et al.</i> , 2013	Sein	4 semaines après 6 cycles de CT	CT	Patientes (40) vs sujets sains (40)	43,13 (10,61)	TB et EB	Scores tâche EB : patientes < sujets sains
Cheng <i>et al.</i> , 2017	Sein	Avant et après CT	CT	Patientes (34) vs sujets sains (31)	52 (8,48)	TB et EB (IRMF au repos)	Scores tâche EB et TB : patientes après CT < avant CT et sujets sains
Li <i>et al.</i> , 2017	Sein ER-/PR-	Après 6 cycles de CT	CT	ER-/PR- (60) vs ER+/PR+ (60)	49,45 (10,93) 49,91 (10,53)	TB et EB	Scores tâche EB : patientes ER-/PR- < patientes ER+/PR+

MP : mémoire prospective ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; HT : hormonothérapie ; MIST : *memory for intention screening test* ; TB : *time based* ; EB : *event based* ; ER : *estrogen receptor* ; PR : *progesterone receptor*.

cancer. Après chimiothérapie, les performances des patientes étaient significativement diminuées par rapport aux performances évaluées avant chimiothérapie, et par rapport aux témoins. Dans cette étude, la diminution était observée dans les deux types de récupération, EB et TB. Cette étude longitudinale a ainsi révélé l'impact négatif de la chimiothérapie sur la MP grâce à sa comparaison avant *versus* après chimiothérapie, alors que les études réalisées précédemment qui comparaient les performances des patientes à celles de participantes témoins n'ont pas permis de conclure quant à l'impact inhérent à la chimiothérapie sur les déficits observés.

### L'hormonothérapie

Dans l'étude de Bedard *et al.* [46], les auteurs ont réalisé a posteriori une comparaison des performances au MIST des patientes traitées par chimiothérapie, puis avec ou sans hormonothérapie. Les performances ne différaient pas entre les deux groupes de patientes. Toutefois, aucune distinction n'a été faite entre les conditions EB et TB. De plus, connaissant l'impact de la chimiothérapie sur la cognition des patientes, il aurait été intéressant de prendre en compte ses effets lors de l'analyse des résultats. Cette étude ne permet pas d'émettre une conclusion quant à l'effet spécifique de l'hormonothérapie sur les performances de MP dans le cancer du sein.

### Impacts des facteurs génétiques sur la MP

Les facteurs génétiques liés aux hormones semblent également avoir une influence sur la MP de patientes atteintes d'un cancer du sein. Li *et al.* [50] ont évalué la MP de patientes traitées pour un cancer du sein, en fonction de l'expression, positive ou négative, des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone. La MP était évaluée à l'aide des tâches EB et TB utilisées par Cheng *et al.* Les patientes ayant une expression de ces récepteurs avaient de meilleures performances à la tâche EB que les patientes n'exprimant pas ces récepteurs. Concernant la tâche TB, aucune différence n'était observée entre les performances des deux groupes de patientes. L'expression des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone semble donc avoir un impact positif sur la récupération des intentions EB des patientes.

### Impact des facteurs psychologiques associés au vécu du cancer sur la MP

Parmi les autres facteurs associés à un déclin cognitif des patientes, sont cités les facteurs psychopathologiques tels que l'anxiété, la dépression et la fatigue. Dans leurs études, Cheng *et al.* [48-50] ont exclu les patientes souffrant d'anxiété et de dépression et n'ont pas évalué la fatigue des patientes. Au contraire, Paquet *et al.* [45-47] ont évalué les symptômes dépressifs et la fatigue des patientes et les résultats ont révélé que les patientes étaient significativement plus fatiguées et dépressives que les participantes sans antécédents de cancer, mais que seule la fatigue était associée

aux scores du MIST. Les auteurs ont donc suggéré que la fatigue était un médiateur de la différence de performances entre patientes et sujets témoins.

L'ensemble de ces études révèle donc que différents facteurs seraient à l'origine des diminutions de performances en MP des patientes. Cependant, les bases cérébrales de ce déclin de la MP ne sont pas encore connues à ce jour.

### Étude de neuroimagerie : impact de la chimiothérapie sur la MP

À notre connaissance, une seule étude de neuroimagerie, réalisée par Cheng *et al.* [49] s'est intéressée au fonctionnement de la MP dans le cancer du sein. Pour cela, les auteurs ont évalué la connectivité fonctionnelle au repos entre l'hippocampe et les autres régions cérébrales chez des patientes traitées par chimiothérapie. Cette étude a mis en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe avec les régions frontales et pariétales chez ces patientes. En outre, l'augmentation de cette connectivité fonctionnelle était négativement corrélée aux performances de MP. Les auteurs ont alors suggéré que ces changements de connectivité fonctionnelle correspondaient à un processus mal adapté mis en place pour compenser les déficits de la MP des patientes traitées pour un cancer du sein et que ces changements pourraient servir de biomarqueur dans la détection des troubles cognitifs induits par la chimiothérapie.

### Synthèse, limites et perspectives

Les études menées jusqu'à présent dans le cancer non-cérébral de l'adulte mettent en évidence un effet délétère de cette pathologie et de ses traitements sur la cognition, en particulier sur la MP, encore peu étudiée. Les études de Cheng *et al.* [48-50] et de Paquet *et al.* [45] ont montré un déficit de MP chez les patientes traitées pour un cancer du sein. Paquet *et al.* [45] ont également révélé que les facteurs âge et fatigue étaient corrélés aux déficits de MP observés chez ces patientes.

Cependant, les études menées sur le fonctionnement de la MP dans le cancer du sein se confrontent à certaines limites. Cheng *et al.* [48-50] ont utilisé une tâche de MP qui différenciait les types d'intentions (TB et EB), mais les composantes (prospective et rétrospective) n'étaient pas distinguées et la tâche était peu écologique. Paquet *et al.* [45] ont utilisé une tâche d'évaluation de la MP plus écologique, mais n'ont pas différencié les types d'intentions et les composantes. Jusqu'à présent, les processus cognitifs qui interagissent avec la MP (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives) n'ont pas été évalués et mis en lien avec les scores de MP, limitant la compréhension du déficit de MP observé chez les patientes. Enfin, les associations de traitements (chimiothérapie suivie de l'hormonothérapie) et le choix du groupe témoin (sujets sans antécédents de cancer plutôt que patientes non

traitées par chimiothérapie et hormonothérapie) ne permettent pas de révéler de façon distincte l'impact spécifique de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie sur la MP des patientes.

Pour les études à venir, il serait pertinent de distinguer les types d'intentions (EB et TB) et composantes (prospective et rétrospective), et d'utiliser une batterie de tests neuropsychologiques dans le but d'évaluer les processus cognitifs influençant les déficits de MP des patientes. Dans le but d'améliorer l'évaluation de la MP, il serait avantageux d'employer des méthodes d'évaluation plus écologiques avec des délais de rétention plus longs et donc plus représentatifs du quotidien. Une telle méthodologie a été utilisée par Lecouvey *et al.* [10] afin d'évaluer à l'aide de la réalité virtuelle le déclin de la MP lié à l'âge et d'identifier l'impact d'autres fonctions cognitives sur la MP. La réalité virtuelle pourrait donc être utilisée comme technique d'évaluation des performances de MP chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Enfin, pour évaluer l'impact de ces traitements, il conviendrait de comparer les patientes traitées

avec des patientes non traitées. Toutefois, il serait préférable de favoriser les études longitudinales afin de comparer les performances des patientes avant, pendant, et après traitement, et si possible sur le long terme. Outre les caractéristiques individuelles, il semble également essentiel de prendre en compte les facteurs psychopathologiques tels que l'anxiété, la dépression et les plaintes subjectives des patientes afin d'estimer leur influence sur les performances objectives évaluées. Des études restent donc à mener sur les déficits de la MP dans le cancer non-cérébral de l'adulte, afin de prendre en charge les patientes qui se plaignent de ces déficits qui impactent leur quotidien. En effet, ces connaissances pourraient permettre de développer des thérapies cognitives en lien avec la MP ou des applications smartphone ciblées pour pallier ces troubles.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article. ■

## Références

- Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017.
- Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, *et al.* Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 123-38.
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, *et al.* Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 102-13.
- Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, *et al.* A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 1-19.
- Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, *et al.* Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 118: 7-14.
- Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012; 21: 1141-8.
- Joly F, Giffard B, Rigal O, *et al.* Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris international cognition and cancer task force symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 830-41.
- Wefel JS, Vardy J, Ahles T, *et al.* International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703-8.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, *et al.* Les apports de la réalité virtuelle en neuropsychologie : l'exemple de la mémoire prospective. *Rev Neuropsychol* 2012; 4: 267-76.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, *et al.* Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neurosci Psychol* 2017; 7.
- Dubois M, Lapinte N, Villier V, *et al.* Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: role of glucose as adjuvant. *Neuropharmacology* 2014; 79: 234-48.
- Menning S, De Ruiter MB, Veltman DJ, *et al.* Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment – The role of fatigue. *NeuroImage Clin* 2015; 7: 547-54.
- Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, *et al.* Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology* 2013; 22: 1517-27.
- Zwart W, Terra H, Linn SC, *et al.* Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on? *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 597-606.
- Boele FW, Schilder CMT, de Roode M-L, *et al.* Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2015; 22: 17-25.
- Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, *et al.* Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer* 2015; 121: 2627-36.
- Le Rhun E, Delbeuck X, Lefevre-Plesse C, *et al.* A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 569-80.
- Lange M, Rigal O, Clarisse B, *et al.* Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 810-7.
- Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, *et al.* Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol* 2014; 32: 1909-18.
- Lange M, Heutte N, Rigal O, *et al.* Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *Oncologist* 2016; 21: 1337-48.
- Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychol Cogn* 2016; 23: 40-60.
- Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, *et al.* Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer? *Menopause J North Am Menopause Soc* 2013; 20: 905-13.
- Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, *et al.* The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003; 12: 612-9.
- Castel H, Denouel A, Lange M, *et al.* Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: potential predisposition and risk factors. *Front Pharmacol* 2017; 8: 1-19.
- Giffard B, Viard A, Dayan J, *et al.* Autobiographical memory, self, and stress-related psychiatric disorders: which implications in cancer patients? *Neuropsychol Rev* 2013; 23: 157-68.

26. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 2017;35: 506-14.
27. McDonald BC, Saykin AJ. Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: chemotherapy and other considerations. *Brain Imaging Behav* 2013;7:374-87.
28. Andryszak P, Wilkość M, Izdebski P, et al. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol* 2017;21:6-15.
29. Bergouignan L, Lefranc JP, Chupin M, et al. Breast cancer affects both the hippocampus volume and the episodic autobiographical memory retrieval. *PLoS One* 2011;6:1-9.
30. Kesler SR. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury. *Neurobiol Aging* 2014;35: S11-9.
31. de Ruiter MB, Schagen SB. Functional MRI studies in non-CNS cancers. *Brain Imaging Behav* 2013;7:388-408.
32. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol* 2012;30:2500-8.
33. Reuter-Lorenz PA, Cimprich B. Cognitive function and breast cancer: promise and potential insights from functional brain imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:33-43.
34. Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990;16:717-26.
35. Kliegel M, Eschen A, Thöne-Otto AIT. Planning and realization of complex intentions in traumatic brain injury and normal aging. *Brain Cogn* 2004;56:43-54.
36. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les processus cognitifs de la mémoire prospective. *Rev Neuropsychol* 2015;7:199-206.
37. Gonneaud J, Eustache F, Desgranges B. La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer: intérêts et limites des études actuelles. *Rev Neuropsychol* 2009;1: 238-46.
38. McDaniel MA, Glisky EL, Rubin SR, et al. Prospective memory: a neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999;13:103-10.
39. Insel K, Morrow D, Brewer B, et al. Executive function, working memory and medication adherence among older adults. *J Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61:102-7.
40. McDaniel MA, Umanath S, Einstein GO, et al. Dual pathways to prospective remembering. *Front Hum Neurosci* 2015;9:1-12.
41. Scullin MK, McDaniel MA, Shelton JT. The dynamic multiprocess framework: evidence from prospective memory with contextual variability. *Cogn Psychol* 2013;67:55-71.
42. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les grandes théories de la mémoire prospective : vers une vision dynamique des processus cognitifs engagés lors du rappel programmé d'intentions. *Rev Neuropsychol* 2015;7:207-16.
43. Kalpouzos G, Eriksson J, Sjölie D, et al. Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS One* 2010;5:e13304.
44. Gonneaud J, Rauchs G, Groussard M, et al. How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2013;35:3066-82.
45. Paquet L, Collins B, Song X, et al. A pilot study of prospective memory functioning in early breast cancer survivors. *Breast* 2013;22:455-61.
46. Bedard M, Verma S, Collins B, et al. Prospective memory impairment in chemotherapy-exposed early breast cancer survivors: preliminary evidence from a clinical test. *J Psychosoc Oncol* 2016;34:291-304.
47. Paquet L, Verma S, Collins B, et al. Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psychooncology* 2018;27:171-7.
48. Cheng H, Yang Z, Dong B, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer. *Psychooncology* 2013;96:1-4.
49. Cheng H, Li W, Gong L, et al. Altered resting-state hippocampal functional networks associated with chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer survivors. *Sci Rep* 2017;7:45135.
50. Li W, Gan C, Lv Y, et al. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6514.



# Rest-activity Rhythm and actigraphy-derived sleep characteristics of breast cancer patients: does endocrine therapy impacts?

Martin T.<sup>1</sup>, Duivon M.<sup>2</sup>, Bessot N.<sup>3</sup>, Grellard JM.<sup>4,5</sup>, Emile G.<sup>4,5</sup>, Polvent S.<sup>2</sup>, Raoul L.<sup>2</sup>, Viader F.<sup>2</sup>, Eustache F.<sup>2</sup>, Joly F.<sup>4,5,6,7,8</sup>, Giffard B.<sup>2,8</sup>, Perrier J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Le Mans University, Movement - Interactions, Performance, MIP, EA 4334, Faculty of Sciences and Technologies, Avenue Olivier Messiaen, 72000 Le Mans, France.

<sup>2</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France\*

<sup>3</sup> UNICAEN, INSERM, COMETE, GIP CYCERON, Normandie University , Caen, France

<sup>4</sup> Departments of Clinical Research Unit and Medical Oncology, Caen, France

<sup>5</sup> Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>6</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

<sup>7</sup> INSERM, Normandie Univ, UNICAEN, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>8</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076, Caen, France

\* institution where the work was performed

Corresponding author: Joy Perrier

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine

Unité de recherche 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2 rue des Rochambelles F-14032 Caen Cedex CS 14032, France

Phone: +33(0) [2 31 56 83 83](tel:231568383); E-mail: [joy.perrier@unicaen.fr](mailto:joy.perrier@unicaen.fr)

## **Abstract**

Rest-activity rhythm (RAR) disruptions are frequently associated with chemotherapy in breast cancer (BC), but are less known in BC having endocrine therapy.

We aimed to characterize the RAR and sleep parameters from actigraphy in BC patients either treated solely (ET+) or untreated by endocrine therapy (ET-) compared to healthy controls (HC). We also aimed to evaluate the relationship between disrupted RAR and sleep parameters and quality of life (well-being, fatigue, depression, anxiety, sleep complaints). Eighteen ET+, 18 ET- and 16 HC completed self-report questionnaires and worn a wrist actigraph during two weeks at home. Parametric and non-parametric RAR, sleep parameters, and quality of life were compared between groups ( $p < 0.05$ ). Actigraphy-derived parameters were correlated with quality of life's variables ( $p < 0.01$ ).

BC groups presented lower daytime activity than HC according to RAR analysis (mesor and M10 parameters). In ET-, inter-daily stability was lower than in HC and significant relationship were found between sleep and RAR. ET+ had greater sleep complaints than HC, associated with larger time spent in bed and with lower well-being. Compared to ET-, ET+ had lower sleep efficiency, greater wake time and higher activity level at night, as assessed with actigraphy.

Our results suggest an effect of cancer independently of treatment on RAR alterations in BC, highlighting the need to further investigate such difficulties in cancer patients. In contrast, sleep alterations seem present only following endocrine therapy in line with patient's sleep complaints. Sleep complaints may constitute a potential contributor to lower quality of life.

*Key Words:* breast cancer; hormonal therapy, actigraphy, rest-activity rhythm, sleep, Cosinor, NPCRA ; cancer related fatigue.



## **Introduction**

With 382,000 new cancer cases and 157,400 deaths related to cancer reported in France in 2018 <sup>1</sup>, and an increasing global cost since 2004 (+48%, 18,3 billions € in 2017; <sup>2</sup>), cancer represents a major public health issue. Among cancer types, breast cancer (BC) remains the most encountered in woman and, even if mortality rate remains low, a larger number of survivors must face the various side effects related to cancer or its treatments. Among them, sleep difficulties can begin at cancer diagnosis and continue into survivorship for a significant number of cancer survivors <sup>3</sup>. If they are reported in about 20% of the general population <sup>4</sup>, prevalence of sleep disturbances in cancer populations is reported to be 17-70%, with some of the variance attributed to the measurement methods used <sup>5</sup>. BC has been reported with a higher risk of experiencing sleep disturbances <sup>6</sup>. The main reported sleep disturbance relates to insomnia <sup>7</sup>, with a prevalence up to 69 % in this population <sup>8</sup> reporting difficulty falling and staying asleep, and having non-restorative sleep before, during, and long-term following treatment <sup>9,10</sup>. Moreover, sleep efficiency and wake time at night has been proved to be significant predictor of overall mortality in BC <sup>11</sup>.

Beyond insomnia, and probably associated with, sleep disorders in BC relate to circadian rhythms disruptions <sup>11,12</sup>. Indeed, sleep-wake cycle is one of the most prominent circadian rhythms, where sleep and wake states alternation have a homeostatic drive (sleep pressure) and a circadian component (timing of sleep) <sup>13,14</sup>. Progress in research suggests now an evident crosstalk between cancer and circadian clock functioning <sup>15</sup>. In BC, abnormal cortisol profile has been associated with cancer progression <sup>16</sup> and longer survival in patients. The study of the behavioral component thought rest-activity circadian rhythm, or rest-activity rhythm (RAR), disruption in cancer patients has also been largely considered in various cancers as an important parameter to evaluate <sup>17,18</sup>. Indeed, RAR disruption analyses reflect a sensitive measure of circadian rhythms salient to cancer, integrating sleep disturbances (i.e insomnia symptoms) at night and low activity during the day <sup>19,20</sup>. Components of the RAR have been given large consideration nowadays, with parametric and non-parametric analysis, in order to improve patient care monitoring during and after treatment and health protection <sup>12,21</sup>. RAR disruption has widely been investigated in BC <sup>11,12,19,21–24</sup>. Alteration in RAR has been observed in BC women before the initiation of treatments with lower amplitude (difference between the maximum and the minimum activity level, a lower amplitude suggesting a less marked rhythm) and mesor (circadian rhythm-adjusted mean of the daily activity) <sup>25</sup> and delayed RAR <sup>24</sup> (i.e. a delayed rhythm in time). Moreover, chemotherapy-related toxicity causes worsening of RAR such as decreased robustness, amplitude and phase delay after treatment <sup>25,26</sup>, going with decreased sleep quality <sup>26</sup>. Low amplitude and mesor of the RAR may persist several years after the end of chemotherapy in BC survivors <sup>12,21</sup>.

While previous reports suggest altered RAR and altered sleep measured with actigraphy following chemotherapy, less is known about the effects of endocrine therapy (ET), while up to 70% of BC patients are treated with ET for at least 5 years. ET is based on preventing interactions between estrogens and pathways of estrogen-dependent stimulation. It could be done by blocking the effect of estrogens on cancer cells, via the specific-estrogen receptor modulator or by a direct blocking of estrogen production, via aromatase inhibitors 28. To the best of our knowledge, RAR have not been investigated in BC patients receiving ET. One study by Bhawe et al. 29 highlighted a decrease in daytime activity upon the start of ET, which was associated with a higher rate of cancer related fatigue (CRF), but without association with sleep changes. This result raises the question of the impact of ET on RAR, and its association with sleep disturbances, fatigue and the whole impact on patient's quality of life. Indeed, CRF is the most common and debilitating symptom experienced by cancer survivors 30, often associated with depression, stress and anxiety 31–34. BC women having lower amplitude, smaller mesor and smaller robustness of the RAR experienced more CRF 25,35,36.

The first aim of the current study was to characterize the RAR and sleep derived-actigraphy parameters of BC patients treated solely by ET or untreated by ET compared to healthy controls (HC). We raised the hypothesis that BC patients would present more disrupted RAR parameters than HC. ET could exacerbate such deleterious effects. We also aimed to evaluate the relationship between disrupted RAR and actigraphy-derived sleep parameters, and quality of life (well-being, fatigue, depression, anxiety, sleep complaint).

## **Methods**

### **Participants**

Our groups consisted in: i) BC patients treated by ET (ET+; anastrozole, tamoxifen, exemestane and letrozole), ii) BC patients untreated by ET (ET-) and iii) HC without history of cancer. For this purpose, 25 participants were recruited in each group. Four HC refused to participate and five HC were excluded due to excessive depression score (n = 1), non-regular RAR (n = 1), or bad quality of actigraphy (n = 3). Among BC patients, 5 refused to participate in the ET+ group and 6 in the ET- group. Then, two patients of ET+ were excluded due to bad quality actigraphy data and one ET- due to shifting schedule. In total, groups consisted of 18 patients ET+, 18 patients ET- and 16 HC (See Figure 1). BC patients all received surgery and radiotherapy that was finished since at least 6 months. None of them received chemotherapy.

Patient inclusion criteria were: (i) less than 70 years old, (ii) no metastatic BC, (iii) already undergone surgical or radiotherapy treatment, (iv) radiotherapy finished since at least six months ago and no

chemotherapy treatment, (v) menopausal status since at least one year ago at the time of inclusion, (vi) no major psychiatric disorder before or during BC diagnosis, (vii) no neurological disease, (viii) no drug use or alcohol abuse.

Inclusion criteria for HC were the same as for patients, excluding prior or current history of cancer diagnosis. Additional inclusion criteria for HC was a global cognitive functioning score of at least of 26 using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA)<sup>39</sup>. HC were matched in age and education with BC patients. All participants were fluent in French. Patients received diagnostic of their cancer between February 2017 and June 2019. Participants were included in the study between January 2018 and March 2020.

All participants provided written informed consent to take part in the study, which was conducted in line with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB : 2017-A02778-45.

### **General procedure**

All procedures of the current study were part of a larger protocol, described in Duivon et al. <sup>40</sup>. Participants completed a questionnaires battery in order to assess well-being and fatigue, and psychopathological status. Subjective sleep quality and quantity, insomnia symptoms and circadian typology were also assessed with questionnaires.

Participants were given an actigraph they wore continuously on their non-dominant wrist <sup>41,42</sup>, except when participants went to bath or shower. Two weeks of wrist actigraphy were used to reliably characterize and quantify sleep and circadian rhythms parameters <sup>43</sup>. Participants were asked to fulfill a sleep diary during the two weeks of actigraphy recording.

### **Questionnaires battery**

#### *Well-being and fatigue assessments*

General well-being was measured using the Functional Assessment of Cancer Therapy-General Questionnaire (FACT-G) French Version <sup>44,45</sup> that assesses four primary dimensions of well-being (physical, social and familial, emotional, and functional) in BC patients only. Higher subscale and total scores indicate better quality of life. The FACT-G has 27 questions, each of which is answered using a 5-point Likert scale ranging from 0 (Not at all) to 4 (Very much).

Regarding fatigue, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F) was used to assess CRF and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) <sup>46</sup> was used to evaluate diurnal fatigue both in patients and HC. The FACIT-F is a 13-item, 5-point Likert scale. A cut off scores  $\leq 34$  is validated

to distinguish fatigued patients from non-fatigued patients, with indicating clinically relevant CRF 47. Higher scores indicate better functioning and lower fatigue. The MFI is a 20-item self-report instrument designed to measure fatigue including different sub-items (general, physical, mental, reduced motivation and reduced activity) 48. Higher scores indicate larger fatigue.

### *Psycho-pathological assessments*

Depression was assessed with the Beck Depression Inventory Short Form (BDI-SF) which is a validated 13-item self-report instrument developed to measure severity of depressive symptoms 49. Each answer is scored on a scale value of 0 to 3. A higher score is representative of larger depressive symptoms.

Anxiety was measured with the State-Trait Anxiety Inventory which is a widely used to measure state and trait symptoms of anxiety 50 based on a 4-point Likert scale. It consists of 40 questions on a self-report basis and measures two types of anxiety. The first 20 items assess state anxiety (STAI-A), or how the participant feels right now; the second 20 items assess trait anxiety (STAI-B), or how the participant generally feels. Scores range from 20 to 80, with scores for state and trait version were reported separately with higher values indicating higher anxiety symptoms.

### *Perceived sleep and circadian typology assessments*

Perceived severity of insomnia over the previous two weeks was measured using the Insomnia Severity Index ISI 51 which has been validated in cancer survivors 52. Items are rated from 0 (none) to 4 (very severe) and address difficulty falling asleep, maintaining sleep and the frequency of early morning awakenings, as well as the degree of dissatisfaction with current sleep. Scores range from 0 to 28, with scores  $\geq 8$  indicating subthreshold insomnia 52,53.

Subjective sleep quality has been measured using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). The PSQI is a 19-item questionnaire about self-reported sleep characteristics, including subscales about sleep quality, sleep latency, sleep efficiency, and napping behaviour 54. A global sleep quality scores can be calculated from all subscales (range 0–21) with higher scores reflecting poorer sleep quality. A score above 8 is considered to reflect poor sleep in clinical cancer populations by Carpenter and Andrykowski<sup>55</sup>, versus a score of 5 in control population 54.

Circadian typology was assessed using the Horne and Östberg Morningness and Eveningness Questionnaire 56. This is a 19-item self-report questionnaire based on the timing of many physiological and behavioral rhythms preferences. The participants were assigned to morning- or evening-type groups based on their scores. New cut-off in middle aged participants have been proposed as follow:

1) Evening type for score of 52 and less ; 2) no type for scores between 53 and 64, and 3) Morning type for scores of 65 and above 57.

### **Actigraphy measurement**

The actigraphs used were MotionWatch® 8 actigraphy system (CamNtech Ltd, UK). They contain a tri-axial sensor detecting acceleration in a 0.01-8 g range. The actigraphs were set to 30-second epochs to allow sleep parameters analysis (validated using 30-second epochs by the manufacturer), and recorded light intensity to help the analysis of the sleep episodes (see below). Participants were also provided with a sleep diary to complete during the two weeks actigraphy measurement 58. Data from the sleep diary were not used in the analysis, but to analyse actigraph data for better accuracy 59. Participant subjectively indicated their sleep quality and duration, including hours of bedtime, sleep quality, number and duration of nocturnal awakenings and naps.

### **Data Analysis**

#### *Rest-activity rhythm (RAR) analysis*

The characteristics of the RAR were analyzed using two approaches, as recently performed in two studies in cancer population 12,21. First, RAR parameters were extracted from the motionware software using the Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis (NPCRA) function 60. Considered parameters to characterize RAR are presented in Table 1.

The second analysis to characterize RAR was derived from Cosinor method (Nelson et al. 1979). This model is based on a sigmoidal transformation of the Cosinor, as described by Marler et al. 61. This model, already used in cancer survivors 24,26,62 is more adapted to describe RAR data, displaying a square-wave pattern of variation, than the classical Cosinor Approach. This model is based on five parameters (min, amp,  $\varphi$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ) described in Table 1.

#### *Sleep parameters*

Even though actigraphy cannot detect sleep and wake state directly, the estimation of sleep by actigraphy is a convenient and cost-effective method to monitor the rest-activity cycle, and the prevailing objective measure of sleep 63. Actigraphy was found to have excellent sensitivity (99%-97%) in comparison to polysomnography in HC 64 as well as in people suffering from sleep disorders 41. Estimated sleep characteristics were derived from actigraphy (Table 1). Actigraph data were analyzed with Motionware® version 8 software (CamNtech Ltd, UK). As recommended in the literature 65, actigraph data were edited to correspond with the completed sleep diary. When the actigraph data and sleep diary disagreed on the initiation of sleep, the light sensor data was used to determine the

approximate “lights out” time, or when the participant first tried falling asleep. Similarly, the light data and the first large increase in activity onset were used to determine the end of the sleep window when the actigraph data and sleep diary did not correspond.

### **Statistical analysis**

Statistical analyses have been performed using SPSS statistics® 26R 3.1.2 software and R software (www.r-project.org). Normality and homoscedasticity hypotheses were verified using both Levene and Shapiro-Wilk tests respectively. Socio-demographic and questionnaires data, as well as RAR and sleep parameters by actigraphy, were all analyzed using a one-way analysis of variance (ANOVA), with “groups” (ET+, ET- and HC) as the main factor. For non-Gaussian samples, preference was given to the non-parametric Kruskal-Wallis procedure. The threshold significance for was set at  $p \leq 0.05$ .

In order to evaluate the links between actigraphy-derived parameters and questionnaires results related to well-being, fatigue, psycho-pathological assessments and sleep complaints, Pearson correlations were conducted using “cor.test” and the package “corr.plot” to generate maps. Only scores that revealed significant differences between groups were entered in the analyses. Because of the exploratory nature of our analyses, we set the threshold significance for correlation at  $p \leq 0.01$ .

## **Results**

### **Sample demographical and clinical characteristics**

All demographic results for each group are presented in Table 2. The three groups were similar concerning their age and educational level ( $p = 0.537$ ). Cancer patients had similar time since diagnostic ( $p = 0.347$ ) and a similar time since the end of their radiotherapy treatment ( $n = 14$  participants in each ET+ and ET- group;  $p = 0.693$ ). ET+ participants were mainly treated for grade 1 (44%) and 2 (56%) cancer whereas ET- participants were treated for a stage 0 cancer (94%). The majority of ET+ participants had anastrozole therapy (78%).

### **Questionnaires battery results**

All subjective questionnaire results for each group are presented in Table 3. ET+ participants had a lower FACT-G emotional wellbeing score (-4.39;  $p = 0.004$ ) than ET- participants. Other FACT-G scores were not different between groups.

General fatigue calculated from MFI was higher in ET+ (+3.92;  $p = 0.018$ ) than in controls, but ET+ and ET- groups had a similar measured level of CRF (FACIT-F) score ( $p = 0.199$ ), with 42% of BC women experiencing clinical CRF ( $\leq 34$ ).

No differences in depression score (BDI) was found between groups ( $p = 0.384$ ). There was a higher state anxiety in both HC group (+11.54;  $p = 0.018$ ) and ET+ group (+9.78;  $p = 0.043$ ) compared to ET-cancer group.

ISI score was twice higher in ET+ group (+6.35;  $p = 0.010$ ) than in HC, but no differences between both patients groups. In the same way, PSQI score was significantly higher in ET+ group than in HC (+3.71;  $p = 0.017$ ). The majority of the participants had a neutral chronotype or a moderate evening chronotype according to the Horne and Östberg questionnaire, but with a higher proportion of moderate evening chronotype in the HC.

### **RAR analyses**

All results ( $M \pm SD$ ) concerning NPCRA analysis are displayed in Table 4. Among various non-parametric RAR parameters, M10 values was significantly lower in both ET+ (-4582.49 counts;  $p = 0.008$ ) and ET- (-3468.49 counts;  $p = 0.046$ ) group than in control group. IS parameter was lower in ET- group than in control group (-0.078;  $p = 0.037$ ). All results concerning the 5 parameters Cosinor analysis ( $M \pm SD$ ) are displayed in Table 5. The Cosinor analysis is represented in figure 2. ET+ cancer patients presented a lower mesor (-19.22 counts;  $p = 0.017$ ) and amplitude (-33.66 counts;  $p = 0.023$ ) than HC group. Amplitude was also lower in ET- (-29.93;  $p = 0.048$ ) than in HC group.

### **Sleep derived actigraphy parameters**

All results ( $M \pm SD$ ) concerning sleep derived actigraphy analysis are displayed in Table 6. Sleep periods analysis revealed lower SE in ET+ than in ET- (-3.90%;  $p = 0.013$ ). ET+ also spent significantly greater time after sleep onset awake than ET- (+14 min;  $p = 0.026$ ). ET+ group had more activity during the night with higher mobile min (+10.94 min;  $p = 0.005$ ) and % (+1.93%;  $p = 0.012$ ) than ET- group. Moreover, mean activity score per epoch was higher in ET+ (+1.65 counts;  $p = 0.037$ ) than in ET. No other estimated sleep parameters were different between groups.

### **Correlations results**

#### *ET+ patients*

Correlation analyses revealed significant relationships between fatigue and well-being scores in ET+ patients (See Figure 3, A). More specifically, MFI (i.e. greater score indicating greater fatigue) correlated negatively with FACT-G functional sub-scores and FACIT-F (i.e. lower score indicating greater fatigue) correlated positively with FACT-G physical sub-scores. Thus, greater fatigue was associated with lower well-being in ET+ patients. In addition, greater sleep complaints (i.e. larger PSQI

scores) were associated with larger TIB and with lower physical and functional well-being (i.e. lower FACT-G physical and functional sub-scores).

No significant relationship was found between RAR and sleep parameters in ET+ patients.

### *ET- patients*

As for ET+ patients, greater fatigue (i.e. greater MFI scores) was associated with lower physical well-being (i.e. lower FACT-G physical scores) in ET- patients. Greater trait-anxiety (i.e. STAI-B) and depressive symptoms (i.e. BDI) were associated with lower well-being (i.e. FACT-G) and greater fatigue (i.e. FACIT-F).

In contrast to ET+ patients, significant relationships were found between RAR and sleep parameters in ET- patients. More specifically, greater mesor was associated with lower sleep efficiency and larger mobile time and mean activity per epoch. Higher RAR amplitude was associated with lower WASO and mean activity per epoch (See Figure 3, B).

### *Healthy controls*

No significant relationship was highlight in HC, either between RAR and sleep or between actigraphy parameters and questionnaires (See Figure 3, C).

## **Discussion**

The current study aimed to characterize the RAR and sleep derived-actigraphy parameters of BC patients treated solely by ET, patients untreated by ET and HC. Importantly, none of patients have received chemotherapy in the current study. We also investigated the relationship between actigraphy-derived parameters and quality of life.

The main findings were that both ET+ and ET- both presented RAR modifications compared to HC group, with lower amplitude and lower daytime activity, reflected by M10 parameters. Since, both cancer groups did not show differences concerning their RAR characteristics, these RAR alteration may be more cancer related than ET related. However, ET+ presented lower sleep quality than ET- according to actigraphy, and had greater sleep complaints than HC according to subjective sleep questionnaires. The RAR modification in BC may then have a different consequence on sleep characteristics depending on people having ET or not. Significant correlations were found between fatigue and well-being in both BC groups and between RAR and sleep parameters in the ET- group only.

### **RAR characteristics**



The specificity of the current study relates to the use of both non-parametric and parametric approaches to characterize RAR. These two methods have proved useful BC patients in two recent studies 12,21 to detect alterations in the RAR 5 years after the end of chemotherapy. The non-parametric approach highlighted the decrease mean daily activity in both patients groups, with a lower M10 value in both BC groups, reflecting lower activity in both patients treated and untreated by ET. This latter results is in line with a previous study 21 which observed a lower M10 being either related to a lower level of activity level, or to a more fragmented RAR with more sedentary moments. The relative amplitude calculated with the non-parametric approach was not different from HC whatever the group considered.

The parametric analyses used the anti-logistic transformed cosine that is based on a sigmoidal transformation of the Cosinor method 61, which have been used in studies using actigraphy in cancer patients 24–26,66. This method revealed that amplitude of the RAR was decreased in both ET+ and ET- groups, and mesor was decreased in BC patients receiving ET and tended to decrease in untreated patients. It confirms previous studies in BC using a parametric (Cosinor) approach that RAR changes in cancer are mainly observed on amplitude and mesor cancer from the beginning and throughout treatment 20,25, following surgery 67 and up to 5 years after treatment 12. Moreover, it confirms that lower amplitude and mesor values are suitable parameters to describe RAR disruption in BC patients 12,21. The lack of significant difference in relative amplitude measured using non-parametric approach while significant difference highlighted with the parametric one can be due the nature of the non-parametric analysis which can be more adapted to the high frequency changes of RAR data 60. Indeed, as depicted by Galasso et al., 21 “The parametric model-based analysis of RAR hinges on the assumption that the time course of the activity counts is the superposition of two components smooth deterministic component (that is the trend) and a random component (that is the natural time-to-time variability around the trend) [...] . Especially during the daytime, rapid and wide changes in activity counts are rather the norm than the exception”. The dampening of the amplitude RAR can either represent a lower daily level of activity, or a more disrupted sleep period, with more awakening periods and activity level during the night, or both. Considering the RAR analysis, the lower amplitude observed in BC groups compared to HC, would likely be associated with a lower daytime activity than a higher activity during rest period since L5 did not vary. However, the sleep analysis revealed a higher mean activity (mean activity per epoch, mobile time at night) at night in ET+ participants than in ET-. Coupled with the lower M10 value, this might explain why the mesor was more affected in ET+ than in ET- compared to HC.

Our results thus show that BC patients either treated or not by ET have disrupted RAR, suggesting that cancer has deleterious effects on these parameters, independently of treatments effects. A damped

RAR, with less dichotomy between rest and activity period, have been proved to be linked to a lower survival rate and with subjective impairment in quality of life, (with more fatigue, anorexia, pain, dyspnoea and insomnia), in cancer patients 17,68. These results have implications in the adaptation of physical activity programs that should focus to increase daytime activity to improve the RAR component, also related to other aspect of quality of life, such as body composition change and metabolic status.

### **Estimated sleep characteristics and relationship with RAR alterations**

In contrast to RAR results that did not reveal significant difference between BC groups, results from the actigraphy-derived sleep parameters showed sleep disturbances in treated patients compared to untreated patients. RAR changes in BC patients receiving ET may have cause more severe sleep disruptions than in ET- participants, probably because of the side effects of ET such as hot flashes, pain, anxiety that may also interfere with sleep quality 34. Especially, ET+ patients spent higher time awake, with larger mobile time and level (i.e. larger movement) at night. Such results probably contributed to the significant lower sleep efficiency in ET+ patients compared to ET-. Reduced sleep efficiency has been associated with lower survival in people living with and beyond cancer 11. ET seems to be related to more difficulties to maintain a good sleep at night, which confirm the high prevalence of subthreshold insomnia (>50%) in patients receiving ET 34 and results from subjective sleep questionnaires revealing significantly larger sleep complaints in ET+ patients compared to HC.

Sleep and RAR parameters were only correlated in ET- participants, with greater amplitude being associated with low wake time and movement at night. A greater amplitude is associated with better functioning of the biological clock, theoretically, associated with better sleep. Here it seems that the ET+ does not show this association, so if the amplitude is large, sleep does not improve, but if it decreases, the sleep is not affected either. Therefore, RAR changes in ET+ patients may not impact sleep characteristics in the same way that in ET- patients. In ET-, we were surprised to observe that mesor was negatively correlated with sleep efficiency. Previous report showed that higher mesor was related with better circadian rhythms functioning 12,21,25, leading us to hypothesis that higher mesor of the RAR should be associated with better sleep at night. We actually do not have explanation for this result but associations between RAR and sleep parameters should be more considered in further studies.

### **Relationship between actigraphy parameters and both fatigue and sleep complaints**

In the current study, 42 % of the patient sample (with or without ET) experienced CRF according to the FACIT-F 69. Nonetheless, it seems that undergoing ET did not increase CRF feeling since both patients

groups had similar scores. However, compared to HC, ET+ patients had greater fatigue complaints as measured with the MFI, which is not specific of fatigue related to cancer, while ET- patients did not. This result raises the question of the relationship between fatigue and sleep in ET+ patients and their impact on well-being. Indeed, previous reports have proposed that fatigue could be correlated with a higher time spent in bed at night 37, or higher napping time 70 and greater fatigue has been shown to be related to lower quality of life 71. In line with these previous reports, correlations analyses revealed that greater fatigue was associated with lower quality of life in both patients groups. In addition, in ET+ patients only, greater sleep complaints were associated with larger time spent in bed and with lower physical well-being. It is possible that the restless sleep tends to favor more time at rest, trying to recover. Bhave and colleagues showed a decrease in daytime activity upon the start of ET, which was associated with a higher rate of CRF 29 and, highlights, again, the importance of a marked rhythm and enough daytime activity in BC under treatment as a good marker of quality of life.

### **Limitations**

The current sample of this study remained low and further experiment is needed to confirm these results in a population of larger sample size. Moreover, authors are aware that actigraphy is not as reliable in cancer population than in control to study sleep. However, this study mainly focuses on the rest activity cycle as a potent cause of sleep disturbances, and previous studies on the subject have demonstrated validity of actigraphy for this purpose.

### **Conclusions**

To conclude, results from the current study suggest an effect of cancer independently of treatment on RAR alterations in BC, with decreased amplitude and mesor, as well as low activity during the daytime being the most affected parameters to consider. We thus provide additional evidence that a rigorous analysis of RAR is of interest to better characterize the kind of disruption in order to provide efficient counter measures, depending of the population. In contrast, sleep alterations seem present only following ET in line with patient's sleep complaints. RAR changes in ET+ patients may not impact sleep characteristics in the same way that in ET- patients since RAR parameters were not correlated with sleep parameters in ET+ group. Moreover, we confirm significant relationship between quality of life and sleep complaints in BC patients, particularly in those treated by ET. Altogether, these results highlight the importance of a marked RAR and enough daytime activity in BC under treatment as a relevant marker of quality of life.

**Acknowledgments:** Authors would like to thank J. Geffrelot, G. Emile, D. Allouache and C. Segura-Djezzar from the clinical research department of the Centre François Baclesse, the medical oncology department of the Centre François Baclesse for their help in patient recruitment, and the participants for their active contribution to these results. The Northwest Data Center (CTD-CNO) is acknowledged for managing the data.

**Authors contributions:** TM wrote the manuscript, analyzed part of the data and helped in data collection, MD, SP and LR collected the data, NB performed the Cosinor analysis, JMG supported the promotion and the management of the study, CL and FV recruited participants as clinicians, FE, FJ and BG supervised the study and obtained funding and JP participated in data analyses, in funding obtention and in study management. All authors have corrected and approved the current version of the manuscript.

**Fundings:** This work was supported by the ARC foundation – for cancer research (2017-2020), the French sleep society (SFRMS), the Région Normandie (Réseaux d'Intérêts Normands, RIN), the Cancéropôle Nord-Ouest and the Ligue contre le Cancer – Normandie.

**Financial disclosure:** none

**Non-financial disclosure:** none

**Ethics statement:** All participants provided written informed consent to take part in the study, which was conducted in line with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee (CPP Ile de France III), n°ID-RCB : 2017-A02778-45.

**Data availability statement:** Data will be provided upon reasonable request to the corresponding author (JP).

**References**

1. Institut National Du Cancer - Accueil. Accessed February 1, 2021. <https://www.e-cancer.fr/>
2. Analyse économique des coûts du cancer en France. ASTERÈS. Published February 24, 2020. Accessed February 1, 2021. <https://asteres.fr/etude/analyse-economique-des-couts-du-cancer-en-france/>
3. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):895-908.
4. Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep*. 2001;24(5):583-590. doi:10.1093/sleep/24.5.583
5. Davis MP, Goforth HW. Long-term and short-term effects of insomnia in cancer and effective interventions. *Cancer J Sudbury Mass*. 2014;20(5):330-344. doi:10.1097/PPO.0000000000000071
6. Savard J, Villa J, Ivers H, Simard S, Morin CM. Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(31):5233-5239. doi:10.1200/JCO.2008.21.6333
7. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Med Rev*. 2006;10(6):419-429. doi:10.1016/j.smrv.2006.03.005
8. Bernard P, Ivers H, Savard M-H, Savard J. Temporal relationships between sleep and physical activity among breast cancer patients with insomnia. *Health Psychol*. 2016;35(12):1307-1315. doi:10.1037/hea0000408
9. Liu L, Ancoli-Israel S. Sleep Disturbances in Cancer. *Psychiatr Ann*. 2008;38(9):627-634. doi:10.3928/00485713-20080901-01
10. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Sleep Dysfunction in Patients with Cancer. Published online 2010:13.
11. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, et al. Actigraphy-Measured Sleep Disruption as a Predictor of Survival among Women with Advanced Breast Cancer. *Sleep*. 2014;37(5):837-842. doi:10.5665/sleep.3642
12. Roveda E, Bruno E, Galasso L, et al. Rest-activity circadian rhythm in breast cancer survivors at 5 years after the primary diagnosis. *Chronobiol Int*. 2019;36(8):1156-1165. doi:10.1080/07420528.2019.1621330

13. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. Published online 2011.
14. Beersma DG. Models of human sleep regulation. *Sleep Med Rev*. 1998;2(1):31-43.
15. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between Circadian Clock and Cancer: New Frontiers for Cancer Treatment. *Trends Cancer*. 2019;5(8):475-494. doi:10.1016/j.trecan.2019.07.002
16. Zeitzer JM, Nouriani B, Rissling MB, et al. Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):43-50. doi:10.1007/s10549-016-3864-2
17. Mormont M-C, Waterhouse J, Bleuzen P, et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3038-3045.
18. Martin T, Twomey R, Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. The Relationship between Fatigue and Actigraphy-Derived Sleep and Rest-Activity Patterns in Cancer Survivors. *SportRxiv*; 2019. doi:10.31236/osf.io/yswn8
19. Lévi F, Dugué P-A, Innominato P, et al. Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival. *Chronobiol Int*. 2014;31(8):891-900. doi:10.3109/07420528.2014.924523
20. Savard J, Liu L, Natarajan L, et al. Breast Cancer Patients have Progressively Impaired Sleep-Wake Activity Rhythms during Chemotherapy. *Sleep*. 2009;32(9):1155-1160. doi:10.1093/sleep/32.9.1155
21. Galasso L, Montaruli A, Mulè A, et al. Rest-activity rhythm in breast cancer survivors: an update based on non-parametric indices. *Chronobiol Int*. Published online April 24, 2020:1-6. doi:10.1080/07420528.2020.1756839
22. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(4):398-409.
23. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee KA. Methodological Challenges When Using Actigraphy in Research. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):191-199. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.10.008

24. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14(3):201-209.
25. Liu L, Rissling M, Neikrug A, et al. Fatigue and circadian activity rhythms in breast cancer patients before and after chemotherapy: a controlled study. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2013;1(1-2):12-26. doi:10.1080/21641846.2012.741782
26. Ancoli-Israel S, Liu L, Rissling M, et al. Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014;22(9):2535-2545. doi:10.1007/s00520-014-2204-5
27. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*. 2015;121(15):2627-2636. doi:10.1002/cncr.29393
28. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chir Buchar Rom* 1990. 2017;112(4):413-417. doi:10.21614/chirurgia.112.4.413
29. Bhave MA, Speth KA, Kidwell KM, et al. Effect of Aromatase Inhibitor Therapy on Sleep and Activity Patterns in Early-stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):168-174.e2. doi:10.1016/j.clbc.2017.12.012
30. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):846-863. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.026
31. Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, et al. A longitudinal study of depression, pain, and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biol Psychol*. 2007;75(1):37-44. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.11.002
32. Budhrani PH, Lengacher CA, Kip KE, Toftagen C, Jim H. Minority Breast Cancer Survivors: The Association between Race/Ethnicity, Objective Sleep Disturbances, and Physical and Psychological Symptoms. *Nurs Res Pract*. 2014;2014:1-11. doi:10.1155/2014/858403
33. Otte JL, Carpenter JS, Russell KM, Bigatti S, Champion VL. Prevalence, Severity, and Correlates of Sleep-Wake Disturbances in Long-Term Breast Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(3):535-547. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.07.004
34. Desai K, Mao JJ, Su I, et al. Prevalence and risk factors for insomnia among breast cancer patients on aromatase inhibitors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21(1):43-51. doi:10.1007/s00520-012-1490-z

35. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):105-114. doi:10.1007/s00520-009-0636-0
36. Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26(10):1663-1671.
37. Komarzynski S, Huang Q, Lévi FA, et al. The day after: correlates of patient-reported outcomes with actigraphy-assessed sleep in cancer patients at home (inCASA project). *Sleep*. 2019;42(10). doi:10.1093/sleep/zsz146
38. Liu L, Rissling M, Natarajan L, et al. The Longitudinal Relationship between Fatigue and Sleep in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Sleep*. 2012;35(2):237-245. doi:10.5665/sleep.1630
39. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
40. Duivon M, Perrier J, Joly F, et al. Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12885-018-4762-2
41. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):259-267. doi:10.1016/j.smr.2010.10.001
42. van Someren EJ. Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights? *J Sleep Res*. 2007;16(3):269-275. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00592.x
43. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):113-124. doi:10.1053/smr.2001.0182
44. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11(3):570-579. doi:10.1200/JCO.1993.11.3.570
45. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40(15):2243-2252. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.010



46. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-325. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-o
47. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2005;13(4):246-254. doi:10.1007/s00520-004-0734-y
48. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-325.
49. Furlanetto LM, Mendlowicz MV, Romildo Bueno J. The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. *J Affect Disord.* 2005;86(1):87-91. doi:10.1016/j.jad.2004.12.011
50. Spielberger CD, Sydeman SJ. State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. Published online 1994.
51. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307.
52. Savard M-H, Savard J, Simard S, Ivers H. Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psychooncology.* 2005;14(6):429-441. doi:10.1002/pon.860
53. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep.* 2011;34(5):601-608.
54. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
55. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res.* 1998;45(1):5-13. doi:10.1016/s0022-3999(97)00298-5
56. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
57. Taillard J, Philip P, Chastang J-F, Bioulac B. Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a Middle-Aged Population of French Workers. *J Biol Rhythms.* 2004;19:76-86. doi:10.1177/0748730403259849

58. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007;30(11):1445-1459.
59. Landry GJ, Best JR, Liu-Ambrose T. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front Aging Neurosci*. 2015;7. doi:10.3389/fnagi.2015.00166
60. Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*. 1999;16(4):505-518.
61. Marler MR, Gehrman P, Martin JL, Ancoli-Israel S. The sigmoidally transformed cosine curve: a mathematical model for circadian rhythms with symmetric non-sinusoidal shapes. *Stat Med*. 2006;25(22):3893-3904. doi:10.1002/sim.2466
62. Liu L, Marler MR, Parker BA, et al. The relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2005;13(12):1010-1017. doi:10.1007/s00520-005-0824-5
63. Berger AM. Update on the State of the Science: Sleep-Wake Disturbances in Adult Patients With Cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(4):E165-E177. doi:10.1188/09.ONF.E165-E177
64. de Souza L, Benedito-Silva AA, Pires MN, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. *SLEEP-N Y THEN Westchest-*. 2003;26(1):81-85.
65. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res*. 1999;8(3):175-183.
66. Savard M-H, Savard J, Quesnel C, Ivers H. The Influence of Breast Cancer Treatment on the Occurrence of Hot Flashes. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(4):687-697. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.04.010
67. Rumble ME, Rose SL, White KH, et al. Circadian actigraphic rest-activity rhythms following surgery for endometrial cancer: A prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):448-455. doi:10.1016/j.ygyno.2015.04.001
68. Innominato PF, Focan C, Gorlia T, et al. Circadian Rhythm in Rest and Activity: A Biological Correlate of Quality of Life and a Predictor of Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 2009;69(11):4700-4707. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4747

69. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer*. 2005;13(4):246-254. doi:10.1007/s00520-004-0734-y
70. Liu L, Risling M, Natarajan L, et al. The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep*. 2012;35(2):237-245. doi:10.5665/sleep.1630
71. Leysen L, Lahousse A, Nijs J, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors: systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019;27(12):4401-4433. doi:10.1007/s00520-019-04936-5

## Figure Legends

Figure 1: Consort diagram of the study.

Figure 2: Cosinor modelisation of the rest activity cycle on 24h. Black and grey dots represent mean raw data calculated from individual participants for the 3 groups. Black thin line and dashed grey lines represent the Cosinor modelisation for HC, ET- and ET+ groups respectively. HC, healthy control; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy.

Figure 3: Pearson correlations between estimated sleep parameters (SE to MeanActpereepoch), RAR parameter (IS to phase), wellbeing and fatigue questionnaires (FACTG\_PWB to MFI), psychopathological assessments and subjective sleep (STAI\_A to ISI) for ET+, ET- and HC groups. MeanActpereepoch refers to the mean activity per epoch parameters. Blue and red circular diagram represent positive and negative correlations, respectively. The strength of the relation is indicated by the degree of filling of the circle, the more the circle is filled, the higher is the  $r$  value. Only significant correlations are represented, with a  $p$  value  $< 0.01$ . HC, healthy control; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy; Fact-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General Questionnaire; PWB, SWB, EWB, FWB, physical, social, emotional, and functional well-being; FACIT-F, The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MFI, The Multidimensional Fatigue Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; BDI-SF, Beck Depression Inventory Short Form; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index ; ISI, Insomnia Severity Index.

Table 4: Description of RAR and sleep-estimated parameters from recorded actigraphy

<b>Non parametric circadian rhythms analysis (NPCRA)</b>	
<b>IS (Interdaily Stability)</b>	Quantifies the degree of regularity in the Activity-Rest pattern with a range of 0 to 1 where a value of 0 indicates a total lack of rhythm and a value of 1 indicates a perfectly stable rhythm.
<b>IV (Intra-daily Variability)</b>	Quantifies the degree of fragmentation of activity-rest periods. Typical healthy subjects will show a single prolonged activity period and a single prolonged rest period per 24-hour cycle. Certain physiological conditions may lead to multiple short-length periods of activity-rest within any 24-hour period. The variable has a theoretical range of 0 to 2 with higher values indicating higher fragmentation. Typical values for healthy subjects will be below 1.
<b>L5 (Least 5)</b>	The L5 average provides the average activity level for the sequence of the least five active hours. This value provides an indication of how restful (inactive) and regular the sleep periods are
<b>L5 Start Hour</b>	Indicates the onset of the L5 sequence and provides an indication of the phase of the most restful hours
<b>M10 (Most 10)</b>	The M10 average provides the average activity level for the sequence of the highest (most) ten active hours. This value provides an indication of how active and regular the wake periods are.
<b>M10 Start Hour</b>	Indicates the onset of the M10 sequence and provides an indication of the phase of the most active hours
<b>Relative amplitude (RA)</b>	Relative amplitude of the rest-activity rhythm (the difference between the mean activity in the estimated least and most active periods, with theoretical range of 0 to 1, where higher values indicate a rhythm with higher amplitude)
<b>Parametric analysis: sigmoidal transformed Cosinor analysis</b>	
<b>Amplitude (amp)</b>	The parameter amp is the difference between the maximum and the minimum value of the activity function,
<b>Mesor (mes)</b>	An analogous measure of the mesor was calculated from the min value of the Cosinor model (the minimum value of the function) of the classical cosine model (or half the deflection of the curve), obtained from $mes = \min + amp/2$
<b>Phase (<math>\varphi</math>)</b>	The parameter $\varphi$ represents the center of the flat region when the maximum value of the activity function is attained,
<b>Width (<math>\alpha</math>) and stepness (<math>\beta</math>)</b>	The parameter $\alpha$ governs the width of the peaks with respect to the troughs, finally, the parameter $\beta$ governs the steepness of the rise and fall of the activity function. These parameters were not considered in the current study
<b>Sleep analysis</b>	
<b>Time in bed (TIB)</b>	The total elapsed time (h) between the start and the end of the main sleep episode at time (from "light out" and get up times).

<b>Total sleep time (TST)</b>	Actual time (h) spent asleep at night.
<b>Sleep efficiency (SE)</b>	Percentage of actual time spent sleeping in relation to time spent in bed
<b>Sleep onset latency (SOL)</b>	Amount of time (min) taken to fall asleep
<b>Wake after sleep onset (WASO)</b>	Amount of time (min) awake after an extended period of sleep
<b>Mobile time and Mobile time (%)</b>	The total time (min) categorised as mobile in the epoch-by-epoch mobile/immobile categorisation and the mobile time expressed as a percentage of the assumed sleep time.
<b>Mean activity per epoch</b>	The total activity score divided by the number of epochs in the assumed sleep period
<b>Fragmentation index (FI)</b>	Indication of sleep quality, i.e. sleep fragmentation, based on the sum of the 'Mobile time (%)' and the 'Immobile bouts $\leq$ 1min (%)' calculated by the software).

Table 5: Sample demographical and clinical characteristics

Questionnaires	Groups	Means	SD	<i>p</i> value group effect	Groups comparisons	<i>p</i> (Tuckey)
<b>Demographical characteristics</b>						
Age (years)	ET+	63.22	5.01	0.185	ET+/HC	-
	ET-	60.11	5.50		ET-/HC	-
	HC	62.19	4.64		ET+/ET-	-
Education level (years)	ET+	11.24	3.38	0.537	ET+/HC	-
	ET-	12.13	3.32		ET-/HC	-
	HC	12.00	1.83		ET+/ET-	-
Horne & Ostberg (scores)	ET+	59.11	10.23	0.397	ET+/HC	-
	ET-	57.53	7.80		ET-/HC	-
	HC	60.19	5.24		ET+/ET-	-
Days since diagnostic	ET+	321.67	63.32	0.347	ET+/HC	N/A
	ET-	291.82	108.55		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
Days since radiotherapy	ET+	264.50	57.88	0.693	ET+/HC	N/A
	ET-	254.47	81.14		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
<b>Clinical characteristics</b>						
Groups	ET+		ET-		HC	
Severity of breast cancer	n	%	n	%		
Stage 0	2	11	18	100		
Stage I	12	67	0	0	-	-
Stage II	4	22	0	0	-	-
Tumorectomy	15	83	16	89	-	-
Mastectomy	3	17	3	17	-	-
Axillary surgery	16	89	4	22	-	-

HC, healthy controls; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy;

SD, Standard deviations

Table 6: Quality of life and psychopathological characteristics

Questionnaires	Groups	Means	SD	p value group effect	Groups comparisons	p (Tuckey)
<b>Quality of life and fatigue</b>						
Fact-G PWB – Well-being, physical <sup>a</sup>	ET+	20.06	6.90	0.227	ET+/HC	N/A
	ET-	23.94	3.98		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
Fact-G SWB - Well-being, social <sup>a</sup>	ET+	21.78	4.49	0.379	ET+/HC	N/A
	ET-	20.29	5.67		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
Fact-G EWB - Well-being, emotional <sup>a</sup>	ET+	18.83	4.00	0.004 <sup>§</sup>	ET+/HC	N/A
	ET-	19.94	5.09		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
Fact-G FWB - Well-being, functional <sup>a</sup>	ET+	19.06	5.96	0.132	ET+/HC	N/A
	ET-	20.12	5.05		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
FACIT-F - Fatigue related cancer <sup>a</sup>	ET+	33.94	10.18	0.199	ET+/HC	N/A
	ET-	37.59	9.56		ET-/HC	N/A
	HC	N/A	N/A		ET+/ET-	N/A
MFI Diurnal fatigue – General <sup>b</sup>	ET+	11.83	4.83	0.025*	ET+/HC	0.018*
	ET-	10.94	4.05		ET-/HC	0.258
	HC	8.38	2.83		ET+/ET-	0.406
<b>Psychopathological characteristics</b>						
STAI-A scores - State anxiety <sup>b</sup>	ET+	41.11	14.18	0.012*	ET+/HC	0.902
	ET-	33.00	7.71		ET-/HC	0.018*
	HC	42.88	12.75		ET+/ET-	0.043*
STAI-B scores - Trait anxiety <sup>b</sup>	ET+	43.94	11.05	0.300	ET+/HC	-
	ET-	40.12	10.15		ET-/HC	-
	Control	40.88	6.86		ET+/ET-	-
BDI - Depression <sup>b</sup>	ET+	4.50	3.55	0.717	ET+/HC	-
	ET-	4.00	4.50		ET-/HC	-
	HC	3.63	2.63		ET+/ET-	-
<b>Subjective sleep and chronotype</b>						



	ET+	8.17	4.99	0.023*	ET+/HC	0.017*
PSQI – Sleep complaints <sup>b</sup>	ET-	7.41	3.10		ET-/HC	0.289
	HC	5.00	2.68		ET+/ET-	0.348
	ET+	12.28	7.16		ET+/HC	0.010*
ISI – Insomnia severity <sup>b</sup>	ET-	10.35	5.96	0.012*	ET-/HC	0.116
	HC	6.13	4.24		ET+/ET-	0.525
	ET+		ET-		HC	
Chronotype from Horne and Östberg questionnaire						
	n	%	n	%	n	%
Neutral	8	44	10	56	5	31
Moderate evening	1	6	0	0	0	0
Moderate morning	7	39	5	28	10	63
Extreme evening	0	0	0	0	0	0
Extreme morning	2	11	2	11	1	6

HC, healthy controls; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy; SD, Standard deviations; Fact-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General Questionnaire; PWB, SWB, EWB, FWB, physical, social, emotional, and functional well-being; FACIT-F, The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MFI, The Multidimensional Fatigue Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; BDI-SF, Beck Depression Inventory Short Form; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index ; ISI, Insomnia Severity Index; <sup>a</sup>, higher scores represent better functioning; <sup>b</sup>, higher scores represent lower functioning. \* indicate a significant difference (ANOVA), <sup>§</sup> indicate a significant difference (t-test). For Horne et Ostberg : 1 ET- missing score.

Table 7: Non-parametric circadian rhythms analysis (NPCRA)

RAR (NPCRA)	Groups	Means	SD	p value group effect	Groups comparisons	p (Tuckey)
L5start (00:00)	ET+	0:46	0:56	0.793	ET+/HC	-
	ET-	0:56	0:48		ET-/HC	-
	HC	0:56	0:40		ET+/ET-	-
M10start (00:00)	ET+	8:33	0:55	0.641	ET+/HC	-
	ET-	8:40	1:05		ET-/HC	-
	HC	8:52	0:57		ET+/ET-	-
L5 (counts)	ET+	750.39	319.30	0.410	ET+/HC	-
	ET-	628.06	357.75		ET-/HC	-
	HC	813.06	536.61		ET+/ET-	-
M10 (counts)	ET+	13977.94	4323.26	0.006*	ET+/HC	0.006*
	ET-	15091.94	4560.30		ET-/HC	0.046*
	HC	18560.44	3250.17		ET+/ET-	0.697
Relative Amplitude	ET+	0.90	0.03	0.272	ET+/HC	-
	ET-	0.92	0.04		ET-/HC	-
	HC	0.92	0.05		ET+/ET-	-
IS	ET+	0.59	0.08	0.036*	ET+/HC	0.794
	ET-	0.53	0.10		ET-/HC	0.037*
	HC	0.61	0.08		ET+/ET-	0.136
IV	ET+	0.88	0.19	0.278	ET+/HC	-
	ET-	0.86	0.15		ET-/HC	-
	HC	0.79	0.17		ET+/ET-	-

HC, healthy control; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy; SD, Standard deviations; L5, Least 5; M10, Most 10; IS, Interdaily Stability); IV, Intra-daily Variability; \* indicate a significant difference (ANOVA).

Table 8: Cosinor analysis

RAR (Cosinor)	Groups	Means	SD	<i>p</i> value group effect	Groups comparisons	<i>p</i> (Tuckey)
Mesor (Counts)	ET+	62.01	20.52	0.015*	ET+/HC	0.017*
	ET-	65.59	21.21		ET-/HC	0.061
	HC	81.23	16.16		ET+/ET-	0.847
Amplitude (counts)	ET+	82.72	37.95	0.017*	ET+/HC	0.023*
	ET-	86.46	26.91		ET-/HC	0.048*
	HC	116.39	41.54		ET+/ET-	0.947
Phase (00:00)	ET+	13:46	0:43	0.880	ET+/HC	-
	ET-	13:53	1:04		ET-/HC	-
	HC	13:45	0:40		ET+/ET-	-

HC, healthy control; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy;

SD, Standard deviations; \* indicate a significant difference (ANOVA).

Table 9: Results of the sleep estimated parameters

Sleep estimated parameters	Groups	Means	SD	<i>p</i> value group effect	Groups comparisons	<i>p</i> (Tuckey)
SE (%)	ET+	83.76	4.00	0.016*	ET+/HC	0.534
	ET-	87.66	3.69		ET-/HC	0.178
	HC	85.22	4.15		ET+/ET-	0.013*
FI	ET+	31.04	9.01	0.055	ET+/HC	-
	ET-	24.08	7.16		ET-/HC	-
	HC	27.06	9.11		ET+/ET-	-
TIB (00:00)	ET+	8:35	0:49	0.058	ET+/HC	-
	ET-	8:03	0:48		ET-/HC	-
	HC	8:39	0:41		ET+/ET-	-
TST (00:00)	ET+	7:11	0:48	0.483	ET+/HC	-
	ET-	7:04	0:45		ET-/HC	-
	HC	7:23	0:41		ET+/ET-	-
SOL (00:00)	ET+	0:16	0:08	0.087	ET+/HC	-
	ET-	0:11	0:06		ET-/HC	-
	HC	0:11	0:07		ET+/ET-	-
WASO (00:00)	ET+	0:59	0:19	0.021*	ET+/HC	0.925
	ET-	0:44	0:12		ET-/HC	0.076
	HC	0:57	0:16		ET+/ET-	0.026*
Mobile Time (min)	ET+	41.32	10.91	0.007*	ET+/HC	0.488
	ET-	30.38	9.29		ET-/HC	0.113
	HC	37.38	9.61		ET+/ET-	0.005*
Mobile Time (%)	ET+	8.37	2.10	0.017*	ET+/HC	0.377
	ET-	6.43	1.78		ET-/HC	0.279
	HC	7.47	1.95		ET+/ET-	0.012*
Mean Activity per epoch (counts)	ET+	5.65	2.23	0.042*	ET+/HC	0.726
	ET-	3.72	1.07		ET-/HC	0.214
	HC	5.14	1.97		ET+/ET-	0.037*
Mean non-zero Activity per epoch (counts)	ET+	67.52	19.92	0.580	ET+/HC	-
	ET-	62.34	15.86		ET-/HC	-
	HC	68.82	21.96		ET+/ET-	-

HC, healthy control; ET+, breast cancer group with endocrine therapy; ET- breast cancer group without endocrine therapy;  
SD, Standard deviations; SE, Sleep efficiency; FI, Fragmentation index; TIB, Time In Bed; TST, Total Sleep Time; SOL, Sleep  
Onset Latency; WASO, Wake after Sleep Onset; \* indicate a significant difference (ANOVA)

Le sommeil dans les cancers non cérébraux : revue de la littérature, mécanismes potentiels et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

## Le sommeil dans les cancers non cérébraux : revue de la littérature, mécanismes potentiels et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés

*Sleep in non-central nervous system cancers: Review of the literature and perspectives for a better understanding of associated cognitive deficits*

J. Perrier<sup>a,\*</sup>, M. Duivon<sup>a</sup>, G. Rauchs<sup>a</sup>, B. Giffard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Normandie université, UniCaen, PSL université, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, 14000 Caen, France

<sup>b</sup> Plateforme cancer & cognition, ligue contre le cancer, CHU de Caen, Caen, France

Reçu le 24 juillet 2020 ; accepté le 24 décembre 2020

### MOTS CLÉS

Sommeil ;  
Cancer du sein ;  
Actimétrie ;  
Polysomnographie ;  
Fatigue ;  
Cognition

**Résumé** Les patientes atteintes d'un cancer du sein se plaignent fréquemment d'une altération de leur sommeil. Ce dernier joue un rôle crucial dans le fonctionnement cognitif, notamment dans les fonctions exécutives telles que la planification ou la flexibilité, ou encore dans la consolidation des souvenirs en mémoire à long terme. Ces fonctions cognitives sont fréquemment altérées dans le cancer du sein. Cependant, l'influence du sommeil sur les performances cognitives reste peu documentée dans cette pathologie. En outre, les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles du sommeil dans le cancer du sein sont, actuellement, mal compris. L'objectif de cette mise au point est de faire un état de l'art des altérations du sommeil rencontrées dans le cancer du sein, de décrire les potentiels mécanismes impliqués et de mettre en lien ces altérations avec les troubles cognitifs. Les études réalisées jusqu'ici auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein révèlent l'existence d'une plainte de sommeil, avec principalement des symptômes évocateurs d'insomnie. Ces résultats sont en accord

\* Auteur correspondant. Neuropsychologie & imagerie de la mémoire humaine, unité de recherche 1077 Inserm-EPHE-Unicaen, pôle des formations et de recherche en santé (PFRS), CS 14032, 2, rue des Rochambelles, 14032 Caen cedex, France.

Adresse e-mail : [joy.perrier@unicaen.fr](mailto:joy.perrier@unicaen.fr) (J. Perrier).

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.12.002>

1769-4493/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : J. Perrier, M. Duivon, G. Rauchs et al., Le sommeil dans les cancers non cérébraux : revue de la littérature, mécanismes potentiels et perspectives pour mieux comprendre les troubles cognitifs associés, Médecine du sommeil, <https://doi.org/10.1016/j.msom.2020.12.002>

avec les données obtenues en actimétrie après chimiothérapie. Les études en polysomnographie (PSG) suggèrent également des altérations de l'architecture du sommeil, mais ces études sont encore peu nombreuses et souffrent de plusieurs limites. Les altérations du sommeil ont été majoritairement décrites chez des patientes traitées par chimiothérapie. En revanche, elles sont peu étudiées dans le cadre d'autres traitements, tels que l'hormonothérapie, ou même en dehors des traitements. Des études récentes mettent en avant les effets potentiellement carcinogènes des altérations du rythme activité–repos et des apnées, mais la causalité de ces effets doit être confirmée. Enfin, les liens existant entre les altérations du sommeil et la cognition sont encore peu explorés, notamment à l'aide de mesures objectives du sommeil. Une meilleure compréhension des troubles du sommeil dans le cancer du sein permettra d'adapter la prise en charge afin d'améliorer, à terme, la qualité de vie des patientes.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Sleep;  
Breast cancer;  
Actigraphy;  
Polysomnography;  
Fatigue;  
Cognition

**Summary** Breast cancer patients have frequent complaints of sleep disturbances. Sleep plays a major role in cognitive functioning, especially in executive functions, such as planning or flexibility, and also in memory consolidation. These cognitive functions are among the most frequently impaired in breast cancer. However, the influence of sleep on cognitive performance in patients treated for breast cancer has been little investigated. In addition, the physiological mechanisms associated with sleep disturbances in breast cancer patients are not clear for now. The objective of this non-exhaustive review is to describe sleep alterations encountered in breast cancer, their potential mechanisms and to link these alterations with cognitive difficulties of patients. The studies conducted until now revealed the existence of a sleep complaint, with mainly insomnia symptoms, in breast cancer patients. These results are in accordance with those of studies using actigraphy after chemotherapy. Polysomnography (PSG) studies also suggest alterations in sleep architecture, but these studies are scarce and suffer from several limitations. Sleep alterations have mainly been studied in the context of chemotherapy. However, sleep alterations are little studied in case of other treatments, such as hormonal therapy, or even in the absence of treatment. Recent studies have highlighted the potential role of sleep–wake cycle alterations and sleep apnea in breast cancer occurrence and survival; however, this association still needs to be more deeply evaluated. Finally, the links between objective sleep alterations and cognition are still little explored. A better understanding of sleep disorders in breast cancer will allow adapting the treatment in order to improve patients' quality of life.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les cancers non cérébraux sont fréquents et constituent un problème de santé publique majeur, avec 382 000 nouveaux cas par an et 157 400 décès en France en 2018 [1]. Parmi les cancers non cérébraux, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme [2]. Avec l'amélioration des traitements, on assiste à une meilleure survie des patientes, parfois accompagnée d'effets secondaires. Notamment, de nombreuses patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent de difficultés cognitives qui, même si elles restent légères dans la plupart des cas, ont une influence négative sur la qualité de vie et la reprise des activités quotidiennes et/ou professionnelles. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant ces troubles cognitifs permettrait de mieux les prendre en charge et d'améliorer le quotidien des patientes atteintes de cancer du sein. Dans cet objectif, un nouveau champ de recherche

consacré à l'étude des troubles cognitifs dans les cancers non cérébraux a émergé il y a une dizaine d'années, notamment en France [3–5]. Certains traitements anti-cancéreux, tels que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, ainsi que les facteurs psychologiques, sont mis en cause dans la survenue de ces déficits cognitifs [6–8]. Le sommeil pourrait également être impliqué, les patientes atteintes d'un cancer du sein se plaignant fréquemment de troubles du sommeil. Pourtant, les études ayant évalué le sommeil de façon objective restent peu nombreuses et peu spécifiques en termes de populations étudiées, d'outils d'évaluation ou de prise en compte de facteurs confondants, tels que les facteurs cliniques et sociodémographiques [9–11]. Or, considérant l'importance du sommeil dans le fonctionnement cognitif, nous pouvons légitimement supposer que les troubles du sommeil pourraient participer, au moins en partie, à la survenue des troubles cognitifs dans le cancer du sein.



Afin de mieux comprendre les effets potentiellement délétères des altérations du sommeil sur la cognition dans le cancer du sein, il est nécessaire de les décrire et de mieux comprendre comment ils surviennent. Pourtant, à ce jour, les mécanismes associés aux troubles du sommeil dans le cancer du sein sont mal compris.

Les objectifs de cette mise au point sont de faire un état de l'art des altérations du sommeil rencontrées dans le cancer du sein, à l'aide de méthodes tant subjectives qu'objectives, de décrire les potentiels mécanismes impliqués et d'évaluer leur impact sur le fonctionnement cognitif. Pour cela, trois parties seront développées. La première s'intéressera aux plaintes des patientes, notamment évocatrices d'insomnie et aux mécanismes potentiellement impliqués dans ces difficultés. La seconde décrira les altérations du rythme activité–repos et du sommeil dans le cancer du sein et abordera les liens entre ces altérations et la survenue ou le risque de rechute du cancer. Après avoir rappelé les difficultés cognitives rencontrées par les patientes, la dernière partie s'attachera à explorer les liens avec les troubles du sommeil rapportés dans cette pathologie.

## Plainte de sommeil dans le cancer du sein : focus sur l'insomnie

### Évaluation subjective : caractérisation de la plainte des patientes

L'évaluation de difficultés de sommeil dans le cancer du sein se fait majoritairement à l'aide de questionnaires validés tels que l'index de sévérité de l'insomnie (ISI–*Insomnia Severity Index* [12]), l'index de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI–*Pittsburgh Sleep Quality Index* [13]) ou à l'aide d'agendas de sommeil [14–19]. Les études réalisées chez des patientes atteintes de cancer du sein ont montré qu'une plainte de sommeil serait associée à une moins bonne qualité de vie au cours du traitement par chimiothérapie [20], mais également à plus long terme et avant l'initiation des traitements [21]. Ces résultats soulignent l'intérêt de prendre en compte la plainte de sommeil dans la prise en charge globale des patientes.

Parmi les troubles du sommeil rencontrés par les patientes, l'insomnie constitue la plainte la plus fréquente. La prévalence de plainte d'insomnie est plus importante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en comparaison d'autres types de cancer, et est également plus élevée que dans la population générale (entre 20 % et 70 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein vs 30 % dans la population générale [22,23]).

Une étude récente indique que la plainte de sommeil concerne 25 % des patientes avant même le diagnostic, et 46 % (dont 18 % se plaignant d'insomnie) au moment du diagnostic, montrant l'impact négatif de l'annonce de la pathologie sur la qualité subjective du sommeil, et notamment sur des symptômes évocateurs d'insomnie [24]. Il est donc nécessaire de mieux comprendre quels facteurs sont associés à un risque accru de développer des signes évocateurs d'insomnie dans le cancer du sein. Le premier facteur souvent mis en avant concerne les effets délétères potentiels des traitements anticancéreux. En

effet, les traitements par radiothérapie et chimiothérapie seraient associés à une plainte d'insomnie plus importante, mais les résultats restent très hétérogènes [24,25]. Ces plaintes seraient également présentes avant l'initiation des traitements [21]. Les effets liés à la chirurgie et à l'hormonothérapie ne sont pour le moment pas clairement évalués [26]. De nouvelles études sont donc nécessaires afin de mesurer les effets de chaque type de traitement sur la plainte d'insomnie dans le cancer du sein et les autres cancers non cérébraux.

Des études récentes ont permis d'aller plus loin dans la compréhension des facteurs de risque d'une plainte de sommeil dans le cancer du sein. Ces études se sont intéressées aux facteurs sociodémographiques [27], ainsi qu'à la présence d'une plainte de sommeil à plus long terme, après le diagnostic [28,29]. Strollo et al. [28] ont montré que, 9 ans après le diagnostic, parmi les survivants de cancer (dont 31 % de cancer du sein et 20 % de cancer de la prostate), 51 % d'entre eux se plaignaient encore de troubles du sommeil. De plus, la souffrance physique au cours du cancer était plus fortement associée à une plainte de sommeil par rapport à des patients n'ayant que peu ou pas de douleurs. Une autre étude a caractérisé les patients en fonction de la présence ou non d'une plainte de sommeil au cours du traitement par chimiothérapie [41]. Les résultats montrent que les patients qui rapportaient le plus de difficultés de sommeil étaient significativement plus jeunes, avaient plus de comorbidités, étaient plutôt des femmes avec des responsabilités familiales et avaient moins de chance d'être engagés dans une activité professionnelle [27]. Une méta-analyse récente a également montré que la prévalence de l'insomnie dans le cancer du sein dépend de multiples facteurs, tels que les douleurs, les symptômes dépressifs, la fatigue, et le statut ménopausique, notamment en lien avec les bouffées de chaleur [21]. Ces facteurs de risque sont également présents dans la population générale, mais pourraient être exacerbés durant le cancer du sein, à cause des traitements et des phénomènes anxiodépressifs liés au cancer [30,31].

### Mécanismes sous-jacents potentiels de l'insomnie dans le cancer du sein

#### Développement et persistance de l'insomnie dans le cancer du sein : une meilleure compréhension basée sur le modèle 3P

Les travaux de Josée Savard et al. [32,33], basés sur le modèle 3P (modèle à trois facteurs de Spielman) [34], apportent un éclairage sur les facteurs impliqués dans le développement et la persistance de l'insomnie dans le cadre du cancer du sein. Ce modèle 3P fait référence à trois types de facteurs : les facteurs prédisposants, les facteurs précipitants et les facteurs de maintien de l'insomnie. Dans le cadre du cancer, les facteurs prédisposants mis en avant concernent :

- l'âge, mais avec une prévalence plus importante chez les personnes plus jeunes, probablement à cause d'une anxiété plus importante et d'une propension majorée à avoir des symptômes ménopausiques liés à l'initiation des traitements chez ces personnes ;
- le sexe féminin ;

- un hyperéveil.

Concernant les facteurs précipitants dans le cancer du sein, la période stressante, que constitue le cancer, son diagnostic et ses traitements, participerait au développement d'une insomnie aiguë. De même, la fatigue associée au cancer est un facteur de risque de développement d'une insomnie (voir ci-dessous sur la partie concernant la fatigue dans le cancer). Enfin, les facteurs dits de maintien concerneraient, comme dans le cadre de l'insomnie, la mise en place de comportements liés au sommeil inadaptés et la présence de croyances erronées quant au sommeil et à sa régulation. Par exemple, les patientes auraient tendance à rester plus longtemps au lit pour récupérer et limiter leur niveau de fatigue. De même, certaines croyances, telles que la peur d'un mauvais fonctionnement diurne ou celle d'une récurrence en cas de mauvais sommeil, contribueraient à une plus forte anxiété et un hyperéveil plus marqué. L'ensemble de ces phénomènes aggraverait ainsi l'insomnie des patientes et la rendrait chronique. Il convient de noter que la thérapie cognitivo-comportementale, prise en charge de référence de l'insomnie, a montré des résultats positifs dans le cancer du sein, en particulier sur le ressenti des patientes [33,35].

### Le rôle potentiel de la fatigue dans la survenue de l'insomnie dans le cancer du sein

Les patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent très fréquemment de fatigue au cours de la journée, qui pourrait altérer leurs performances cognitives et leur qualité de vie [21]. Cette fatigue est également associée à un pronostic moins favorable en termes de récurrence [36]. La fatigue liée au cancer se définit comme « un sentiment pénible, persistant et subjectif de fatigue ou d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif lié au cancer et/ou au traitement du cancer qui n'est pas proportionnel à une activité récente et interfère avec le fonctionnement habituel. La fatigue est une expérience subjective et l'autoévaluation des patients est la méthode de référence pour l'évaluer » [37,38].

La fatigue liée au cancer semble avoir une étiologie multifactorielle avec l'implication de facteurs biologiques (notamment la présence de certains gènes favorisant l'inflammation), psychologiques (facteurs anxiodépressifs), mais également comportementaux. Parmi ces facteurs comportementaux, les troubles du sommeil, tels que l'insomnie, contribueraient de manière importante à la fatigue des patientes [21,37]. En effet, des corrélations ont été montrées entre la fatigue et la plainte de sommeil mesurée à l'aide du PSQI [39,40]. Pourtant, les effets délétères des modifications du sommeil mesurées par actimétrie sur la fatigue ne semblent pas évidents et cette relation n'a pas été explorée à l'aide de la PSG. Deux études ont rapporté des corrélations positives entre la fatigue et le temps total de sommeil ou le temps passé au lit [41], mais aussi avec le temps de sieste [39], suggérant que la fatigue entraînerait plutôt une adaptation du temps de sommeil sur 24h. En faveur de cette hypothèse, des liens ont été montrés entre une fatigue plus importante et une altération du rythme activité—repos avec une diminution du méso et de l'amplitude [42,43]. Une fatigue accrue a également

été décrite, particulièrement chez les patientes avec des troubles du rythme, avant la chimiothérapie [43]. Une plus grande fatigue suite au cancer et à ses traitements pourraient ainsi induire des altérations du rythme activité—repos et de mauvaises habitudes de sommeil (c'est-à-dire, moins de temps d'activité, plus de temps de siestes), entraînant alors le développement ou la persistance d'une insomnie.

En résumé, les études montrent que les plaintes évocatrices de troubles du sommeil tels que l'insomnie sont particulièrement fréquentes dans le cancer du sein. Le développement et la persistance de l'insomnie pourraient résulter d'une association de facteurs prédisposants et précipitants et devenir chronique via des facteurs dits de maintien. En particulier, la fatigue pourrait jouer un rôle dans la survenue de ces difficultés.

Malgré la fréquence élevée des plaintes de sommeil dans le cancer du sein, celles-ci ne sont pas toujours confirmées par des mesures objectives, en particulier lorsque les mesures des agendas de sommeil et celles issues de l'actimétrie sont comparées [44]. Les études ayant recueilli des mesures objectives de sommeil sont encore peu nombreuses, mais sont essentielles pour mieux comprendre les modifications de l'architecture du sommeil liées au cancer du sein et leur impact sur le fonctionnement diurne des patientes, en particulier la cognition.

### Modifications du rythme activité—repos et de la structure du sommeil dans le cancer du sein : approches objectives et liens avec le risque de cancer

#### Mesures en actimétrie

De nombreuses études ont utilisé l'actimétrie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces études ont notamment révélé que le nombre d'éveils nocturnes semble être le paramètre le plus déterminant de la plainte de sommeil dans le cancer du sein [41], montrant l'intérêt de l'utilisation de l'actimétrie dans cette pathologie. Dans cette partie, nous décrirons les paramètres du rythme activité—repos, puis les variables liées au sommeil (c'est-à-dire, mesurées sur la période nocturne et le temps de siestes) (voir Tableau 1).

#### Évaluation du rythme activité—repos

L'actimétrie est particulièrement pertinente pour mesurer les modifications du rythme activité—repos à travers des indices dits paramétriques (mésor, cosinor, etc.), mais également non paramétriques, tels que les paramètres de variabilité et de stabilité entre les jours d'enregistrements. Ces paramètres peuvent révéler des altérations du rythme activité—repos, et sont plus accessibles et faciles à mettre en place que les mesures de cortisol et de mélatonine, bien que l'ensemble de ces mesures soient complémentaires.

Li et al. [45] ont montré que la première administration de chimiothérapie pour un cancer du sein est associée à une altération du rythme activité—repos avec une diminution de l'amplitude, du méso, de l'acrophase et de la robustesse du rythme par rapport à l'évaluation pré-traitement. Ces modifications semblent s'atténuer au fur et à mesure de

**Tableau 1** Études en actimétrie incluant les mesures du rythme activité-repos et les mesures liées au sommeil dans le cancer du sein.

Auteurs, année	n	Âge moyen [intervalle]	Groupe contrôle	Stades du cancer	Traitements	Évaluations	Mesures liées au rythme activité–repos								
							L5	M10	IS	IV	Amplitude	Mesor	Pic d'activité	Acrophase	Statistique-F
Ancoli-Israël et al., 2006 [49]	85	51 [34–79]	∅	I–III	CT	Pré-CT	∅	7h13	∅	14h40 (heure du pic)	668 en moyenne				
Berger et al., 2007 [50]	130	51 [34–83]	∅	I–III	CT	Pré-CT	∅	97,18 en moyenne	132,23 en moyenne	∅	12,59 en moyenne	0,62 en moyenne			
Liu et al., 2013 [43]	148	51 [31–79]	Sains	I–III	CT	Pré-CT, CL 4	∅	Pré-CT et CT : K < C ; pré-CT > CT	Pré et CT : K < C ; Pré-CT > CT	∅	CT : K < C ; Pré-CT > CT				
Sultan et al., 2017 [46]	25	40 [28–65]	∅	II	CT	Pré-CT, CL1, 3 et 6	∅	Pré-CT = CT	CL1 > CL3 > CL6	CL1 > CL3 > CL6	Pré-CT = CT	∅			
Li et al., 2019 [45]	136	53 [22–74]	∅	I–III	CT	Pré-CT, CL1 et 3	∅	Pré-CT > CL1 < CL3	Pré-CT > CL1 < CL3	∅	Pré-CT > CL3 (plus tôt)	Pré-CT > CL1 < CL3			
Roveda et al., 2019 [47]	15	57 [NR]	Sains	NR	NR	5 ans post-diagnostic	∅	K < C	K < C	∅	K = C	∅			
Galasso et al., 2020 [48]	15	57 [NR]	Sains	NR	NR	5 ans post-diagnostic	K < C	K < C	K > C	K > C	∅	∅	∅	∅	
Auteurs, année	n	Âge moyen [intervalle]	Groupe contrôle	Stades du cancer	Traitements	Évaluations	Mesures liées au rythme activité–repos				Efficacité	Temps total	Latence	Éveils intra-sommeil	
Kuo et al., 2006 [56]	16	45 [29–59]	∅	I–II	CT	CL3	Périodes actives = récupération								
Ancoli-Israël et al., 2006 [49]	85	51 [34–79]	∅	I–III	CT	Pré-CT	∅				6 h en moyenne ; 1,1 h de sieste / jour	∅		2 h par nuit en moyenne	

5

Tableau 1 (Continued)

Auteurs, année	n	Âge moyen [intervalle]	Groupe contrôle	Stades du cancer	Traitements	Évaluations	Mesures liées au rythme activité–repos			
							Efficacité	Temps total	Latence	Éveils intra-sommeil
Payne et al., 2006 [53]	11	47 [NR]	Sains	II	CT	Pré-CT, CL1 et 4	Ø	CT : K < C	Ø	Ø
Berger et al., 2007 [50]	130	51 [34–83]	Ø	I–III	CT	Pré-CT	Ø	6h30 en moyenne	11 min en moyenne	1 h par nuit en moyenne
Beck et al., 2010 [55]	183	51 [28–75]	Ø	I–III	CT	Pré-CT, 3 1 <sup>res</sup> nuits CT	Ø	Pré-CT > Nuit 1 CT < Nuit 3 CT	Ø	Pré-CT > nuit 1 CT < nuit 3 CT
Liu et al., 2012 [39]	97	50 [34–79]	Ø	I–III	CT	Pré-CT, CL1 et 4	Ø	Nocturne : pré-CT < CT ; Sieste : pré-CT < CL4	Ø	Pré-CT = CT
Liu et al., 2012 [54]	53	50 [34–79]	Ø	I–III	CT	Pré-CT, CL1 et 4	Ø	Nocturne : pré-CT = CT ; Sieste : pré-CT < CL4	Ø	Pré-CT = CT
Dhruva et al., 2012 [59]	73	55 [NR]	Ø	NR	RT	Pré-RT, RT, Post-RT	29 % hors normes	58 % hors normes	26 % hors normes	46 % hors normes
Liu et al., 2013 [51]	166	51 [30–80]	Ø	I–III	CT	Pré-CT, CL4	Ø	Nocturne : pré-CT < CT ; Sieste : pré-CT = CT	Ø	Pré-CT = CT
Ancoli-Israël et al., 2014 [52]	68	51 [31–76]	Sains	I–III	CT	Pré-CT, CL4	Ø	Nocturne : K = C ; sieste : pré-CT et CL4 ; K > C ; pré-CT et CL4 > 1 an post-CT	Ø	Ø
Bhave et al., 2018 [58]	23	63 [49–86]	Ø	0–III	CT, RT, HT	Pré-HT, 3 mois post-HT	Pré-HT = HT	Pré-HT = HT	Ø	Pré-HT = HT
Li et al., 2019 [45]	136	53 [22–74]	Ø	I–III	CT	Pré-CT, CL1 et 4	Pré-CT > CL1 < CL3	Pré-CT > CL1 < CL3	Ø	Pré-CT < CL1 > CL3
Komarzynski et al., 2019 [41]	31	61 [35–91]	Ø	NR	CT	La plupart après CT	Facteur explicatif <sup>a</sup>	Ø	Ø	Facteur explicatif <sup>a</sup>

K : cancer ; C : contrôles ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RT : radiothérapie ; CL : cycle de chimiothérapie ; Ø : non mesuré ou absence de groupe contrôle ; NR : non renseigné ; IS : *Interdaily Stability*, stabilité du rythme inter-jour, représente la fragmentation du rythme ; IV : *Intradaily Variability*, stabilité du rythme intra-jour, représente la synchronisation du rythme activité–repos ; L5 : 5 h les moins actives obtenues à partir du profil sur 24 h ; M10 : 10 h les plus actives obtenues à partir du profil sur 24 h ; Mésor : activité moyenne au cours des 24 heures ; Amplitude : différence entre le pic maximal ou minimal d'activité et le mésor avec une amplitude plus faible suggérant un rythme moins marqué ; Acrophase : pic maximal d'activité au cours des 24 heures avec un temps plus tardif suggérant plus de retard de phase ; F-statistique : qualité d'ajustement avec une valeur plus élevée indiquant des rythmes plus robustes.

<sup>a</sup> Facteur explicatif de la variabilité inter-individuelle.

l'administration des cycles du traitement. À l'inverse, Sultan et al. [46] ont montré une aggravation des altérations du rythme activité–repos à travers une diminution du méso et un décalage du pic d'activité au fil des cycles de chimiothérapie. Cependant, l'absence de mesures avant l'initiation de la chimiothérapie ne permet pas de savoir si ces altérations existaient déjà auparavant.

Dans une étude longitudinale, Liu et al. ont mis en évidence des altérations du rythme activité–repos chez des patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport à des participantes contrôles, avant et au cours de la chimiothérapie. Avant chimiothérapie, l'amplitude et la robustesse du rythme des patientes étaient réduits par rapport aux contrôles. Ces mêmes paramètres, ainsi que le méso, étaient également réduits chez les patientes par rapport aux contrôles au cours de la chimiothérapie. Chez les patientes, le traitement par chimiothérapie était également associé à une diminution de l'amplitude, du méso et de la robustesse du rythme activité–repos par rapport à avant l'initiation de la chimiothérapie [43]. De plus, deux études récentes, basées sur la même cohorte, ont montré que les modifications du rythme activité–repos, reflétées par une diminution de l'amplitude, du méso, de la variabilité et de la régularité du rythme, associées à la chimiothérapie, semblent persister jusqu'à 5 ans après le diagnostic de cancer du sein [47,48]. Dans ces deux études, l'activité diurne moyenne et sa variance étaient inférieures chez les patientes par rapport aux sujets sains, suggérant une altération du rythme activité–repos avec une activité sur 24 h moindre chez les patientes, même à distance des traitements. Ces résultats corroborent d'autres travaux indiquant une persistance de plainte de sommeil jusqu'à 9 ans après le diagnostic [28,29].

Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent que la chimiothérapie a un impact négatif sur les paramètres du rythme activité–repos. Ces effets semblent également persister à long terme. De plus, ces altérations semblent présentes avant l'initiation du traitement par chimiothérapie, montrant l'importance de considérer le sommeil et le rythme activité–repos avant même le démarrage des traitements, tels que la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Les effets du cancer et des autres traitements (radiothérapie, etc.) sur ces paramètres restent, cependant, peu évalués.

## Évaluation du sommeil

Les études ayant inféré des mesures de sommeil grâce à l'actimétrie sont plus nombreuses. Deux d'entre elles ont mesuré ces paramètres uniquement avant l'initiation des traitements du cancer du sein par chimiothérapie. Dans l'étude d'Ancoli-Israel et al. [49], les patientes dormaient en moyenne 6 heures par nuit et 1 h au cours de la journée (sieste). Leur efficacité de sommeil était relativement faible (76 % en moyenne). Berger et al. [50] rapportent une durée totale de sommeil de 6h30 en moyenne et une meilleure efficacité de sommeil (86 %). Toutefois, la portée de ces résultats reste limitée dans la mesure où ces deux études ne comportaient pas de groupe contrôle.

Les autres études ont réalisé des protocoles longitudinaux, avant, au cours et/ou après la chimiothérapie [39,51–56]. Parmi ces études, seules deux d'entre elles comportaient un groupe contrôle sans antécédents de cancer [52,53]. Les résultats montrent un temps total de

sommeil plus long, ainsi qu'un allongement de la durée des siestes au cours de la chimiothérapie par rapport à avant l'initiation du traitement [39,51,54] et par rapport aux contrôles [52,53]. À l'inverse, Li et al. ont montré que l'initiation de la chimiothérapie, comparativement aux évaluations pré-traitements et à la fin de la chimiothérapie, était associée à un temps de sommeil moins long ainsi qu'à des éveils plus nombreux et une qualité de sommeil moindre [45]. Beck et al. rapportent également un temps de sommeil plus court lors de la première nuit après l'initiation de la chimiothérapie par rapport à avant et après [55]. Enfin, Kuo et al. n'ont pas mis en évidence de différence entre les évaluations avant et au cours de la chimiothérapie [56]. Les résultats concernant les effets de la chimiothérapie sur les paramètres du sommeil mesurés en actimétrie sont donc très variables et ne permettent pas de conclure de façon définitive. Une revue de littérature publiée en 2015 [57] rapportait cependant que la chimiothérapie pourrait accentuer des difficultés de sommeil déjà présentes avant l'initiation des traitements dans le cancer du sein.

À notre connaissance, seules deux études se sont intéressées aux effets de l'hormonothérapie (anti-aromatase) [58] et de la radiothérapie [59] sur les paramètres de sommeil mesurés en actimétrie dans le cancer du sein. Les résultats ne montrent pas de modification de l'efficacité du sommeil, du temps total de sommeil, ni des éveils nocturnes après l'initiation du traitement par hormonothérapie [58]. Concernant les effets de la radiothérapie, les résultats montrent que près de la moitié des patientes avaient un temps d'éveil et un temps total de sommeil hors des valeurs normées [59].

De façon générale, le sommeil tel qu'il peut être apprécié par actimétrie ne semble pas être altéré avant l'initiation des traitements ni par le traitement par hormonothérapie. En revanche, la chimiothérapie et la radiothérapie semblent avoir un impact sur ces paramètres, mais les résultats sont variables et seules deux études ont évalué ces paramètres suite à l'hormonothérapie [58] et à la radiothérapie [59].

## La polysomnographie : un *gold standard* peu utilisé dans le cancer du sein

Dans l'objectif de mieux comprendre les altérations du sommeil dans le cancer du sein, quelques études ont été réalisées en PSG (voir [Tableau 2](#)).

Dans leur étude pionnière, Silberfab et al. [60] n'ont pas montré de différence entre les patientes atteintes de cancer du sein et les sujets contrôles sans antécédents de cancer sur les principaux paramètres de sommeil que sont l'efficacité, le nombre d'éveils, la durée des stades ou encore la latence d'endormissement. Tag Eldin et al. [61] ont analysé l'architecture du sommeil de patientes traitées ou non pour un cancer du sein et de participantes contrôles sans antécédents de cancer. Comparées aux patientes non traitées et aux contrôles, les patientes traitées par chimiothérapie ou radiothérapie avaient un temps et une efficacité du sommeil plus faibles, ainsi qu'une latence d'endormissement et une durée de stade N2 plus importantes. Enfin, le temps passé en sommeil paradoxal était inférieur chez ces patientes.

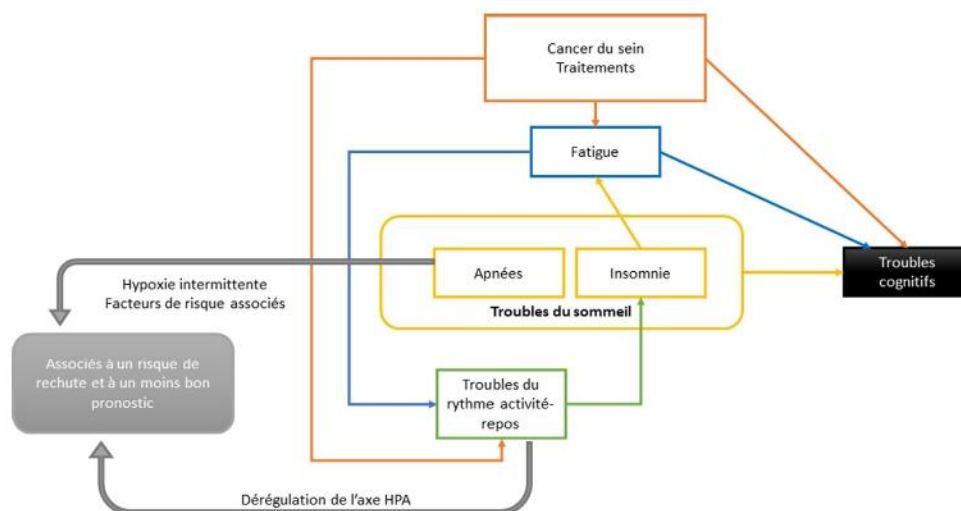
Parker et al. ont comparé l'architecture du sommeil de patients traités pour un cancer non cérébral à un stade avancé (cancers de stade 3 ou 4), dont 32 patientes traitées

**Tableau 2** Études en polysomnographie dans le cancer du sein.

Auteurs, année	n	Âge moyen [intervalle]	Contrôle	% de cancer du sein (stades)	Traitements	Évaluations	Résultats principaux				
							Efficacité	Temps total	Latence	Éveils intra-sommeil	Durées des stades
Silberfarb et al., 1993 [60]	32	60 [33–80]	Sains et insomniaques	47 % de la cohorte (I–III)	CT, RT	7–8 mois après le diagnostic	K = C et insomniaques				
Parker et al., 2008 [62]	114	51 [30–75]	Normes <sup>a</sup>	28 % de la cohorte (III, IV)	CT, RT	1 semaine post-CT	K < normes		K = normes		N2 : K > normes ; REM : K < normes
Roscoe et al., 2011 [11]	26	53 [37–67]	∅	77 % de la cohorte (NR)	CT	Pré-CT, 3 puis 12 semaines post-CT	Pré-CT = post-CT	Pré-CT < 3 semaines		Pré-CT = post-CT	
Aldridge-Gerry et al., 2013 [108]	103	58 [45–75]	∅	100 % (I–IV, métastatique)	CT, RT, HT	2 mois à 10 ans Post-CT	Dépression faible = dépression élevée				
Tag Eldin et al., 2019 [61]	26 (pré), 24 (post-CT) et 24 (post-HT)	44 [30–65]	Sains	100 % (NR)	CT ou RT	Pré-CT, post-CT	K < C	K < C	K > C	K > C	N1 : dépression élevée > faible ; REM : dépression élevée < faible N2 et REM : K > C ; K N2 : pré-CT < post-CT ; BC REM : pré-CT > post-CT

K : cancer ; C : contrôles ; CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; RT : radiothérapie ; CL : cycle de chimiothérapie ; ∅ : non mesuré ou absence de groupe contrôle ; N1 : stade 1 du sommeil ; REM : sommeil paradoxal.

<sup>a</sup> [63].



**Figure 1.** Synthèse des liens potentiels entre des altérations du sommeil et du rythme activité–repos dans le cancer du sein, ainsi que leurs contributions aux troubles cognitifs dans cette pathologie. Le cancer du sein, ainsi que ses traitements, sont responsables en partie de la survenue de troubles cognitifs dans le cancer du sein. De même, les troubles du sommeil pourraient également contribuer aux troubles cognitifs de façon directe ou indirecte. La fatigue, ainsi que le cancer et ses traitements, pourraient également engendrer des altérations du rythme activité–repos et conduire à des symptômes évocateurs d’insomnie. Enfin, les apnées du sommeil et des altérations du rythme activité–repos ont été suggérées comme associées à un risque de rechute et à un moins bon pronostic dans le cancer du sein. Figure adaptée des travaux de Sephton et al. et Savard et al.

pour un cancer du sein (28 % de la cohorte) [62]. Les résultats montrent l’efficacité du sommeil réduite et une quantité des différents stades de sommeil en dehors des normes établies par Williams et al. chez des participants sains [63] chez ces patientes. Roscoe et al. [64] ont révélé qu’après la fin de la chimiothérapie, les patientes dormaient plus qu’avant le début de la chimiothérapie. Ce résultat pourrait s’expliquer par un sommeil de mauvaise qualité au départ en raison du stress associé au diagnostic du cancer et à l’appréhension de la chimiothérapie, ou par une accumulation de fatigue et de manque de sommeil pendant le traitement entraînant une compensation à l’issue du traitement.

Ces études mettent en évidence des changements dans la macrostructure du sommeil des patientes traitées pour un cancer du sein, mais elles présentent plusieurs limites empêchant de comprendre de manière précise l’impact du cancer et des traitements sur le sommeil. L’absence de groupe témoin dans plusieurs de ces études est la principale limite. En effet, la présence d’un groupe témoin sans antécédents de cancer et d’un groupe sans traitement permet de déterminer si les changements dans l’architecture du sommeil sont secondaires au cancer lui-même ou au traitement. De plus, l’inclusion de populations hétérogènes en termes d’âge et de types de cancer pourrait avoir limité la puissance statistique des études et empêché de révéler des modifications de l’architecture du sommeil.

Les études réalisées en PSG dans le cancer du sein restent peu nombreuses, mais suggèrent des altérations de la qualité et de la quantité de sommeil suite aux traitements, confortant les résultats obtenus en actimétrie. De plus amples investigations sont nécessaires afin d’apprécier plus précisément les altérations du sommeil, notamment celles de la microstructure, liées à chaque type de traitement et au cancer, à l’aide d’études longitudinales et comportant un groupe contrôle sans antécédent de cancer.

Enfin, des facteurs, tels que le grade du cancer, le type de traitement, le temps écoulé depuis le diagnostic et le dernier traitement reçu, doivent aussi être pris en compte afin de mieux comprendre leurs troubles et leur évolution. De plus, au-delà de l’architecture du sommeil, l’utilisation de la PSG dans le cadre de protocoles de recherche dans le cancer du sein permettrait de mettre en évidence des troubles du sommeil, tels que les apnées. En effet, ces dernières ont été suggérées comme facteur potentiellement carcinogène, à l’instar des altérations du rythme activité–repos.

### Altérations du rythme activité–repos, troubles du sommeil et risque accru/survie dans le cancer du sein

L’hypothèse selon laquelle les troubles du rythme activité–repos pourraient être carcinogènes (c’est-à-dire, participant à la survenue du cancer) a émergé grâce à des études épidémiologiques mettant en avant un risque accru de développer un cancer du sein chez les personnes travaillant en horaires postés [65–67]. Il a été proposé notamment qu’une exposition nocturne à la lumière aurait pour conséquence une suppression de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale [65–67]. Plus récemment, les travaux de Sephton et al. [68] se sont intéressés aux liens existant entre la progression tumorale, les facteurs anxiodépresseurs, l’activation endocrine et les rythmes circadiens (voir Fig. 1). Les auteurs ont proposé que l’altération des rythmes circadiens et les facteurs anxiodépresseurs pourraient contribuer à la croissance tumorale par le biais d’une dérégulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par l’axe hypothalamo–pituitaire–adrénalien (HPA) [69]. En particulier, le cortisol présenterait un pic anormal au cours de la nuit chez des patientes présentant un cancer à un

stade avancé. Un pic plus élevé au cours de la nuit était, de plus, associé à un moins bon pronostic, notamment à un développement plus rapide de métastases [70]. Il a également été proposé qu'une altération du sommeil pourrait faire partie des facteurs participant à l'oncogénèse mammaire [65]. Cependant, les études expérimentales sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure quant à un lien direct entre une moindre durée de sommeil et le risque accru de développer un cancer du sein (voir [71,72] pour revues). À titre d'exemple, une étude récente a mis en évidence, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, qu'une meilleure qualité de sommeil, ainsi qu'un faible nombre d'éveils plus réduits mesurés par actimétrie, étaient associés à une diminution significative du risque de mortalité dans les 6 années de suivi [73]. Cependant, les mécanismes potentiels restent spéculatifs et nécessitent des études plus poussées.

Au-delà de modifications de l'architecture du sommeil en tant que telle, les troubles du sommeil pourraient constituer un facteur carcinogène. Notamment, de nombreux travaux se sont intéressés aux liens existants entre la présence d'apnées du sommeil et l'incidence ou l'agressivité des cancers [74–81]. Ces études soulignent l'effet délétère de l'hypoxie intermittente liée aux apnées et montrent un risque accru d'incidence de cancer, dont le cancer du sein, en cas d'apnées sévères [74,76,79,80]. Cependant, les auteurs soulignent que la présence de certaines comorbidités doit être prise en compte dans l'évaluation du lien potentiel entre les apnées du sommeil et le risque de cancer, telles que le diabète et le surpoids/l'obésité. Une étude a également mis en évidence qu'une prédisposition génétique (c'est-à-dire, la présence de certains variants génétiques de prédisposition aux apnées) à un risque accru d'apnées du sommeil était associée à un risque plus important de déclarer un cancer du sein [81]. À l'inverse, une étude ne montre pas de lien entre des troubles respiratoires au cours du sommeil et le risque de cancer [75]. Une revue récente souligne que la présence d'une hypoxie intermittente liée à des apnées du sommeil, de même que la présence d'autres facteurs, tels que les altérations des rythmes circadiens, l'insomnie et l'obésité, constituent des facteurs de risque de déclarer un cancer [78]. Bien que plusieurs études se soient intéressées aux liens existant entre l'agressivité et la mortalité des cancers et la sévérité des apnées du sommeil, une relation causale entre ces deux facteurs n'est pas évidente actuellement.

La présence de troubles du sommeil semble être liée à un risque accru et/ou à une agressivité plus élevée de cancer. Cependant, la compréhension des mécanismes sous-jacents doit être approfondie. Le dépistage de troubles du sommeil, tels que les apnées du sommeil et l'insomnie, pourrait être réalisé de manière plus systématique chez les patientes souffrant de cancer du sein dans le cadre de protocoles de recherche ou, en pratique clinique, lorsque celles-ci déclarent des difficultés dans leur fonctionnement diurne. Ceci permettrait, d'une part, de mieux comprendre dans quelle mesure la présence de troubles du sommeil a une influence sur la survenue, l'agressivité ou la récupération dans le cancer du sein et les cancers non cérébraux en général, et, d'autre part, de traiter des pathologies du sommeil ayant un potentiel impact sur la qualité de vie des patientes.

## Altérations cognitives et troubles du sommeil dans le cancer du sein

Les troubles cognitifs constituent une plainte récurrente dans le cancer du sein et sont de ce fait de plus en plus étudiés [3,4,82,83]. La plupart des études qui se sont intéressées aux déterminants de ces dysfonctionnements cognitifs ont évalué les effets des traitements, en particulier de la chimiothérapie. On décrit ainsi un effet appelé *chemo-brain* caractérisé par des troubles cognitifs légers à modérés pouvant concerner le fonctionnement exécutif, les processus attentionnels, la vitesse de traitement et/ou la mémoire épisodique [84–86]. Ces déficits cognitifs sont souvent transitoires, mais peuvent persister jusqu'à 20 ans après la fin des traitements par chimiothérapie, particulièrement pour les performances mnésiques et exécutives [87]. Cependant, les mécanismes expliquant ces effets à long terme restent méconnus. Les effets des traitements par radiothérapie et par hormonothérapie sont moins étudiés que ceux de la chimiothérapie, mais certains travaux suggèrent également un impact délétère de ces traitements sur les performances cognitives [88], et particulièrement sur la mémoire pour l'hormonothérapie [89].

Outre les effets délétères des traitements sur la cognition, quelques études longitudinales ont révélé des troubles cognitifs dans le cancer du sein avant l'initiation des traitements conduisant à l'hypothèse que le cancer en lui-même et l'annonce du diagnostic pourraient être à l'origine de troubles cognitifs [90]. En dehors des effets biologiques du cancer, les facteurs psychoaffectifs, tels que l'anxiété et la dépression, sont mis en cause. En effet, le diagnostic, mais également le fait de vivre avec un cancer au quotidien, peuvent entraîner des troubles anxiodépressifs, altérant le fonctionnement cognitif. En particulier, les patientes atteintes de cancer développent une anxiété dans 19 % des cas et une dépression dans près de 13 % des cas après le diagnostic et avant le début des traitements [91]. Cependant, ces troubles anxiodépressifs ne sont pas corrélés aux troubles cognitifs mesurés de façon objective [92,93], mais plutôt au ressenti des patientes concernant leurs performances [92,94]. D'autres facteurs sont à prendre en compte, tels que la fatigue ou la présence de troubles du sommeil qui peuvent influencer la cognition des patientes [3].

De nombreuses études ont montré des effets bénéfiques du sommeil sur la cognition chez le sujet sain [95–97]. De plus, certains troubles du sommeil, tels que l'insomnie et les apnées du sommeil, sont associés à des altérations cognitives et cérébrales [98,99]. L'insomnie est associée à des difficultés cognitives, notamment en mémoire de travail et en mémoire épisodique [100–102], mais également des troubles des fonctions exécutives [103,104]. Les apnées du sommeil ont des effets délétères sur les performances cognitives en particulier sur la vigilance et les capacités attentionnelles, mais également sur la mémoire et les fonctions exécutives qui résulteraient, en partie, des effets de l'hypoxie intermittente [98,105].

Ces résultats posent la question de l'impact des troubles du sommeil sur la cognition dans le cancer du sein. À ce jour, ce lien a été évalué dans quelques études à l'aide de mesures subjectives du sommeil [9,19,106,107] et, à notre connaissance, aucune étude utilisant des mesures



objectives du sommeil n'a été publiée. Les résultats suggèrent un lien entre la présence d'une plainte de sommeil et les troubles cognitifs. Cette association pourrait être accentuée par la présence de facteurs anxiodépressifs [19,106,107] et démographiques, tels que l'âge et le niveau d'études [9,106]. Cependant, ces études ont plusieurs limites, telles que l'utilisation de questionnaires de sommeil non validés ou l'absence de mesures objectives du sommeil. De nouvelles études évaluant les performances cognitives de manière fine et mesurant le sommeil par PSG sont nécessaires pour mieux comprendre l'influence du sommeil sur la cognition dans le cancer du sein, et donc améliorer la prise en charge de ce type de pathologie. En effet, la persistance de troubles du sommeil et de troubles cognitifs à distance des traitements est susceptible d'impacter de façon négative la qualité de vie des patientes, avec des difficultés lors du retour au travail, une moindre observance thérapeutique, mais également un stress accru.

## Conclusions et perspectives

Les plaintes de sommeil sont fréquentes dans le cancer du sein, et pourraient évoquer la présence d'une insomnie ou d'apnées du sommeil chez les patientes. De même, des études ont mis en évidence des altérations du rythme activité–repos y compris chez des patientes en rémission [109,110]. Ces difficultés de sommeil semblent particulièrement associées au traitement par chimiothérapie. En revanche, les effets liés au cancer lui-même et à l'hormonothérapie sont peu décrits et nécessitent de nouvelles études. La plupart des travaux ont utilisé des questionnaires afin d'évaluer la qualité subjective du sommeil, et l'actimétrie pour évaluer la qualité objective de sommeil. Mais, le *gold standard* que constitue la PSG reste peu utilisé. Bien que les résultats issus de l'actimétrie suggèrent des altérations de la structure du sommeil, une approche approfondie en PSG dans le cadre de la recherche permettrait de mieux décrire les atteintes du sommeil et leurs mécanismes sous-jacents. En effet, bien que certains modèles aient été proposés pour expliquer la survenue et la persistance de l'insomnie dans le cancer du sein, l'impact du cancer et ses certains traitements (c'est-à-dire, hormonothérapie, radiothérapie) reste peu évalué. En outre, l'utilisation de la PSG permettrait d'évaluer le lien entre les modifications de l'architecture du sommeil et les performances cognitives des patientes. Le lien entre les déficits cognitifs et les troubles du sommeil dans le cancer du sein reste peu évalué, mais les études suggèrent que la présence de troubles cognitifs est associée à des plaintes de troubles du sommeil. Considérant l'implication du sommeil dans les processus cognitifs et les difficultés de sommeil dont se plaignent les patientes, le lien entre des perturbations objectives du sommeil et les performances cognitives nécessite d'être évalué de façon précise. D'un point de vue clinique, en revanche, l'utilisation de la PSG ou de la polygraphie ventilatoire n'aurait de sens que dans le cadre de plaintes marquées de la part des patientes avec des répercussions diurnes pouvant évoquer la présence d'apnées du sommeil afin d'envisager un traitement adapté. Enfin, les études précédentes ont évoqué et partiellement testé les liens entre les altérations du rythme activité–repos, les troubles du sommeil,

tels que les apnées et la survenue/survie du cancer du sein ; cependant, les mécanismes associés restent spéculatifs. Une meilleure compréhension des altérations du sommeil dans le cancer du sein, de leurs conséquences diurnes et des mécanismes associés permettrait d'améliorer la prise en charge des patientes et donc, à terme, leur qualité de vie.

## Remerciements

Ce travail est soutenu par la Société française de recherche et médecine du sommeil dans le cadre du financement obtenu par Joy Perrier concernant le projet PROSOM-k (2019–2020).

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Synthèse – Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Ref: SYNINCNAT2019 [Internet]. [cité 10 juill 2020; disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>].
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 1990 2018;103:356–87.
- [3] Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruiter MB, Small BJ, Dubois M, et al. Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris International cognition and cancer task force symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:830–41.
- [4] Duivon M, Perrier J, Desgranges B, Giffard B. Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : la mémoire prospective, une mémoire oubliée. *Rev Neuropsychol* 2018;10:222–31.
- [5] Lange M, Castel H, Le Fel J, Tron L, Maillet D, Bernaudin M, et al. How to assess and manage cognitive impairment induced by treatments of non-central nervous system cancer. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:602–14.
- [6] Giffard B, Viard A, Dayan J, Morel N, Joly F, Eustache F. Autobiographical memory, self, and stress-related psychiatric disorders: which implications in cancer patients? *Neuropsychol Rev* 2013;23:157–68.
- [7] Gold M, Dunn LB, Phoenix B, Paul SM, Hamolsky D, Levine JD, et al. Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. *Eur J Oncol Nurs* 2016;20:97–105.
- [8] Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:267–75.
- [9] Caplette-Gingras A, Savard J, Savard M-H, Ivers H. Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients? *Behav Sleep Med* 2013;11:239–57.
- [10] Reinsel RA, Starr TD, O'Sullivan B, Passik SD, Kavey NB. Polysomnographic study of sleep in survivors of breast cancer. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1361–70.
- [11] Roscoe JA, Perlis ML, Pigeon WR, O'Neill KH, Heckler CE, Matteson-Rusby SE, et al. Few changes observed in

- polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *J Psychosom Res* 2011;71:423–8.
- [12] Morin CM. *Insomnia Severity Index*; 1993.
- [13] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [14] Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895–908.
- [15] Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in cancer: a review. *Sleep Med Res* 2015;6:45–9.
- [16] Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer* 2018;26:405–14.
- [17] Otte JL, Carpenter JS, Manchanda S, Rand KL, Skaar TC, Weaver M, et al. Systematic review of sleep disorders in cancer patients: can the prevalence of sleep disorders be ascertained? *Cancer Med* 2015;4:183–200.
- [18] Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Gennatas C, Galanos A, Vlahos L. How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? *Palliat Med* 2009;23:46–53.
- [19] Carroll JE, Small BJ, Tometch DB, Zhai W, Zhou X, Luta G, et al. Sleep disturbance and neurocognitive outcomes in older patients with breast cancer: interaction with genotype. *Cancer* 2019;25:4516–24.
- [20] Ratcliff CG, Lam CY, Arun B, Valero V, Cohen L. Ecological momentary assessment of sleep, symptoms, and mood during chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2014;23:1220–8.
- [21] Leysen L, Lahousse A, Nijs J, Adriaenssens N, Mairesse O, Ivakhnov S, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancer survivors: systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer* 2019;27:4401–33.
- [22] Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007;3:57–10.
- [23] Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Med Rev* 2006;10:419–29.
- [24] Fleming L, Randell K, Stewart E, Espie CA, Morrison DS, Lawless C, et al. Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. *Sleep* 2019;42.
- [25] Costa AR, Fontes F, Pereira S, Gonçalves M, Azevedo A, Lunet N. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances – A systematic review. *Breast* 2014;23:697–709.
- [26] Colombo R, Doherty DJ, Wilson CM, Krzys K, Lange S, Maynes H. Implementation and preliminary analysis of FACT-G quality of life questionnaire within an oncology survivorship clinic. *Cureus* 2018;10:e2272.
- [27] Tejada M, Viele C, Kober KM, Cooper BA, Paul SM, Dunn LB, et al. Identification of subgroups of chemotherapy patients with distinct sleep disturbance profiles and associated co-occurring symptoms. *Sleep* 2019;42.
- [28] Strollo SE, Fallon EA, Gapstur SM, Smith TG. Cancer-related problems, sleep quality, and sleep disturbance among long-term cancer survivors at 9-year post-diagnosis. *Sleep Med* 2020;65:177–85.
- [29] Fontes F, Pereira S, Costa AR, Gonçalves M, Lunet N. The impact of breast cancer treatments on sleep quality 1 year after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 2017;25:3529–36.
- [30] Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. *Cancer* 2015;121:1703–11.
- [31] Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five-year observational cohort study. *BMJ* 2005;330:702.
- [32] Savard M-H, Savard J. Cognitive-behavioural therapy for insomnia in cancer patients: an update of efficacy evidence and areas for future research. *Curr Sleep Med Rep* 2017;3:66–75.
- [33] Garland SN, Johnson JA, Savard J, Gehrman P, Perlis M, Carlson L, et al. Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioural therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1113–24.
- [34] Hauri PJ. *Case studies in insomnia*. Springer Science & Business Media; 1991.
- [35] Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25:791–800.
- [36] Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:209–19.
- [37] Bower JE. Cancer-related fatigue: mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:597–609.
- [38] Mortimer JE, Barsevick AM, Bennett CL, Berger AM, Cleeland C, DeVader SR, et al. Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee. *J Natl Compr Cancer Netw* 2010;8:1331–9.
- [39] Liu L, Rissling M, Natarajan L, Fiorentino L, Mills PJ, Dimsdale JE, et al. The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep* 2012;35:237–45.
- [40] Fox RS, Ancoli-Israel S, Roesch SC, Merz EL, Mills SD, Wells KJ, et al. Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020;28:845–55.
- [41] Komarzynski S, Huang Q, Lévi FA, Palesh OG, Ulusakarya A, Bouchahda M, et al. The day after: correlates of patient-reported outcomes with actigraphy-assessed sleep in cancer patients at home (inCASA project). *Sleep* 2019;42, zsz146.
- [42] Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and night-time restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:1663–71.
- [43] Liu L, Rissling M, Neikrug A, Fiorentino L, Natarajan L, Faierman M, et al. Fatigue and circadian activity rhythms in breast cancer patients before and after chemotherapy: a controlled study. *Fatigue Biomed Health Behav* 2013;1:12–26.
- [44] Moore CM, Schmiede SJ, Matthews EE. Actigraphy and sleep diary measurements in breast cancer survivors: discrepancy in selected sleep parameters. *Behav Sleep Med* 2015;13:472–90.
- [45] Li W, Kwok CC-H, Chan DC-W, Ho AW-Y, Ho C-S, Zhang J, et al. Disruption of sleep, sleep-wake activity rhythm, and nocturnal melatonin production in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: prospective cohort study. *Sleep Med* 2019;55:14–21.
- [46] Sultan A, Choudhary V, Parganiha A. Worsening of rest-activity circadian rhythm and quality of life in female breast cancer patients along progression of chemotherapy cycles. *Chronobiol Int* 2017;34:609–23.
- [47] Roveda E, Bruno E, Galasso L, Mulè A, Castelli L, Villarini A, et al. Rest-activity circadian rhythm in breast cancer survivors at 5 years after the primary diagnosis. *Chronobiol Int* 2019;36:1156–65.
- [48] Galasso L, Montaruli A, Mulè A, Castelli L, Bruno E, Pasanisi P, et al. Rest-activity rhythm in breast cancer survivors: an update based on non-parametric indices. *Chronobiol Int* 2020;37, 995146-020.
- [49] Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, Parker BA, Jones V, Sadler R, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior

- to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006;14:201–9.
- [50] Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:398–409.
- [51] Liu L, Fiorentino L, Rissling M, Natarajan L, Parker BA, Dimsdale JE, et al. Decreased health-related quality of life in women with breast cancer is associated with poor sleep. *Behav Sleep Med* 2013;11:189–206.
- [52] Ancoli-Israel S, Liu L, Rissling M, Natarajan L, Neikrug AB, Palmer BW, et al. Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer* 2014;22:2535–45.
- [53] Payne J, Piper B, Rabinowitz I, Zimmerman B. Biomarkers, fatigue, sleep, and depressive symptoms in women with breast cancer: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:775–83.
- [54] Liu L, Mills PJ, Rissling M, Fiorentino L, Natarajan L, Dimsdale JE, et al. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain Behav Immun* 2012;26:706–13.
- [55] Beck SL, Berger AM, Barsevick AM, Wong B, Stewart KA, Dudley WN. Sleep quality after initial chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:679–89.
- [56] Kuo H-H, Chiu M-J, Liao W-C, Hwang S-L. Quality of sleep and related factors during chemotherapy in patients with stage I/II breast cancer. *J Formos Med Assoc* 2006;105:64–9.
- [57] Madsen MT, Huang C, Gögenur I. Actigraphy for measurements of sleep in relation to oncological treatment of patients with cancer: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2015;20:73–83.
- [58] Bhave MA, Speth KA, Kidwell KM, Lyden A, Alsamarraie C, Murphy SL, et al. Effect of aromatase inhibitor therapy on sleep and activity patterns in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18:168e2–74e2.
- [59] Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, Aouizerat BE, et al. A longitudinal study of measures of objective and subjective sleep disturbance in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:215–28.
- [60] Silberfarb PM, Hauri PJ, Oxman TE, Schnurr P. Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:997–1004.
- [61] Tag Eldin E-S, Younis SG, Aziz LMAE, Eldin AT, Erfan ST. Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *J BUON* 2019;24:529–34.
- [62] Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, et al. Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol* 2008;26:2464–72.
- [63] Williams RL, Karacan I, Hirsch CJ. *Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications*. John Wiley & Sons; 1974.
- [64] Roscoe JA, Perlis ML, Pigeon WR, O'Neill KH, Heckler CE, Matteson-Rusby SE, et al. Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *J Psychosom Res* 2011;71:423–8.
- [65] Samuelsson LB, Bobjerg DH, Roecklein KA, Hall MH. Sleep and circadian disruption and incident breast cancer risk: an evidence-based and theoretical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:35–48.
- [66] Cherrie JW. Shedding light on the association between night work and breast cancer. *Ann Work Expo Health* 2019;63:608–11.
- [67] Stehle JH, von Gall C, Korf H-W. Melatonin: a clock-output, a clock-input. *J Neuroendocrinol* 2003;15:383–9.
- [68] Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003;17:321–8.
- [69] Eismann EA, Lush E, Sephton SE. Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:963–76.
- [70] Zeitzer JM, Nouriani B, Rissling MB, Sledge GW, Kaplan KA, Aasly L, et al. Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158:43–50.
- [71] Qin Y, Zhou Y, Zhang X, Wei X, He J. Sleep duration and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2014;134:1166–73.
- [72] Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer* 2018;18:1149.
- [73] Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, Koopman C, Neri E, Giese-Davis J, et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep* 2014;37:837–42.
- [74] Brenner R, Kivity S, Peker M, Reinhorn D, Keinan-Boker L, Silverman B, et al. Increased risk for cancer in young patients with severe obstructive sleep apnea. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2019;97:15–23.
- [75] Campos-Rodriguez F, Cruz-Medina A, Selma MJ, Rodriguez-de-la-Borbolla-Artacho M, Sanchez-Vega A, Ripoll-Orts F, et al. Association between sleep-disordered breathing and breast cancer aggressiveness. *PLoS One* 2018;13:e0207591.
- [76] Chang W-P, Liu M-E, Chang W-C, Yang AC, Ku Y-C, Pai J-T, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 2014;15:1016–20.
- [77] Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample. *Sleep* 2016;39:1493–500.
- [78] Brzecka A, Sarul K, Dyla T, Avila-Rodriguez M, Cabezas-Perez R, Chubarev VN, et al. The association of sleep disorders, obesity and sleep-related hypoxia with cancer. *Curr Genomics* 2020;21:444–53.
- [79] Choi JH, Lee JY, Han KD, Lim YC, Cho JH. Association between obstructive sleep apnoea and breast cancer: the Korean National Health Insurance Service Data 2007–2014. *Sci Rep* 2019;9:19044.
- [80] Sillah A, Watson NF, Schwartz SM, Gozal D, Phipps AI. Sleep apnea and subsequent cancer incidence. *Cancer Causes Control* 2018;29:987–94.
- [81] Gao X-L, Jia Z-M, Zhao F-F, An D-D, Wang B, Cheng E-J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and causal relationship with female breast cancer: a Mendelian randomisation study. *Aging* 2020;12:4082–92.
- [82] Joly F, Rigal O, Noal S, Giffard B. Cognitive dysfunction and cancer: which consequences in terms of disease management? *Psychooncology* 2011;20:1251–8.
- [83] Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Ahles TA, Mohile SG, Mustian KM, et al. Longitudinal trajectory and characterisation of cancer-related cognitive impairment in a nationwide cohort study. *J Clin Oncol* 2018 [JCO2018786624].
- [84] Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, Proto C, Signorelli D, Imbimbo M, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:7–14.
- [85] Schagen SB, Wefel JS. Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *Eur J Cancer Suppl* 2013;11(2): 225–32.
- [86] Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, et al. A meta-analysis of cognitive impairment and

- decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 2015;5:1–19.
- [87] Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1080–6.
- [88] Phillips KM, Jim HS, Small BJ, Laronga C, Andrykowski MA, Jacobsen PB. Cognitive functioning after cancer treatment: a 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and non-cancer controls. *Cancer* 2012;118:1925–32.
- [89] Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:299–310.
- [90] Lange M, Giffard B, Noal S, Rigal O, Kurtz JE, Heutte N, et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:2181–9.
- [91] Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* 2012;141:343–51.
- [92] Vardy JL, Stouten-Kemperman MM, Pond G, Booth CM, Rourke SB, Dhillon HM, et al. A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging Behav*, 2017;13:15–26.
- [93] Schilder CMT, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LVAM, Gundy CM, et al. Self-reported cognitive functioning in post-menopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology* 2012;21:479–87.
- [94] Janelsins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicentre, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 2017;35:506–14.
- [95] Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013;93:681–766.
- [96] Rauchs G, Harand C, Bertran F, Desgranges B, Eustache F. Sleep and episodic memory: a review of the literature in young healthy subjects and potential links between sleep changes and memory impairment observed during aging and Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:873–81.
- [97] Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 2005;14:123–40.
- [98] Daurat A, Sarhane M, Tiberge M. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition: a review. *Neurophysiol Clin* 2016;46:201–15.
- [99] Léger D, Ogrizek P. Review on sleep and awakening disorders. *Rev Med Interne* 2012;33:525–31.
- [100] Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2012;16:83–94.
- [101] Backhaus J, Junghanns K, Born J, Hohaus K, Faasch F, Hohagen F. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 2006;60:1324–30.
- [102] Chen G-H, Xia L, Wang F, Li X-W, Jiao C-A. Patients with chronic insomnia have selective impairments in memory that are modulated by cortisol. *Psychophysiology* 2016;53:1567–76.
- [103] Ballesio A, Aquino MRJV, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive functions in insomnia disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Front Psychol* 2019;10:101.
- [104] Perrier J, Chavoix C, Bocca ML. Functioning of the three attentional networks and vigilance in primary insomnia. *Sleep Med* 2015;16:1569–75.
- [105] Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2018;38:39–49.
- [106] Loh KP, Pandya C, Zittel J, Kadambi S, Flannery M, Reizine N, et al. Associations of sleep disturbance with physical function and cognition in older adults with cancer. *Support Care Cancer* 2017;25:3161–9.
- [107] Xu S, Thompson W, Ancoli-Israel S, Liu L, Palmer B, Natarajan L. Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psychooncology* 2018;27:802–9.
- [108] Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, Palesh OG, Jo B, Nouriani B, Neri E, et al. Psychosocial correlates of sleep quality and architecture in women with metastatic breast cancer. *Sleep Med* 2013;14:1178–86.
- [109] Savard M-H, Savard J, Caplette-Gingras A, Ivers H, Bastien C. Relationship between objectively recorded hot flashes and sleep disturbances among breast cancer patients: investigating hot flash characteristics other than frequency. *Menopause N Y N* 2013;20:997–1005.
- [110] Yoon H-S, Yang JJ, Song M, Lee H-W, Lee Y, Lee K-M, et al. Short sleep duration and its correlates among cancer survivors in Korea: the Korea national health and nutrition examination surveys. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4705–10.

## Chapitre X

# Altérations du sommeil et troubles cognitifs dans le cancer du sein

(soumis)

Joy Perrier<sup>1</sup>, Mylène Duivon<sup>1</sup>, Bénédicte Giffard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

### **1. Le cancer du sein : épidémiologie et difficultés rencontrées par les patientes**

Les cancers non-cérébraux sont fréquents et constituent un problème de santé publique majeur, avec 382 000 nouveaux cas par an et 157 400 décès en France en 2018. Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme et, en 2018, 58 000 nouveaux cas étaient recensés (Defossez et al., 2019). L'amélioration des traitements ainsi qu'un dépistage précoce ont permis une évolution favorable en terme de survie. Cependant, cette survie s'accompagne souvent d'effets secondaires qui affectent la qualité de vie avec une incidence sur le retour au travail et aux activités de la vie quotidienne.

D'après les résultats d'une récente étude de cohorte, les patientes traitées pour un cancer du sein estiment que leurs difficultés de sommeil ont un impact majeur sur leur fonctionnement au quotidien (Lange et al., 2019). Soixante-quinze pourcent de ces patientes se plaignaient de troubles cognitifs ; une fatigue accrue et des douleurs ont également été mises en avant. Le cancer du sein et son parcours de soin sont aussi sources d'un stress majeur susceptible d'influencer négativement les performances cognitives des patientes. Ces altérations de la qualité de vie, en particulier la fatigue et les troubles cognitifs, sont fréquemment rapportées à l'issue des traitements mais sont aussi présents avant leur initiation et peuvent persister plusieurs années après l'arrêt des traitements (Joly et al., 2015; Koppelmans et al., 2012; Lange et al., 2014; Lange et al., 2016; Morel et al., 2010; Underwood et al., 2018; Wefel & Schagen, 2012). Tenant compte de ces informations, il apparaît que des facteurs externes aux effets directs des traitements pourraient également impacter les difficultés cognitives des patientes. En particulier, les performances cognitives sont dépendantes de la qualité et de la

quantité de sommeil chez le sujet sain, et la plainte de sommeil ferait partie des facteurs associés à la présence d'une plainte cognitive dans le cancer du sein (Lange et al., 2019). Cependant, l'influence mutuelle de ces deux paramètres, que sont le sommeil et la cognition, n'a fait l'objet que de peu de recherche jusqu'à présent dans la pathologie cancéreuse, notamment dans le cancer du sein.

## **2. Les difficultés de sommeil dans le cancer du sein : une réalité encore peu considérée**

### **2.1 Cancer du sein et plaintes liées au sommeil**

Les patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent fréquemment de difficultés de sommeil. Ces difficultés peuvent être classées en différentes catégories : insomnie ; troubles respiratoires, tels que les apnées ; troubles des rythmes circadiens, tels qu'une altération du rythme activité-repos (Otte et al., 2016).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans le cancer du sein sont particulièrement évocateurs d'insomnie. L'insomnie correspond à des difficultés d'endormissement, des difficultés à rester endormi, des réveils précoces ou un sommeil non réparateur associé à des difficultés diurnes survenant au moins 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois. La prévalence de plainte d'insomnie est plus importante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en comparaison d'autres types de cancer, et est également plus élevée que dans la population générale (jusqu'à 60% des patientes atteintes d'un cancer du sein contre 30% dans la population générale (Fiorentino & Ancoli-Israel, 2006; Roth, 2007).

Les études ont majoritairement évalué les difficultés de sommeil dans le cancer du sein à l'aide d'auto-questionnaires validés tels que l'index de sévérité de l'insomnie (ISI – Insomnia Severity Index (Morin, 1993)), l'index de qualité de sommeil de Pittsburg (PSQI – Pittsburg Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989) ou à l'aide d'agendas de sommeil remplis pendant plusieurs jours (Ancoli-Israel, 2015; Carroll et al., 2019; Chen et al., 2018; Mystakidou et al., 2009; Otte et al., 2015; Savard & Morin, 2001). Ces travaux ont montré qu'une plainte de sommeil serait associée à une moins bonne qualité de vie, non seulement avant et au cours du traitement par chimiothérapie (Ratcliff et al., 2014), mais également à plus long terme (Leysen et al., 2019). Ces résultats soulignent l'intérêt de prendre en compte la plainte de sommeil dans la prise en charge globale des patientes.

Une étude récente indique que la plainte de sommeil concerne 25% des patientes avant même le diagnostic, et 46% dans les jours qui suivent le diagnostic, montrant l'impact négatif du stress associé à l'annonce de la pathologie sur la qualité subjective du sommeil (Fleming et al., 2019). Cette plainte

peut également persister longtemps après l'issue des traitements. Ainsi, Strollo et collaborateurs (Strollo et al., 2020) ont montré que, 9 ans après le diagnostic, parmi les survivants de cancer (dont 31% de cancer du sein), 51% d'entre eux se plaignaient encore de troubles du sommeil. Ces résultats suggèrent la présence d'effets résiduels du cancer qui pourraient contribuer à la persistance de difficultés de sommeil, telles que des séquelles physiques mais également émotionnelles.

Différents facteurs sont susceptibles d'expliquer la fréquence de plaintes d'un mauvais sommeil dans le cancer du sein. Le facteur majeur mis en avant concerne les effets délétères potentiels des traitements anticancéreux. Les traitements par radiothérapie et par chimiothérapie seraient en effet associés à une plainte d'insomnie importante mais les études sont peu nombreuses et les résultats peu consistants (Costa et al., 2014; Fleming et al., 2019). Les effets liés à la chirurgie et à l'hormonothérapie ne sont pour le moment pas clairement évalués (Colombo et al., 2018). Les facteurs associés à la pathologie cancéreuse tels que les facteurs anxio-dépressifs, la fatigue ou les douleurs co-existent fréquemment avec les difficultés de sommeil des patientes. En particulier, les facteurs anxio-dépressifs contribueraient à la survenue des difficultés de sommeil, en lien avec l'annonce du diagnostic et le parcours de soin des patientes (Beck et al., 2010; Sharma et al., 2012). Les douleurs semblent également influencer la plainte de sommeil dans le cancer du sein au cours du parcours de la chimiothérapie (Strollo et al., 2020). Les liens entre ces différents facteurs seraient bidirectionnels et impliqueraient des processus inflammatoires (Garland et al., 2014). D'autres facteurs ont été associés à la plainte de sommeil dans le cancer du sein, notamment des facteurs sociodémographiques. Les patientes qui rapportent le plus de difficultés de sommeil sont plus jeunes, ont plus de comorbidités, sont plutôt des femmes avec des responsabilités familiales et ont moins de chance d'être engagées dans une activité professionnelle (Tejada et al., 2019). Ces résultats sont confortés par une méta-analyse récente rapportant que la prévalence de l'insomnie dans le cancer du sein dépend de multiples facteurs, tels que les douleurs, les symptômes dépressifs, la fatigue, et le statut ménopausique, notamment en lien avec les bouffées de chaleur (Leysen et al., 2019).

Au-delà de la plainte, les mesures objectives de sommeil sont essentielles pour mieux comprendre les modifications de la structure du sommeil (i.e., stades de sommeil, temps total de sommeil, nombre d'éveils...) liées au cancer et leur impact sur le fonctionnement cognitif des patientes.

## 2.2 Cancer du sein et altération de la structure du sommeil

Les modifications de la structure du sommeil dans le cancer du sein ont été majoritairement mesurées à l'aide de l'actimétrie. L'actimètre est un appareil qui détecte les accélérations liées aux mouvements. La détection de ces mouvements permet de différencier les périodes d'activités (veille) des périodes

sans mouvements, dites de repos (sommeil). L'objectif de l'actimétrie est donc de déterminer le rythme veille / sommeil sur une période de plusieurs jours (minimum trois). L'actimètre se trouve sous différentes formes, mais il est le plus souvent utilisé sous la forme de bracelet, porté au poignet de la main non-dominante. Quelques études ont également rapporté des résultats obtenus en polysomnographie, une approche objective multimodale constituant la mesure gold-standard de la qualité et de la quantité de sommeil.

La plupart des études réalisées en actimétrie ont utilisé des protocoles longitudinaux, avant, au cours et/ou après la chimiothérapie (Ancoli-Israel et al., 2014; Beck et al., 2010; Kuo et al., 2006; Liu et al., 2012a; Liu et al., 2012b; Liu et al., 2013; Payne et al., 2006), mais leurs résultats sont inconsistants. Une partie de ces études a mis en évidence que l'initiation de la chimiothérapie, comparativement aux évaluations pré-traitements et à la fin de la chimiothérapie, était associée à un temps de sommeil moins long ainsi qu'à des éveils plus nombreux et une qualité de sommeil moindre (Li et al., 2019 ; Beck et al., 2010). D'autres études ont montré un temps total de sommeil nocturne plus long ainsi qu'un allongement de la durée des siestes au cours de la chimiothérapie par rapport à avant l'initiation du traitement (Liu et al., 2012a; Liu et al., 2012b; Liu et al., 2013) et par rapport aux sujets sains (Ancoli-Israel et al., 2014; Payne et al., 2006). Enfin, une dernière étude n'a pas mis en évidence de différence entre les évaluations avant et au cours de la chimiothérapie (Kuo et al., 2006). Les résultats concernant les effets de la chimiothérapie sur les paramètres du sommeil mesurés en actimétrie sont donc très variables et ne permettent pas de conclure de façon définitive.

Une revue de littérature publiée en 2015 (Madsen et al., 2015) rapportait cependant que la chimiothérapie pourrait accentuer des difficultés de sommeil déjà présentes avant l'initiation des traitements dans le cancer du sein. Ainsi, les résultats de deux études en actimétrie suggèrent une qualité et une quantité de sommeil altérées avant même l'initiation de la chimiothérapie (Ancoli-Israel et al., 2006; Berger et al., 2007). Ces altérations pourraient être le résultat des effets du cancer, qu'ils soient biologiques, physiques (i.e. douleurs) ou psychologiques, mais les informations à ce sujet manquent actuellement dans la littérature. Concernant l'impact des traitements adjuvants autres que la chimiothérapie sur le sommeil, quelques études utilisant l'actimétrie ont montré que l'hormonothérapie n'était pas associée à des modifications de la qualité et de la quantité de sommeil (Bhave et al., 2018). En revanche, la radiothérapie serait associée à un temps d'éveil et un temps total de sommeil en dehors des normes chez près de la moitié des patientes (Dhruva et al., 2012). De façon générale, le sommeil, tel qu'il peut être apprécié par actimétrie, semble être modérément altéré avant l'initiation des traitements ou en début de traitement par hormonothérapie. En revanche, la chimiothérapie et la radiothérapie semblent avoir un impact plus important sur ces paramètres même si les résultats sont variables.



Les mesures issues des enregistrements en actimétrie permettent d'inférer des informations objectives sur la qualité et la quantité de sommeil. L'actimétrie présente l'avantage d'être non invasive, de pouvoir recueillir des données sur plusieurs jours ou semaines, voire plusieurs mois. Cependant, il est important de noter que ces mesures restent une indication approximative de la qualité de sommeil, sans pouvoir mesurer d'éventuelles modifications de l'architecture du sommeil. Cela est en revanche possible grâce à la polysomnographie. Cette approche, bien que plus coûteuse et nécessitant du personnel qualifié pour la pose des différents capteurs et l'analyse des résultats, permet de définir spécifiquement la structure du sommeil et ses modifications, mais également de détecter d'éventuels troubles du sommeil non détectables par actimétrie.

Les études réalisées en polysomnographie dans le cancer du sein sont beaucoup moins nombreuses et plus hétérogènes en termes de populations étudiées que celles réalisées en actimétrie. Dans leur étude pionnière, Silberfarb et collaborateurs (Silberfarb et al., 1993) n'ont pas montré de différence entre les patientes atteintes de cancer du sein et les sujets contrôles sans antécédents de cancer sur les principaux paramètres de sommeil que sont l'efficacité du sommeil (i.e. temps total de sommeil/temps passé au lit), le nombre d'éveils, la durée des stades de sommeil ou encore la latence d'endormissement (i.e. le temps mis pour s'endormir). Parker et collaborateurs ont comparé l'architecture du sommeil de patientes traitées pour un cancer du sein (28% de la cohorte) à des normes établies chez des participants sains (Williams et al., 1974) (Parker et al., 2008). Les résultats montrent une efficacité du sommeil réduite et une quantité des différents stades de sommeil en dehors des normes chez ces patientes. Roscoe et collaborateurs (Roscoe et al., 2011) ont révélé qu'après la fin de la chimiothérapie, les patientes dormaient plus qu'avant le début de la chimiothérapie. Enfin, une étude récente a comparé l'architecture du sommeil de patientes traitées ou non pour un cancer du sein à celle de participantes contrôles sans antécédents de cancer (Tag Eldin et al., 2019). Les patientes traitées avaient un temps et une efficacité du sommeil plus faibles, mettaient plus de temps à s'endormir et avaient une durée de stade N2 (sommeil lent constituant normalement 50% de la nuit) plus importantes par rapport aux patientes non traitées et aux contrôles. Le temps passé en sommeil paradoxal était également inférieur chez ces patientes. L'ensemble de ces études réalisées en polysomnographie dans le cancer du sein suggèrent des altérations de la qualité et de la quantité de sommeil suite aux traitements par chimiothérapie, confortant les résultats obtenus en actimétrie.

### **3. Troubles cognitifs dans le cancer du sein**

Les patientes atteintes d'un cancer du sein ont de fréquentes plaintes de sommeil, en partie corroborées par des mesures objectives. Le sommeil étant crucial pour un bon fonctionnement

cognitif, ces difficultés de sommeil pourraient avoir des effets délétères sur les performances cognitives des patientes. En effet, de nombreuses patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent de difficultés cognitives qui, même si elles restent légères dans la plupart des cas, ont une influence négative sur la qualité de vie et la reprise des activités quotidiennes et/ou professionnelles. Il apparaît donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant ces troubles cognitifs afin de les prendre en charge pour améliorer le quotidien des patientes. A cet effet, un nouveau champ de recherche consacré à l'étude des troubles cognitifs dans les cancers non-cérébraux a émergé il y a une dizaine d'années en France, particulièrement au sein du cancéropôle Nord-Ouest (Duivon et al., 2018; Joly et al., 2011, 2015; Lange et al., 2019; Morel et al., 2010).

### 3.1 Une plainte fréquente dans le cancer du sein

Les difficultés cognitives font partie des effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patientes, et ont un impact négatif sur leur quotidien. Bien qu'elles soient généralement transitoires (Amidi et al., 2015), certaines études montrent que des plaintes sont rapportées par des patientes plus de 5 ans après traitement (Schmidt et al., 2018). Ces plaintes cognitives évoluent différemment en fonction des patientes. A titre d'exemple, une étude (Ng et al., 2018) a évalué la plainte des patientes avant chimiothérapie, puis six semaines, 12 semaines et 15 mois après l'initiation de la chimiothérapie. Les résultats ont montré que la moitié des patientes ne rapportaient pas de troubles cognitifs aux quatre temps (53%), alors que l'autre moitié rapportait des troubles cognitifs seulement durant le traitement par chimiothérapie (16%), jusqu'à 1 an après chimiothérapie (30,5%), ou aux quatre temps d'évaluation (11%) (Ng et al., 2018). Quand bien même ces troubles cognitifs sont le plus souvent légers et transitoires, ils sont importants à évaluer en recherche afin de sensibiliser les cliniciens à leur présence et ainsi améliorer leur détection et leur prise en charge. Les troubles de mémoire et d'attention sont les plus rapportés par les patientes, et peuvent entraîner une perte de l'autonomie et des difficultés pour reprendre le travail (Bolton & Isaacs, 2018; Lange et al., 2019). Dans les études quantitatives, la plainte cognitive est généralement évaluée à l'aide de questionnaires validés. Un des questionnaires largement utilisé en recherche est le FACT-Cog (Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function), développé à partir des plaintes de patients traités pour un cancer et disponible et normé en version française (Joly et al., 2012). L'ensemble des études rapporte une plainte cognitive importante chez les patientes (Boscher et al., 2020; Kohler et al., 2020; Lange et al., 2016). Une étude ayant évalué une importante cohorte de près de 600 patientes atteintes d'un cancer du sein comparées à des sujets sains, a montré que les patientes rapportaient significativement plus de troubles cognitifs que les sujets sains avec une taille d'effet faible à modérée (Janelins et al., 2017).

### 3.2 Des difficultés cognitives objectivées par les tests neuropsychologiques

De nombreuses études ont mis en évidence des troubles cognitifs à l'aide de tests neuropsychologiques dans le cancer du sein (Janelsins et al., 2014). Des altérations peuvent être retrouvées dans différents domaines cognitifs : la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la mémoire de travail, mais également la vitesse de traitement et l'attention. Des dysfonctionnement plus spécifiques de certaines capacités mnésiques ont été soulignées récemment dans le cancer du sein, notamment en mémoire prospective (Duivon et al., 2018) et en mémoire autobiographique (Giffard et al., 2013; Morel et al., 2015).

La plupart des études qui se sont intéressées aux déterminants de ces dysfonctionnements cognitifs ont évalué les effets des traitements, en particulier de la chimiothérapie. Le chemobrain fait ainsi référence à un brouillard cognitif dont se plaint une partie des patientes suite à la chimiothérapie. Ce chemobrain est caractérisé par des troubles cognitifs légers à modérés pouvant concerner les fonctions cognitives citées précédemment (Ono et al., 2015; Schagen & Wefel, 2013; Vitali et al., 2017). Bien que ces déficits cognitifs soient souvent transitoires, ils peuvent persister jusqu'à 20 ans après la fin des traitements par chimiothérapie, en particulier pour les performances mnésiques et exécutives (Koppelmans et al., 2012). La persistance de ces difficultés à long terme reste toutefois mal comprise. Au contraire des nombreuses études réalisées sur les effets de la chimiothérapie, peu de travaux ont été publiés sur les effets des traitements par radiothérapie et par hormonothérapie. Les quelques travaux réalisés suggèrent que les effets de la radiothérapie administrée seule ne diffèrent pas des effets liés à une administration de chimiothérapie (Phillips et al., 2012). Il semble également exister un impact délétère de l'hormonothérapie sur la cognition, notamment sur les performances de mémoire épisodique verbale et en mémoire spatiale (Berndt et al., 2016; Ferreira et al., 2019; Underwood et al., 2018).

Des troubles cognitifs sont également rapportés par les patientes avant l'initiation des traitements. Des études longitudinales ont mis en évidence la présence de ces troubles dans 20 à 30% des cas, avec des atteintes concernant majoritairement la vitesse de traitement, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (Joly et al., 2015; Lange et al., 2014; Menning et al., 2015; Wefel & Schagen, 2012). La présence de troubles cognitifs avant même l'initiation des traitements pose la question de la présence d'autres facteurs que ceux liés aux traitements dans la survenue des troubles cognitifs dans le cancer du sein.

Notamment, ces troubles cognitifs pourraient être influencés par des facteurs psychologiques tels que le stress et la dépression/anxiété (Gold et al., 2016). De même, la fatigue pourrait contribuer à la survenue des troubles cognitifs dans le cancer du sein (Lange et al., 2014). Plus récemment, les difficultés de sommeil des patientes ont été suggérées comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition

et/ou la persistance de difficultés cognitives des patientes (Caplette-Gingras et al., 2013; Lange et al., 2019), considérant la prévalence des plaintes associées à un mauvais sommeil dans le cancer du sein.

### 3.3 Impacts des facteurs anxio-dépressifs et de la fatigue

Le diagnostic mais également le parcours de soin et le fait de vivre avec un cancer peuvent entraîner des troubles anxio-dépressifs. L'attente et l'annonce du diagnostic sont des périodes particulièrement stressantes pour les patientes. La prise en compte de la détresse psychologique associée au cancer est nécessaire puisqu'elle peut influencer la qualité de vie des patientes. Cette détresse psychologique est associée à une dépression chez 13% des patientes après le diagnostic et avant même le début des traitements, et à une anxiété chez 19% des patientes atteintes de cancer (Linden et al., 2012). Certaines patientes développent également des symptômes associés à un trouble de stress post-traumatique (Voigt et al., 2017). Les facteurs anxio-dépressifs induisent des dysfonctionnements dans l'activation des systèmes physiologiques associés au stress, en particulier l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA) (Bower, Ganz, & Aziz, 2005; Payne et al., 2006), impliqué dans les processus d'adaptation au stress (Russell & Lightman, 2019). Au-delà des effets des facteurs anxio-dépressifs, les études précédentes ont rapporté des dérégulations l'axe HPA dans le cancer du sein au cours de la chimiothérapie (Bower, Ganz, & Aziz, 2005; Bower et al., 2005; Palesh et al., 2008; Payne et al., 2006). Les études précédentes ont permis de montrer que les troubles anxio-dépressifs ne sont pas toujours corrélés aux performances cognitives mesurées de façon objective (Schilder et al., 2012; Vardy et al., 2019) mais plutôt à la plainte cognitive des patientes (Janelsins et al., 2017; Vardy et al., 2017). Concernant les mesures spécifiquement associées au stress (questionnaires ou niveaux de cortisol), certaines études ont montré un lien avec de moins bonnes performances cognitives (Boscher et al., 2020; Gutenkunst et al., 2020; Papanastasiou et al., 2019), tandis que d'autres études n'ont pas mis en évidence de corrélations entre les mesures de stress et les plaintes cognitives ou les performances des patientes (Abercrombie et al., 2004; Menning et al., 2015).

Les patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent très fréquemment de fatigue au cours de la journée, ce qui pourrait altérer leurs performances cognitives et leur qualité de vie (Leysen et al., 2019). La fatigue liée au cancer (Cancer-related fatigue - CRF) se définit comme « un sentiment pénible, persistant et subjectif de fatigue ou d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif lié au cancer et/ou au traitement du cancer qui n'est pas proportionnel à une activité récente et interfère avec le fonctionnement habituel. La fatigue est une expérience subjective et l'auto-évaluation des patients est la méthode de référence pour l'évaluer » (Bower, 2014). La fatigue liée au cancer aurait une étiologie multi-factorielle et sa trajectoire au cours du traitement dépendrait d'un ensemble de paramètres, notamment psycho-affectifs. En particulier, le rôle des traitements mais également des

symptômes associés au cancer et aux facteurs anxio-dépressifs sont mis en cause (Leysen et al., 2019; Ruiz-Casado et al., 2020). La fatigue concernerait 66% des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein et un tiers des patientes éprouverait une fatigue pouvant persister jusqu'à 10 ans après la fin des traitements (Bower et al., 2006). Parmi les facteurs impliqués dans la survenue de la fatigue, les patientes qui s'en plaignent sont plus jeunes et ont un indice de masse corporelle plus élevé. D'autres études ont rapporté une fatigue plus persistante en cas de traitements multiples par rapport à une administration de chimiothérapie ou de radiothérapie (Bower et al., 2006; Jacobsen et al., 2007). Les facteurs anxio-dépressifs, en particulier la dépression, sont fréquemment corrélés à la fatigue et pourraient contribuer à un risque accru de fatigue ou pourraient participer à sa persistance. Plusieurs études ont mis en avant un lien entre une fatigue accrue et la plainte cognitive dans le cancer du sein (par exemple: Billiet et al., 2018; Lange et al., 2014; Vardy et al., 2017). Concernant les troubles cognitifs évalués de façon objective, une étude longitudinale a permis de montrer le caractère prédictif de la fatigue sur la présence de troubles cognitifs dans le cancer du sein, avant mais également jusqu'à 2 ans après la fin des traitements (Lyon et al., 2016). Une récente revue de littérature a également souligné le rôle potentiel de la fatigue dans la survenue des troubles cognitifs après la chirurgie (Sousa et al., 2020) ; notamment de par sa contribution à la présence de marqueurs inflammatoires, un mécanisme proposé dans la survenue des troubles cognitifs dans le cancer (Jenkins et al., 2016). En support de cette hypothèse, les thérapies comportementales visant à réduire la fatigue liée au cancer permettent de diminuer l'inflammation, confirmant un lien potentiel entre la fatigue liée au cancer et l'inflammation dans le cancer du sein (Joly et al., 2019).

### 3.4 Impacts des troubles du sommeil sur le fonctionnement cognitif

De nombreuses études ont montré des effets bénéfiques du sommeil sur la cognition chez le sujet sain (Rasch & Born, 2013; Rauchs et al., 2005). Notamment, de meilleures performances à une tâche de mémoire de travail ou de mémoire épisodique sont obtenues lorsque que l'apprentissage est suivi d'une nuit de sommeil comparé à une journée de veille (Gais et al., 2006). Le sommeil permettrait alors d'améliorer la consolidation mnésique par rapport à une journée de veille. De même, les troubles du sommeil, tels que les apnées du sommeil ou l'insomnie, ont des effets délétères sur les performances cognitives (Daurat et al., 2016). Les études précédentes ont rapporté des altérations de la vigilance et des capacités attentionnelles mais également de la mémoire et les fonctions exécutives qui résulteraient, en partie, des effets de l'hypoxie intermittente associée aux apnées du sommeil (Daurat et al., 2016). Les patients souffrant d'insomnie ont des difficultés en mémoire de travail et en mémoire épisodique (Fortier-Brochu et al., 2012) mais également des troubles des fonctions exécutives (Perrier et al., 2015).

Ces résultats recueillis dans la population générale ou dans d'autres pathologies posent la question de l'impact des troubles du sommeil sur la cognition dans le cancer du sein. A ce jour, ce lien a été évalué dans quelques études seulement à partir de mesures subjectives du sommeil (Caplette-Gingras et al., 2013; Carroll et al., 2019; Loh et al., 2017; Xu et al., 2018). Les résultats de ces études suggèrent un lien entre la présence d'une plainte de sommeil et les difficultés cognitives des patientes. Cette association pourrait être accentuée par la présence de facteurs anxio-dépressifs (Carroll et al., 2019; Loh et al., 2017; Xu et al., 2018) et démographiques tels que l'âge et le niveau d'études (Caplette-Gingras et al., 2013; Loh et al., 2017). Une partie des études s'est intéressée au lien existant entre la plainte de sommeil et la plainte cognitive et montrent systématiquement une association entre les deux. Ces études montrent qu'une augmentation de la plainte de sommeil est significativement associée à une augmentation de la plainte cognitive, que ce soit une plainte cognitive générale, évaluée à l'aide du FACT-Cog, ou une plainte d'attention fonctionnelle (Caplette-Gingras et al., 2013; Carroll et al., 2019; Crouch & Von Ah, 2018; Henneghan et al., 2018; Liou et al., 2019). Les résultats sont moins consensuels concernant les liens entre la plainte du sommeil et l'évaluation objective de la cognition. En effet, certaines études (Boele et al., 2015; Henneghan et al., 2018; Von Ah & Tallman, 2015) ne montrent pas d'association significative entre la plainte de sommeil et les performances cognitives, alors que d'autres mettent en évidence une association significative entre ces deux éléments (Carroll et al., 2019; Hartman et al., 2015; Jung & Visovatti, 2017; Xu et al., 2018, p. 201). L'absence d'association observée dans certaines études pourrait s'expliquer par un manque de sensibilité de certains tests cognitifs pour détecter des troubles légers à modérés (Bray et al., 2018) ; ou par l'influence de facteurs anxio-dépressifs sur la perception subjective de ses capacités cognitives (i.e. mémoire). Quelques études ont néanmoins montré une bonne préservation des capacités de mémoire dans le cancer du sein, suggérant que les patientes, y compris les plus anxieuses, font une estimation très juste de leurs capacités cognitives (Collins et al., 2017; Giffard et al., 2020).

Au-delà des effets directs des troubles du sommeil sur la cognition dans le cancer du sein, ces difficultés pourraient également influencer les performances cognitives des patientes de façon indirecte avec des effets délétères comme la fatigue, l'anxiété ou la dépression (Alfano et al., 2011; Ancoli-Israel et al., 2014; Berger et al., 2010; Lianqi Liu et al., 2009; Xu et al., 2018). Le manque de sommeil chez le sujet sain semble également influencer la sensibilité biologique de l'axe HPA (van Dalsen & Markus, 2018), avec un impact potentiel sur la cognition. Ces résultats indiquent donc que l'ensemble de ces facteurs (i.e. sommeil, anxio-dépressifs, fatigue) doivent être pris en compte lors d'évaluations cognitives réalisées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les liens entre ces facteurs ainsi que leurs effets potentiels sur la cognition dans le cancer du sein sont synthétisés dans la Figure 1.

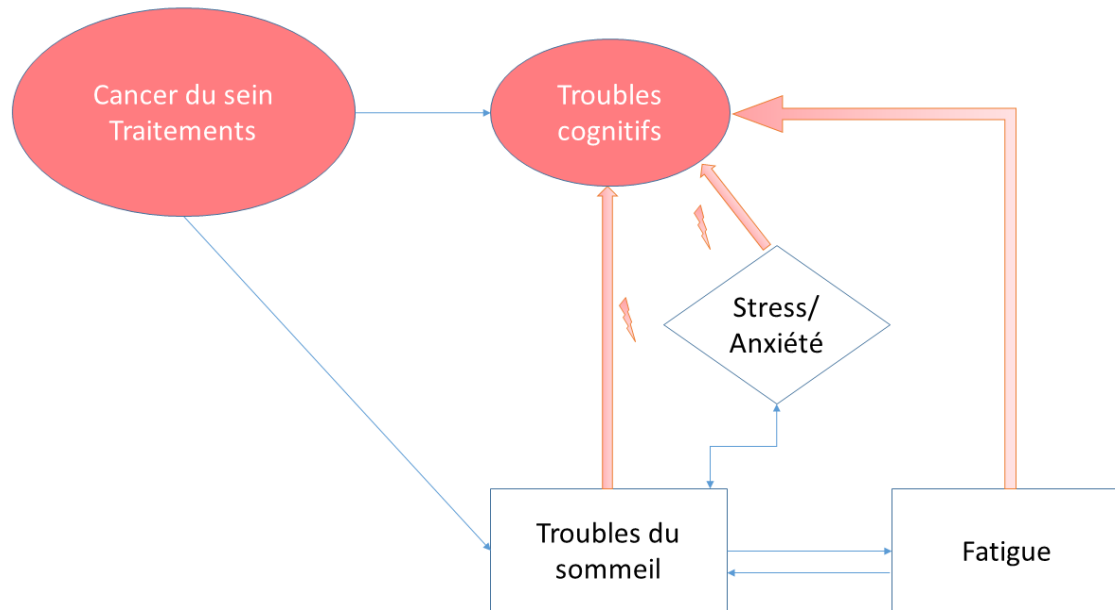


Figure 1 : Synthèse des liens potentiels entre des altérations du sommeil dans le cancer du sein ainsi que leurs contributions aux troubles cognitifs dans cette pathologie. Le cancer du sein ainsi que ses traitements sont responsables en partie de la survenue de troubles cognitifs. De même, les troubles du sommeil pourraient également contribuer aux troubles cognitifs de façon directe ou indirecte. La fatigue, ainsi que le cancer et ses traitements pourraient également induire de mauvaises habitudes de sommeil contribuant ainsi à son altération et les difficultés de sommeil pourraient engendrer une fatigue accrue.

#### 4. Conclusion

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein expriment des plaintes concernant leur sommeil. Pourtant, peu d'études ont été menées afin de mesurer la qualité et la quantité de sommeil de façon objective dans le cancer du sein. Les résultats de ces études corroborent partiellement les plaintes des patientes. Ces difficultés de sommeil pourraient influencer la cognition des patientes. En effet, des troubles cognitifs légers à modérés sont fréquents dans le cancer du sein, après mais également avant l'initiation des traitements. Les effets délétères de la chimiothérapie sont maintenant bien décrits, mais d'autres facteurs pourraient directement influencer la cognition des patientes. En particulier, connaissant l'importance du sommeil pour un bon fonctionnement cognitif, les altérations du sommeil pourraient impacter directement les performances des patientes. En outre, les difficultés de sommeil pourraient induire des altérations des performances cognitives de façon plus indirecte, notamment via les phénomènes anxio-dépressifs et la fatigue. Une meilleure compréhension de ces difficultés et de leurs liens permettra d'améliorer la prise en charge et ainsi la qualité de vie des patientes.

## Références

- Abercrombie, H. C., Giese-Davis, J., Sephton, S., Epel, E. S., Turner-Cobb, J. M., & Spiegel, D. (2004). Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 1082-1092.
- Alfano, C. M., Lichstein, K. L., Vander Wal, G. S., Smith, A. W., Reeve, B. B., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, K. B., & Ballard-Barbash, R. (2011). Sleep duration change across breast cancer survivorship : Associations with symptoms and health-related quality of life. *Breast Cancer Research and Treatment*, 130(1), 243-254.
- Amidi, A, Christensen, S., Mehlsen, M., Jensen, A B., Pedersen, A D., & Zachariae, R. (2015). Long-term subjective cognitive functioning following adjuvant systemic treatment : 7–9 years follow-up of a nationwide cohort of women treated for primary breast cancer. *British Journal of Cancer*, 113(5):794-801.
- Ancoli-Israel, S. (2015). Sleep Disturbances in Cancer : A Review. *Sleep Medicine Research*, 6(2), 45-49.
- Ancoli-israel, S., Liu, L., Marler, M. R., Parker, B. A., Jones, V., Sadler, R., Dimsdale, J., Cohen-zion, M., & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 201-209.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Neikrug, A. B., Palmer, B. W., Mills, P. J., Parker, B. A., Sadler, G. R., & Maglione, J. (2014). Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment : A 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, 22(9), 2535-2545.
- Beck, S. L., Berger, A. M., Barsevick, A. M., Wong, B., Stewart, K. A., & Dudley, W. N. (2010). Sleep quality after initial chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 18(6), 679-689.
- Berger, A. M., Farr, L. A., Kuhn, B. R., Fischer, P., & Agrawal, S. (2007). Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(4), 398-409.
- Berger, A. M., Wielgus, K., Hertzog, M., Fischer, P., & Farr, L. (2010). Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(1), 105-114.
- Berndt, U., Leplow, B., Schoenfeld, R., Lantsch, T., Grosse, R., & Thomssen, C. (2016). Memory and Spatial Cognition in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 11(4), 240-246.



- Bhave, M. A., Speth, K. A., Kidwell, K. M., Lyden, A., Alsamraie, C., Murphy, S. L., & Henry, N. L. (2018). Effect of Aromatase Inhibitor Therapy on Sleep and Activity Patterns in Early-stage Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer, 18*(2), 168-174.e2.
- Billiet, T., Emsell, L., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Christiaens, D., Leemans, A., Van Hecke, W., Smeets, A., Amant, F., Sunaert, S., & Deprez, S. (2018). Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging and Behavior, 12*(1), 64-77.
- Boele, F. W., Schilder, C. M. T., de Roode, M.-L., Deijen, J. B., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause, 22*(1), 17-25.
- Bolton, G., & Isaacs, A. (2018). Women's experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychology, Health & Medicine, 23*(10), 1261-1274.
- Boscher, C., Joly, F., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Binarelli, G., Tron, L., Licaj, I., & Lange, M. (2020). Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers, 12*(10), 1-13.
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue : Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews. Clinical oncology, 11*(10), 597-609.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine, 67*(2), 277-280.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernaards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors : A longitudinal investigation. *Cancer, 106*(4), 751-758.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Dickerson, S. S., Petersen, L., Aziz, N., & Fahey, J. L. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology, 30*(1), 92-100.
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., & Vardy, J. L. (2018). Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice, 12*(4), 537-559.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research, 28*(2), 193-213.

Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (2013). Is Insomnia Associated With Cognitive Impairments in Breast Cancer Patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 239-257.

Carroll, J. E., Small, B. J., Tometich, D. B., Zhai, W., Zhou, X., Luta, G., Ahles, T. A., Saykin, A. J., Nudelman, K. N. H., Clapp, J. D., Jim, H. S., Jacobsen, P. B., Hurria, A., Graham, D., McDonald, B. C., Denduluri, N., Extermann, M., Isaacs, C., Dilawari, A. A., ... Mandelblatt, J. S. (2019). Sleep disturbance and neurocognitive outcomes in older patients with breast cancer : Interaction with genotype. *Cancer*, 125(24), 4516-4524.

Chen, D., Yin, Z., & Fang, B. (2018). Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 405-414.

Collins, B., Paquet, L., Dominelli, R., White, A., & MacKenzie, J. (2017). Metamemory function in chemotherapy-treated patients with breast cancer : An explanation for the dissociation between subjective and objective memory measures? *Psycho-Oncology*, 26(1), 109-117.

Colombo, R., Doherty, D. J., Wilson, C. M., Krzys, K., Lange, S., & Maynes, H. (2018). Implementation and Preliminary Analysis of FACT-G Quality of Life Questionnaire within an Oncology Survivorship Clinic. *Cureus*, 10(3), e2272.

Costa, A. R., Fontes, F., Pereira, S., Gonçalves, M., Azevedo, A., & Lunet, N. (2014). Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances—A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 23(6), 697-709.

Crouch, A., & Von Ah, D. (2018). Incidence and Factors Associated With Attentional Fatigue in Working Long-term Breast Cancer Survivors. *Clinical Nurse Specialist*, 32(4), 177-181.

Daurat, A., Sarhane, M., & Tiberge, M. (2016). [Obstructive sleep apnea syndrome and cognition : A review]. *Clinical Neurophysiology*, 46(3), 201-215.

Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., Remontet, L., Colonna, M., Dantony, E., Delafosse, P., Molinié, F., Woronoff, A., Bouvier, A., Bossard, N., & Monnereau, A. (2019). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. In Saint Maurice : Santé publique France.

Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., Aouizerat, B. E., Dunn, L. B., Swift, P. S., Wara, W., & Miaskowski, C. (2012). A longitudinal study of measures of objective and subjective sleep disturbance in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(2), 215-228.

- Duivon, M., Perrier, J., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018). Actualités sur la plainte cognitive associée au cancer du sein : La mémoire prospective, une mémoire oubliée. *Revue de neuropsychologie*, 10(3), 222-231.
- Ferreira, A. R., Di Meglio, A., Pistilli, B., Gbenou, A. S., El-Mouhebb, M., Dauchy, S., Charles, C., Joly, F., Everhard, S., Lambertini, M., Coutant, C., Cottu, P., Lerebours, F., Petit, T., Dalenc, F., Rouanet, P., Arnaud, A., Martin, A., Berille, J., ... Vaz-Luis, I. (2019). Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors : A prospective patient-reported outcomes analysis. *Annals of Oncology*, 30(11), 1784-1795.
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2006). Insomnia and its Treatment in Women with Breast Cancer. *Sleep Med Rev*, 10(6), 419-429.
- Fleming, L., Randell, K., Stewart, E., Espie, C. A., Morrison, D. S., Lawless, C., & Paul, J. (2019). Insomnia in breast cancer : A prospective observational study. *Sleep*, 42(3).
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance : A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 83-94.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning and Memory*, 13(3), 259-262.
- Garland, S. N., Johnson, J. A., Savard, J., Gehrman, P., Perlis, M., Carlson, L., & Campbell, T. (2014). Sleeping well with cancer : A systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1113-1124.
- Giffard, B., Perrotin, A., Allain, P., Dayan, J., Eustache, F., Grellard, J.-M., Faveyrial, A., Joly, F., & Lange, M. (2020). The role of metamemory on cognitive complaints in cancer patients. *Brain and Behavior*, 10(4), e01545.
- Giffard, B., Viard, A., Dayan, J., Morel, N., Joly, F., & Eustache, F. (2013). Autobiographical memory, self, and stress-related psychiatric disorders : Which implications in cancer patients? *Neuropsychology Review*, 23(2), 157-168.
- Gold, M., Dunn, L. B., Phoenix, B., Paul, S. M., Hamolsky, D., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2016). Co-occurrence of Anxiety and Depressive Symptoms Following Breast Cancer Surgery and Its Impact on Quality of Life. *European journal of oncology nursing*, 20, 97-105.
- Gutenkunst, S. L., Vardy, J. L., Dhillon, H. M., & Bell, M. L. (2020). Correlates of cognitive impairment in adult cancer survivors who have received chemotherapy and report cognitive problems. *Supportive Care in Cancer*, 29(3):1377-86.

Hartman, S. J., Marinac, C. R., Natarajan, L., & Patterson, R. E. (2015). Lifestyle Factors Associated with Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors. *Psycho-oncology*, 24(6), 669-675.

Henneghan, A., Carter, P., Stuijbergen, A., Parmelee, B., & Kesler, S. (2018). Relationships between self-reported sleep quality components and cognitive functioning in breast cancer survivors up to 10 years following chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 27(8), 1937-1943.

Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Small, B. J., Jim, H. S., Munster, P. N., & Andrykowski, M. A. (2007). Fatigue after treatment for early stage breast cancer : A controlled comparison. *Cancer*, 110(8), 1851-1859.

Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., Magnuson, A., Kleckner, I. R., Guido, J. J., Young, K. L., Conlin, A. K., Weiselberg, L. R., Mitchell, J. W., Ambrosone, C. A., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2017). Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared With Age-Matched Controls : An analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5), 506-514.

Janelins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 26(1), 102-113.

Jenkins, V., Thwaites, R., Cercignani, M., Sacre, S., Harrison, N., Whiteley-Jones, H., Mullen, L., Chamberlain, G., Davies, K., Zammit, C., Matthews, L., & Harder, H. (2016). A feasibility study exploring the role of pre-operative assessment when examining the mechanism of « chemo-brain » in breast cancer patients. *SpringerPlus*, 5, 390.

Joly, F., Lange, M., Rigal, O., Correia, H., Giffard, B., Beaumont, J. L., Clisant, S., & Wagner, L. (2012). French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3297-3305.

Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., De Ruitter, M. B., Small, B. J., Dubois, M., LeFel, J., Schagen, S. B., Ahles, T. A., Wefel, J. S., Vardy, J. L., Pancré, V., Lange, M., & Castel, H. (2015). Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function : Advances in Research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update since 2012. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(6), 830-841.

Joly, F., Lange, M., Dos Santos, M., Vaz-Luis, I., & Di Meglio, A. (2019). Long-Term Fatigue and Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors. *Cancers*, 11(12).

Joly, F., Rigal, O., Noal, S., & Giffard, B. (2011). Cognitive dysfunction and cancer : Which consequences in terms of disease management? *Psycho-Oncology*, 20(12), 1251-1258.

Jung, M. S., & Visovatti, M. (2017). Post-treatment cognitive dysfunction in women treated with thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, 25(3), 915-923.

Kohler, C., Chang, M., Allemann-Su, Y. Y., Vetter, M., Jung, M., Jung, M., Conley, Y., Paul, S., Kober, K. M., Cooper, B. A., Smoot, B., Levine, J. D., Miaskowski, C., & Katapodi, M. C. (2020). Changes in Attentional Function in Patients From Before Through 12 Months After Breast Cancer Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(6), 1172-1185.

Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080-1086.

Kuo, H.-H., Chiu, M.-J., Liao, W.-C., & Hwang, S.-L. (2006). Quality of sleep and related factors during chemotherapy in patients with stage I/II breast cancer. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(1), 64-69.

Lange, M., Castel, H., Le Fel, J., Tron, L., Maillet, D., Bernaudin, M., Touzani, O., Perrier, J., Boone, M., Licaj, I., Giffard, B., Dubois, M., Rigal, O., Durand, T., Belin, C., Ricard, D., Le Gal, R., Pancré, V., Hardy-Léger, I., & Joly, F. (2019). How to assess and manage cognitive impairment induced by treatments of non-central nervous system cancer. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 602-614.

Lange, M., Giffard, B., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J.-E., Heutte, N., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Le Fel, J., Daireaux, A., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Eustache, F., & Joly, F. (2014). Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 50(13), 2181-2189.

Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J.-E., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Lefel, J., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Castel, H., Eustache, F., Giffard, B., & Joly, F. (2016). Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. *The Oncologist*, 21(11):1337-1348.

Lange, M., Licaj, I., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J., Tron, L., & Joly, F. (2019). Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support : Results from a web-based survey. *Cancer Medicine*, 8(5), 2654-2663.

Leysen, L., Lahousse, A., Nijs, J., Adriaenssens, N., Mairesse, O., Ivakhnov, S., Bilterys, T., Van Looveren, E., Pas, R., & Beckwée, D. (2019). Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors : Systematic review and meta-analyses. *Supportive Care in Cancer*, 27(12), 4401-4433.

Li, W., Kwok, C. C.-H., Chan, D. C.-W., Ho, A. W.-Y., Ho, C.-S., Zhang, J., Wing, Y. K., Wang, F., & Tse, L. A. (2019). Disruption of sleep, sleep-wake activity rhythm, and nocturnal melatonin production in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy : Prospective cohort study. *Sleep Medicine*, 55, 14-21.

Linden, W., Vodermaier, A., Mackenzie, R., & Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis : Prevalence rates by cancer type , gender , and age. *Journal of Affective Disorders*, 141(2-3), 343-351.

Liou, K. T., Ahles, T. A., Garland, S. N., Li, Q. S., Bao, T., Li, Y., Root, J. C., & Mao, J. J. (2019). The Relationship Between Insomnia and Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectrum*, 3(3), 1-8.

Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B. A., Mills, P. J., Sadler, G. R., Dimsdale, J. E., Rissling, M., He, F., & Ancoli-Israel, S. (2009). Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18(2), 187-194.

Liu, L., Mills, P. J., Rissling, M., Fiorentino, L., Natarajan, L., Dimsdale, J. E., Sadler, G. R., Parker, B. A., & Ancoli-Israel, S. (2012a). Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 706-713.

Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., Sadler, G. R., Parker, B. A., & Ancoli-Israel, S. (2012b). The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep*, 35(2), 237-245.

Liu, L., Fiorentino, L., Rissling, M., Natarajan, L., Parker, B. A., Dimsdale, J. E., Mills, P. J., Sadler, G. R., & Ancoli-Israel, S. (2013). Decreased Health-Related Quality of Life in Women with Breast Cancer is Associated with Poor Sleep. *Behavioral Sleep Medicine*, 11(3), 189-206.

Loh, K. P., Pandya, C., Zittel, J., Kadambi, S., Flannery, M., Reizine, N., Magnuson, A., Braganza, G., Mustian, K., Dale, W., Duberstein, P., & Mohile, S. G. (2017). Associations of sleep disturbance with physical function and cognition in older adults with cancer. *Supportive Care in Cancer*, 25(10), 3161-3169.

- Lyon, D. E., Cohen, R., Chen, H., Kelly, D. L., Starkweather, A., Ahn, H.-C., & Jackson-Cook, C. K. (2016). The relationship of cognitive performance to concurrent symptoms, cancer- and cancer-treatment-related variables in women with early-stage breast cancer : A 2-year longitudinal study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(7), 1461-1474.
- Madsen, M. T., Huang, C., & Gögenur, I. (2015). Actigraphy for measurements of sleep in relation to oncological treatment of patients with cancer : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 73-83.
- Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., & Schagen, S. B. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment—the role of fatigue. *NeuroImage. Clinical*, 7, 547-554.
- Morel, N., Dayan, J., Piolino, P., Viard, A., Allouache, D., Noal, S., Levy, C., Joly, F., Eustache, F., & Giffard, B. (2015). Emotional specificities of autobiographical memory after breast cancer diagnosis. *Consciousness and Cognition*, 35, 42-52.
- Morel, N., Eustache, F., Lange, M., Joly, F., & Giffard, B. (2010). L'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : L'exemple du cancer du sein. *Revue de neuropsychologie*, 2(3), 250-254.
- Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. Guilford press; 1993.
- Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Gennatas, C., Galanos, A., & Vlahos, L. (2009). How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? *Palliative Medicine*, 23(1), 46-53.
- Ng, T., Dorajoo, S. R., Cheung, Y. T., Lam, Y. C., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Foo, K. M., Loh, W. J. K., Koo, S. L., Jain, A., Lee, G. E., Dent, R., Yap, Y. S., Ng, R., & Chan, A. (2018). Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 27(4), 1185-1192.
- Ono, M., Ogilvie, J. M., Wilson, J. S., Green, H. J., Chambers, S. K., Ownsworth, T., & Shum, D. H. K. (2015). A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 5(59), 1-19.
- Otte, J. L., Carpenter, J. S., Manchanda, S., Rand, K. L., Skaar, T. C., Weaver, M., Chernyak, Y., Zhong, X., Igega, C., & Landis, C. (2015). Systematic review of sleep disorders in cancer patients : Can the prevalence of sleep disorders be ascertained? *Cancer Medicine*, 4(2), 183-200.

- Otte, J. L., Davis, L., Carpenter, J. S., Krier, C., Skaar, T. C., Rand, K. L., Weaver, M., Landis, C., Chernyak, Y., & Manchanda, S. (2016). Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer, 24*(10), 4197-4205.
- Palesh, O., Zeitzer, J. M., Conrad, A., Giese-Davis, J., Mustian, K. M., Popek, V., Nga, K., & Spiegel, D. (2008). Vagal regulation, cortisol, and sleep disruption in women with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 4*(5), 441-449.
- Papanastasiou, A., Seliniotaki, T., Rizos, E., Kampoli, K., Ntavatzikos, A., Arkadopoulou, N., Tsionou, C., Spandidos, D. A., & Koumariou, A. (2019). Role of stress, age and adjuvant therapy in the cognitive function of patients with breast cancer. *Oncology Letters, 18*(1), 507-517.
- Parker, K. P., Bliwise, D. L., Ribeiro, M., Jain, S. R., Vena, C. I., Kohles-Baker, M. K., Rogatko, A., Xu, Z., & Harris, W. B. (2008). Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *Journal of Clinical Oncology, 26*(15), 2464-2472.
- Payne, J., Piper, B., Rabinowitz, I., & Zimmerman, B. (2006). Biomarkers, fatigue, sleep, and depressive symptoms in women with breast cancer : A pilot study. *Oncology Nursing Forum, 33*(4), 775-783.
- Perrier, J., Chavoix, C., & Bocca, M. L. (2015). Functioning of the three attentional networks and vigilance in primary insomnia. *Sleep Medicine, 16*(12), 1569-1575.
- Phillips, K. M., Jim, H. S., Small, B. J., Laronga, C., Andrykowski, M. A., & Jacobsen, P. B. (2012). Cognitive functioning after cancer treatment : A 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer, 118*(7), 1925-1932.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews, 93*(2), 681-766.
- Ratcliff, C. G., Lam, C. Y., Arun, B., Valero, V., & Cohen, L. (2014). Ecological momentary assessment of sleep, symptoms, and mood during chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology, 23*(11), 1220-1228.
- Rauch, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research, 14*(2), 123-140.
- Roscoe, J. A., Perlis, M. L., Pigeon, W. R., O'Neill, K. H., Heckler, C. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Shayne, M., & Huston, A. (2011). Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *Journal of Psychosomatic Research, 71*(6), 423-428.
- Roth, T. (2007). Insomnia : Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 3*(5), s7-s10.



- Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M., & Romero-Elías, M. (2020). Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors : A Review. *Clinical Breast Cancer*, 21(1):10-25.
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(9), 525-534.
- 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.
- Schagen, S. B., & Wefel, J. S. (2013). Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *European Journal of Cancer Supplements*, 11(2), 225-232.
- Schilder, C. M. T., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Beex, L. V. A. M., Gundy, C. M., Nortier, J. W. R., Van De Velde, C. J. H., Van Dam, F. S. A. M., & Schagen, S. B. (2012). Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment : Findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psycho-Oncology*, 21(5), 479-487.
- Schmidt, M. E., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2018). Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Quality of Life Research*, 27(8), 2077-2086.
- Sharma, N., Hansen, C. H., O'Connor, M., Thekkumpurath, P., Walker, J., Kleiboer, A., Murray, G., Espie, C., Storey, D., Sharpe, M., & Fleming, L. (2012). Sleep problems in cancer patients : Prevalence and association with distress and pain. *Psycho-Oncology*, 21(9), 1003-1009.
- Silberfarb, P. M., Hauri, P. J., Oxman, T. E., & Schnurr, P. (1993). Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11(5), 997-1004.
- Sousa, H., Almeida, S., Bessa, J., & Pereira, M. G. (2020). The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients : A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies. *Neuropsychology Review*, 30(3), 287-309.
- Strollo, S. E., Fallon, E. A., Gapstur, S. M., & Smith, T. G. (2020). Cancer-related problems, sleep quality, and sleep disturbance among long-term cancer survivors at 9-years post diagnosis. *Sleep Medicine*, 65, 177-185.
- Tag Eldin, E.-S., Younis, S. G., Aziz, L. M. A. E., Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy) using polysomnography. *Journal of B.U.ON*, 24(2), 529-534.

- Tejada, M., Viele, C., Kober, K. M., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dunn, L. B., Hammer, M. J., Wright, F., Conley, Y. P., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2019). Identification of subgroups of chemotherapy patients with distinct sleep disturbance profiles and associated co-occurring symptoms. *Sleep*, 42(10).
- Underwood, E. A., Rochon, P. A., Moineddin, R., Lee, P. E., Wu, W., Pritchard, K. I., & Tierney, M. C. (2018). Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer : A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168, 299-310.
- van Dalen, J. H., & Markus, C. R. (2018). The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 39, 187-194.
- Vardy, J. L., Stouten-Kemperman, M. M., Pond, G., Booth, C. M., Rourke, S. B., Dhillon, H. M., Dodd, A., Crawley, A., & Tannock, I. F. (2017). A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1):15-26.
- Vitali, M., Ripamonti, C. I., Roila, F., Proto, C., Signorelli, D., Imbimbo, M., Corrao, G., Brissa, A., Rosaria, G., de Braud, F., Garassino, M. C., & Lo Russo, G. (2017). Cognitive impairment and chemotherapy : A brief overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 118, 7-14.
- Voigt, V., Neufeld, F., Kaste, J., Bühner, M., Sckopke, P., Wuerstlein, R., Hellerhoff, K., Sztrókay-Gaul, A., Braun, M., von Koch, F. E., Silva-Zürcher, E., Hasmüller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P., Mahner, S., Harbeck, N., & Hermelink, K. (2017). Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psycho-Oncology*, 26(1), 74-80.
- Von Ah, D., & Tallman, E. F. (2015). Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors : Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(4), 697-706.
- Wefel, J. S., & Schagen, S. B. (2012). Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(3), 267-275.
- Williams, R. L., Karacan, I., & Hirsch, C. J. (1974). *Electroencephalography (EEG) of human sleep : Clinical applications*. Wiley: New York, 58-60.
- Xu, S., Thompson, W., Ancoli-Israel, S., Liu, L., Palmer, B., & Natarajan, L. (2018). Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer : Using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psycho-Oncology*, 27(3), 802-809.



**Titre : Le fonctionnement de la mémoire prospective dans le cancer du sein : étude de l'effet du sommeil à l'aide d'une épreuve de réalité virtuelle**

**Résumé :** La mémoire, souvent affectée dans le cancer du sein, peut entraîner une diminution de la qualité de vie des patientes, notamment lorsque la mémoire prospective mais aussi la mémoire autobiographique, essentielles au bien-être et à l'autonomie des patientes, sont atteintes. L'objectif de cette thèse était d'approfondir les connaissances à propos du fonctionnement et de l'influence de différents facteurs sur ces mémoires dans le cancer du sein. Le rappel des souvenirs autobiographiques des patientes semble influencé par l'affirmation des représentations de soi, mais nous n'observons pas d'impact majeur de la chimiothérapie sur ce rappel. Nous avons également montré que l'hormonothérapie avait un impact négatif sur la consolidation diurne et nocturne en mémoire prospective. De façon inédite, nous avons mis en évidence une modification de la microstructure du sommeil dans le cancer du sein, avec notamment un sommeil moins réparateur chez les patientes traitées par radiothérapie et/ou hormonothérapie. Ces modifications du sommeil ne semblent pas être liées aux troubles de la consolidation mnésique, mais sont associées à une augmentation de la fatigue. Mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire et les facteurs pouvant l'influencer est essentiel pour adapter la prise en charge des patientes.

---

**Title: Prospective memory functioning in breast cancer: effect of sleep evaluated using virtual reality**

**Abstract:** Memory, frequently affected in breast cancer, can decrease quality of life of patients, especially when prospective memory and autobiographical memory are impaired, both essential for well-being and autonomy of patients. The main goal of this thesis was to improve knowledge about the functioning of these memories, and investigate the influence of various factors on their functioning. We revealed self-certainty influences autobiographical memories retrieval, whereas no negative impact of chemotherapy was observed. We also revealed that hormonal therapy has a negative impact on wake and sleep consolidation in prospective memory. Furthermore, we demonstrated for the first time a modification of sleep microstructure, with patients having less restorative sleep. Sleep modifications were not related with prospective memory consolidation impairments, still, they were related with greater fatigue complaints. A better understanding of the functioning of memory in breast cancer as well as of the factors involved in its disturbances is essential to adapt supportive care.

---

**Mots clés :** Cancer du sein, mémoire prospective, mémoire autobiographique, chimiothérapie, hormonothérapie, représentations de soi, sommeil, réalité virtuelle

---

**Discipline :** Psychologie

---

**Laboratoire :** Unité U1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, « Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine »