

Université de Montréal

La durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire

par Flavie Marquis

Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade
de Maîtrise en épidémiologie

Décembre 2021

© Flavie Marquis, 2021

Université de Montréal

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique de l'Université de
Montréal

Ce mémoire intitulé

La durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire

Présenté par

Flavie Marquis

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Benoît Mâsse

Président-rapporteur

Anita Koushik

Directrice de recherche

Geneviève Gariépy

Codirectrice

Isabelle Doré

Membre du jury

Résumé

Introduction : Des variations de la durée de sommeil ont été associées à des perturbations biologiques pouvant affecter le risque de cancer. Seulement quatre études ont examiné la relation entre la durée de sommeil et le risque de cancer de l'ovaire et ont mené à des résultats inconsistants. Aussi, ces études ont considéré une seule mesure de la durée de sommeil collectée tardivement durant la vie adulte, potentiellement après la fenêtre étiologique d'exposition pertinente.

Objectifs : Nous voulions étudier la relation entre 1) la durée de sommeil moyenne durant la vie adulte ainsi que 2) la durée de sommeil par période de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire. Nous voulions aussi estimer l'association entre la durée de sommeil moyenne et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral (*invasif/borderline*) et selon le type de tumeurs invasives (Type I/Type II). Enfin, nous désirions évaluer si cette association était modifiée par des difficultés à s'endormir ou par l'usage d'hormonothérapie substitutive (HTS) parmi les femmes ménopausées.

Méthodes : Les données sur les habitudes de vie et d'autres facteurs ont été collectées dans une étude cas-témoins basée sur la population réalisée à Montréal entre 2011 et 2016 (465 cas et 855 témoins). Les participantes ont rapporté leur durée de sommeil pour les périodes suivantes : 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 ans et durant les 2 dernières années. À partir de ces données, nous avons calculé la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte. Avec la régression logistique non-conditionnelle multivariée, nous avons estimé les rapports de cotes (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) de la relation entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire.

Résultats : Par rapport à une durée de sommeil moyenne durant la vie adulte de 7-8 h/nuit, les ORs (IC95%) étaient 1,03 (0,72-1,48), 0,98 (0,75-1,27) et 1,59 (1,05-2,40) pour <7 h, 8-9 h, et ≥ 9 h respectivement. Les ORs pour une durée de ≥ 9 h durant différentes périodes de la vie adulte suggéraient aussi une augmentation du risque, mais celle-ci était moins marquée que pour la durée de sommeil moyenne. Pour une durée de sommeil moyenne de ≥ 9 h, l'augmentation du risque était similaire entre les tumeurs ayant comportement invasif ou *borderline*; toutefois, parmi les tumeurs invasives, cette augmentation était plus forte pour les tumeurs Type I que du Type II. Enfin, les ORs pour une durée de sommeil moyenne de ≥ 9 h semblaient être modifiés par le fait d'avoir eu des difficultés à s'endormir, mais moins par l'usage d'HTS parmi les femmes ménopausées.

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'une longue durée de sommeil durant la vie adulte pourrait être associée avec le risque du cancer de l'ovaire et que son effet cumulatif serait plus important.

Mots-clés : cancer de l'ovaire, facteur de risque, durée de sommeil

Abstract

Introduction : Variations in sleep duration have been linked to biological disruptions, which may affect cancer risk. For ovarian cancer, only four studies have examined sleep duration in relation to risk, with inconsistent findings. Also, these studies only analyzed a single measure of sleep collected in later adulthood, potentially after the etiologically relevant time window of exposure.

Objectives : We wanted to study the relationship between 1) average sleep duration over the adult life as well as 2) sleep duration in different periods of the adult life and ovarian cancer risk. We also wanted to estimate the association between average sleep duration and the risk of ovarian cancer according to tumor behavior (invasive/borderline) and type of invasive tumors (Type I/ Type II). Finally, we wanted to evaluate if this association was modified by having had difficulties falling asleep or the use of hormone replacement therapy (HRT) among postmenopausal women.

Methods : Data on lifestyle and other factors were collected in a population-based case-control study conducted in Montreal between 2011 and 2016 (465 cases and 855 controls). Participants reported their sleep duration for the following life periods: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 years old and during the last 2 years, from which we computed the average nightly sleep duration over the adult life. With multivariable unconditional logistic regression, we estimated odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) sleep duration and ovarian cancer risk.

Results : Compared to an average sleep duration in adulthood between 7-8 h/night, the ORs (95%CI) were 1.03 (0.72-1.48), 0.98 (0.75-1.27) and 1.59 (1.05-2.40) for <7 h, 8-9 h, and ≥ 9 h, respectively. The ORs for ≥ 9 h during different life periods also suggested an increased risk, though it was less pronounced than for average sleep duration. For an average sleep duration of ≥ 9 h, the increase in risk did not differ between tumors with invasive or borderline behavior; however, among invasive tumors, this increase in risk was greater for Type I than Type II tumors. Finally, the ORs for an average sleep duration of ≥ 9 h seemed to be modified by having had difficulties falling asleep, but less so by the use of HRT among postmenopausal women.

Conclusion : The results suggest long sleep in adulthood may be associated with ovarian cancer risk, and that its cumulative effect might be more important.

Keywords : ovarian cancer, risk factor, sleep duration

Table des matières

1	Introduction	15
2	Contexte et revue de la littérature.....	17
2.1	Le cancer de l'ovaire.....	17
2.1.1	L'épidémiologie descriptive	17
2.1.2	Les ovaires, l'ovulation et les changements hormonaux de la ménopause.....	17
2.1.3	La classification du cancer de l'ovaire.....	18
2.1.4	La pathogenèse du cancer de l'ovaire épithélial	21
2.1.5	Les facteurs associés au cancer de l'ovaire épithélial.....	21
2.2	Le sommeil	22
2.2.1	L'organisation du sommeil	22
2.2.2	La régulation du sommeil et les rythmes circadiens	23
2.2.3	L'importance du sommeil et les facteurs qui lui nuisent	24
2.2.4	Le sommeil des femmes au cours de la vie	27
2.3	Le sommeil et le cancer.....	28
2.3.1	La durée de sommeil et le risque de cancer.....	28
2.3.2	Les mécanismes potentiels entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire	31
2.3.3	La revue de la littérature sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire..	32
2.3.3.1	Revue de la littérature : la stratégie de recherche	32
2.3.3.2	Revue de la littérature : la méta-analyse.....	32
2.3.3.3	Revue de la littérature : les articles primaires.....	33
2.3.3.4	Revue de la littérature : le sommaire des résultats.....	36
2.3.3.5	Revue de la littérature : les considérations reliées aux caractéristiques méthodologiques	36
2.4	Le résumé des justifications et les objectifs de l'étude.....	38
2.4.1	Le résumé des justifications de l'étude.....	38
2.4.2	Les objectifs de l'étude	38
2.4.2.1	Objectifs principaux.....	38
2.4.2.2	Objectifs secondaires	38
3	Méthodes	39
3.1	Étude PROVAQ : le devis d'étude et la population d'intérêt.....	39

3.1.1	Les cas	39
3.1.2	Les témoins.....	40
3.1.3	Les caractéristiques des non-participantes	41
3.2	Étude PROVAQ : la collecte de données	41
3.3	L'évaluation de la durée de sommeil	42
3.3.1	Les variables d'exposition pour les analyses principales.....	42
3.3.1.1	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte	42
3.3.1.2	La durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte	45
3.3.2	Les variables considérées pour les analyses de modification d'effet.....	45
3.3.3	Les participantes retenues pour l'ensemble des analyses	46
3.4	Les covariables	47
3.4.1	L'identification des variables de confusion	47
3.4.1.1	L'âge.....	49
3.4.1.2	L'éducation.....	49
3.4.1.3	La parité	49
3.4.1.4	Les autres variables.....	50
3.4.2	Les considérations reliées au recrutement et à la participation	50
3.5	Les analyses statistiques	51
3.5.1	Les analyses descriptives.....	51
3.5.2	Les analyses principales	51
3.5.2.1	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte	51
3.5.2.2	La durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte	52
3.5.3	Les analyses secondaires de modification d'effet.....	53
3.5.4	Les analyses de sensibilité.....	54
3.6	Les considérations éthiques	55
4	Résultats	56
4.1	Les analyses descriptives.....	56
4.1.1	La comparaison des caractéristiques des cas et des témoins.....	56
4.1.2	La comparaison des caractéristiques parmi les cas	56
4.2	Les analyses principales	60

4.2.1	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et durant différentes périodes	60
4.2.2	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation selon différentes classifications du cancer de l'ovaire.....	63
4.3	Les analyses secondaires de modification d'effet.....	65
4.3.1	L'analyse de modification d'effet reliée à la qualité de sommeil.....	65
4.3.2	L'analyse de modification d'effet reliée à l'utilisation d'hormonothérapie substitutive parmi les participantes ménopausées	66
4.4	Les analyses de sensibilité.....	69
4.4.1	Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans.....	70
4.4.1.1	La durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans	70
4.4.1.2	La durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans selon différentes classifications du cancer de l'ovaire	71
4.4.1.3	Les analyses de modification d'effet.....	71
4.4.2	Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation	75
4.4.2.1	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation	75
4.4.2.2	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon différentes classifications du cancer de l'ovaire	77
4.4.2.3	Les analyses de modification d'effet.....	77
4.4.3	L'analyse principale considérant certains facteurs de confusion potentiels additionnels	80
5	Discussion.....	83
5.1	Le sommaire et l'interprétation des résultats	83
5.1.1	Le sommaire des résultats	83
5.1.2	Les interprétations possibles des résultats.....	84

5.1.2.1	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et la durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte	84
5.1.2.1.1	La contextualisation des résultats.....	85
5.1.2.1.2	Les mécanismes potentiels entre une longue durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire.....	86
5.1.2.2	La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte selon différentes classifications du cancer de l'ovaire	87
5.1.2.3	Les analyses de modification d'effet.....	88
5.1.2.4	Les analyses de sensibilité.....	89
5.2	Les considérations méthodologiques.....	90
5.2.1	Le rôle de l'erreur aléatoire.....	90
5.2.2	Les biais potentiels	90
5.2.2.1	Biais d'information.....	90
5.2.2.2	Biais de sélection	92
5.2.2.3	Biais de confusion.....	94
5.2.3	Les forces de l'étude	95
5.3	Les considérations futures	95
5.4	Les implications.....	97
6	Conclusion.....	98
	Références bibliographiques	99
	Annexes.....	110
	Annexe A.....	110
	Les informations reliées aux graphes orientés acycliques	110
	Annexe B.....	129
	Le DAG relié aux analyses de sensibilité.....	129
	Annexe C.....	130
	Les informations reliées au calcul de puissance statistique	130

Liste des tableaux

Tableau 1. Les différents types de classification du cancer de l'ovaire épithélial.....	19
Tableau 2. Directives canadiennes émises par La Société canadienne de physiologie de l'exercice en matière de mouvement sur 24 heures pour la durée de sommeil	24
Tableau 3. Hypothèses et mécanismes illustrant le lien entre le sommeil et le risque de cancer selon la littérature	29
Tableau 4. Résumé des résultats des études primaires portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire.....	36
Tableau 5. Classification des tumeurs de l'ovaire invasives (Type I c. Type II)	40
Tableau 6. Caractéristiques de la population d'étude	58
Tableau 7. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire.....	62
Tableau 8. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral ...	64
Tableau 9. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon le type de tumeurs invasives	64
Tableau 10. ORs et IC à 95 % de la relation entre les difficultés à s'endormir et le risque du cancer de l'ovaire.....	67
Tableau 11. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire, avec ou sans difficultés à s'endormir	67
Tableau 12. ORs et IC à 95 % de la relation entre l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive et le sommeil et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées	68
Tableau 13. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive	68
Tableau 14. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire	71
Tableau 15. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral	73

Tableau 16. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le type de tumeurs invasives	73
Tableau 17. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire, avec ou sans difficultés à s'endormir	74
Tableau 18. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive	74
Tableau 19. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation et le risque du cancer de l'ovaire	76
Tableau 20. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon le comportement tumoral	78
Tableau 21. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon le type de tumeurs invasives	78
Tableau 22. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation, avec ou sans difficultés à s'endormir	79
Tableau 23. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive	79
Tableau 24. Caractéristiques de la population d'étude selon les variables d'ajustement additionnelles, avant et après les imputations	81
Tableau 25. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation le risque du cancer de l'ovaire, selon différents modèles de régression logistique comprenant des ensembles de variables d'ajustement distincts.....	82
Tableau 26. Relations, sources et justifications des flèches présentes dans le graphe orienté acyclique (DAG)	110
Tableau 27. Paramètres utilisés pour effectuer le calcul de puissance statistique à l'aide du calculateur web de l'université Vanderbilt [135].....	130

Liste des figures

Figure 1. DAG illustrant les liens potentiels entre la durée de sommeil au cours de la vie adulte et le cancer de l'ovaire	48
Figure 2. DAG considérant certaines variables additionnelles entre la durée de sommeil au cours de la vie adulte et le cancer ovarien	129
Figure 3. Résultat du calcul de puissance statistique : OR minimalement détectable.....	130

Liste des sigles et abréviations

c. : Contre

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CRCHUM : Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CRP : Protéine C réactive

DAG : Graphe orienté acyclique ou *Directed acyclic graph*

h : Heure

HR : Rapport des risques instantanés ou *hazard ratio*

IC95% : Intervalles de confiance à 95 %

IGF-1 : Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline

IL: Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

NF κ B : *Nuclear factor-kappa B*

NSC : Noyau suprachiasmatique

OR : Rapport de cotes ou *odds ratio*

PROVAQ : PRevention of OVArian Cancer in Quebec

PSQI : Indice de qualité du sommeil de Pittsburgh ou *Pittsburgh Sleep Quality Index*

SAS : *Statistical Analysis Software*

SSE : Statut socioéconomique

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

Remerciements

J'aimerais remercier mes superviseuses de recherche, Anita Koushik et Geneviève Gariépy, pour leur soutien, leurs conseils et leurs mots d'encouragements. Grâce à votre expertise, à votre expérience de recherche et à votre disponibilité, j'ai bénéficié d'un excellent encadrement tout au long de ma recherche. Cet encadrement exemplaire m'a permis de mener mon premier projet de recherche à terme, un projet que j'estime rigoureux et réfléchi. Vous m'avez aussi permis de développer une plus grande confiance en mes capacités, ce qui m'a récemment menée à considérer des études doctorales. Je suis sincèrement reconnaissante de l'assurance que j'ai pu gagner en travaillant sous votre supervision et j'espère avoir la chance de collaborer avec vous dans le futur.

Je souhaite aussi remercier les membres de l'équipe de recherche d'Anita Koushik qui m'ont écoutée, questionnée, conseillée et m'ont transmis une partie de leur expérience et de leur savoir durant les rencontres hebdomadaires. Même si j'ai l'impression que ces rencontres auraient été encore plus enrichissantes en personne, je suis heureuse d'avoir eu la chance d'échanger avec l'équipe virtuellement sur une base régulière. Une mention spéciale à Kevin avec qui j'ai tissé des liens d'amitié. Merci de m'avoir partagé ton intérêt pour l'épidémiologie et la vulgarisation scientifique. Je te remercie également pour ton soutien et tes mots d'encouragements.

D'un point de vue plus personnel, je souhaite souligner le support indispensable de mes parents dans tous mes projets depuis toujours. Vous m'avez offert les outils nécessaires (et plus encore) pour me permettre de réaliser mes objectifs. La réalisation de ce mémoire n'aurait donc pas été possible sans vous. Je veux également remercier Nicolas pour son écoute, sa patience, ses conseils et son aide tout au long de mon projet de recherche.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude aux participantes et au personnel de recherche de l'étude PROVAQ. Sans leur implication et leur travail, mon projet de recherche n'aurait pas pu voir le jour.

1 Introduction

Parmi les cancers affectant le système reproducteur des femmes, le cancer de l'ovaire est celui qui cause le plus de décès [1]. Plus de la moitié des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à des stades avancés, caractérisés par un sombre pronostic [1]. Cette réalité témoigne de l'absence de méthodes efficaces pour dépister la maladie de façon précoce [1]. Les principaux facteurs de risque pour le cancer de l'ovaire sont la parité, l'allaitement, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'âge et les antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire [2]. Comme ces facteurs ne sont pas facilement modifiables, il est crucial d'identifier d'autres facteurs sur lesquelles les femmes pourraient agir afin de diminuer leur risque de développer ce cancer.

La relation entre le sommeil et la santé humaine a fait l'objet d'un nombre grandissant d'études épidémiologiques depuis le début des années 2000 [3, 4]. L'intérêt considérable accordé à l'étude du sommeil est sans doute dû à ses nombreux impacts au niveau individuel et sociétal. En effet, le sommeil peut influencer les capacités émotionnelles, cognitives et physiques; le manque de sommeil a été associé à des accidents de travail et de la route, à une diminution de la performance au travail, à l'utilisation des services de santé, à certaines maladies (ex. diabète et hypertension) et à la mortalité [3, 5, 6]. De plus, l'étude de la relation entre le sommeil et la santé humaine a probablement été motivée par le nombre important de Nord-Américains souffrant d'un sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité [6-8]; au moins le tiers d'entre eux ont rapporté des durées de sommeil inférieures à celles recommandées pour leur groupe d'âge [7, 8]. Le temps de sommeil moyen des Américains a d'ailleurs diminué de 90 à 120 minutes par nuit au cours d'un demi-siècle [7]. La diminution du temps de sommeil observée dans les sociétés modernes pourrait être expliquée par différents facteurs, dont l'organisation du travail sur un horaire de 24 h, l'utilisation prolongée des écrans et l'augmentation de la prévalence de troubles du sommeil (ex. insomnie et troubles respiratoires du sommeil) [3, 6, 9].

Au cours de la dernière décennie, plusieurs recherches portant sur la relation entre le sommeil et le cancer ont vu le jour [10]. Les résultats de ces études demeurent toutefois inconsistants, possiblement parce que les variables d'intérêt (c.-à-d. la composante spécifique du sommeil et le type de cancer) n'avaient pas bien été précisées [10]. Néanmoins, ces études suggèrent que les

personnes atteintes d'un cancer sont à risque de souffrir de troubles du sommeil et que, d'un autre côté, un sommeil inadéquat (ex. le fait de souffrir d'insomnie ou d'avoir un long temps de sommeil) pourrait augmenter le risque de cancer [10]. Certains mécanismes physiologiques ont été proposés pour expliquer la relation entre le sommeil et le cancer, incluant la régulation hormonale et inflammatoire [10].

En considérant le faible nombre de facteurs modifiables pouvant contribuer à prévenir l'incidence du cancer de l'ovaire et les liens potentiels entre le sommeil et le cancer, nous nous sommes intéressés à l'association entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire. Les données utilisées pour ce projet proviennent d'une étude cas-témoins réalisée au Québec. Dans ce mémoire, nous avons d'abord présenté une mise en contexte, une revue de la littérature et les objectifs du projet (chapitre 2). Nous avons ensuite détaillé les méthodes et les résultats dans les chapitres 3 et 4. Dans les chapitres 6 et 7, nous avons interprété et évalué nos résultats et avons finalement offert une conclusion.

2 Contexte et revue de la littérature

2.1 Le cancer de l'ovaire

Dans cette section, nous présentons l'épidémiologie, la classification, la pathogenèse ainsi que les facteurs de risque associés au cancer de l'ovaire.

2.1.1 L'épidémiologie descriptive

Selon les prédictions canadiennes réalisées pour l'année 2021, le cancer de l'ovaire affecte 13,5 femmes sur 100 000 et est responsable de près de 5 % des décès attribuables au cancer chez les femmes au Canada [11]. Ces prédictions indiquent également que, parmi les cancers touchant les Canadiennes, le cancer de l'ovaire occupe le 8^e rang en termes d'incidence et le 5^e rang en termes de mortalité [11]. Le faible taux de survie après 5 ans, soit 44 %, témoigne de l'absence de méthodes de dépistage efficaces pour la détection et la prise en charge précoce de la maladie à l'échelle populationnelle [1, 11, 12]. En effet, plus de 70 % des femmes sont diagnostiquées avec un stade avancé du cancer ovarien, caractérisé par un mauvais pronostic [13, 14]. C'est la formation de métastases à des sites distants des ovaires et les complications qui y sont associée qui entraîne éventuellement le décès des femmes atteintes de ce cancer [14].

2.1.2 Les ovaires, l'ovulation et les changements hormonaux de la ménopause

Avant de présenter le cancer de l'ovaire de façon détaillée, quelques éléments associés à la reproduction des femmes sont fournis afin de faciliter la compréhension des futures sections.

Les ovaires sont responsables de produire les ovules et les hormones féminines (les estrogènes et la progestérone) [15]. Les femmes ont deux ovaires qui sont situés aux terminaisons des trompes de Fallope. Différents types de cellules forment les structures de l'ovaire : les cellules épithéliales constituent la couche externe de l'ovaire et les cellules stromales forment le tissu supportant l'ovaire ainsi que les cellules germinales [15]. Ce sont les cellules germinales qui sont à l'origine des ovocytes (c.-à-d. ovules non fécondés) [15]. L'ovulation survient environ une fois par mois; à ce moment-là, une brèche est créée dans la couche externe de l'un des ovaires afin de libérer un

ovocyte [16]. Celui-ci se loge ensuite dans l'utérus après avoir transité par la trompe de Fallope adjacente. Les menstruations surviennent si l'ovocyte n'est pas fécondé [15].

Plusieurs hormones interviennent durant l'ovulation. D'abord, l'hormone folliculo-stimulante (FSH), sécrétée par l'hypophyse, est responsable de la maturation du follicule contenant un ovocyte [17]. Le follicule est une structure qui protège l'ovocyte durant sa maturation et qui libère des estrogènes au cours de celle-ci [17]. Une fois la maturation de l'ovocyte terminée, le follicule se situe sous la surface externe de l'ovaire [16]. À ce moment-là, l'hormone lutéinisante (LH) (produite par l'hypophyse en raison du niveau élevé d'estrogènes) entraîne l'ovulation; la paroi du follicule amincie se rompt, ce qui entraîne la libération de l'ovocyte à l'extérieur de l'ovaire [16, 17]. Le follicule devient alors le corps jaune; celui-ci est responsable de la production de la progestérone et d'estrogènes [17]. Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune cesse la production de ces hormones après environ 9 jours [16, 17]. Après cette période, les niveaux d'estrogènes et de progestérone sont bas, ce qui permet la sécrétion de FSH et la maturation d'un nouvel ovocyte [17]. Si l'ovocyte est fécondé, le corps jaune sécrète la progestérone jusqu'à ce que les cellules du placenta puissent le faire [16]. Durant la grossesse, l'ovulation cesse, car la production des hormones FSH et LH est inhibée par la progestérone et la forte concentration d'estrogènes [16, 17].

La ménopause, caractérisée par l'arrêt complet des menstruations, survient généralement entre 45 et 55 ans [17]. Comme le nombre de follicules ovariens décline au cours de la vie, l'effet des hormones FSH et LH sur les ovaires diminue avec l'âge [17]. Ce phénomène freine la maturation de follicules et, par le fait même, la production d'estrogènes et de progestérone par les ovaires [17].

Après la ménopause, les ovaires ne produisent presque plus d'estrogènes et de progestérone, ce qui cause une hausse des niveaux de FSH et de LH [17]. Chez les femmes ménopausées, une quantité limitée d'estrogènes est générée par certains tissus, tels que les tissus adipeux [17]. La diminution des niveaux d'estrogènes occasionne plusieurs symptômes, dont les symptômes vasomoteurs (c.-à-d. les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes) [17].

2.1.3 La classification du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire peut se développer dans chaque type de cellules composant l'ovaire : les cellules épithéliales, stromales et germinales [13]. Les tumeurs épithéliales sont les plus répandues;

90 % des cas de cancer ovarien sont dus à celles-ci [13]. Il existe plusieurs façons de classifier et de caractériser ces tumeurs. Nous les présentons dans le Tableau 1.

Tableau 1. Les différents types de classification du cancer de l'ovaire épithélial

Type de classification	Description
Stadification	
Stade	<p>Il est possible classer le cancer de l'ovaire selon le stade de développement; cette classification est basée sur la taille du cancer où il s'est initialement développé et le niveau de propagation de celui-ci [18].</p> <p>Pour le cancer de l'ovaire épithélial, on distingue quatre stades de développement établis par la classification de FIGO [18] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • I : le cancer est limité à un ou deux ovaires; • II : le cancer s'est répandu dans le bassin; • III : le cancer s'est répandu dans certains tissus à l'extérieur du bassin, mais demeure à l'intérieur de l'abdomen; • IV : le cancer a formé des métastases à d'autres sites du corps (ex. le foie, les poumons) [18].
Classification histologique	
Grade	<p>Le grade est relié à l'apparence des cellules composant la tumeur [19]. L'aspect des cellules de tumeurs de haut grade se distingue grandement de celui des cellules normales du tissu affecté; un cancer de haut grade risque de croître et de se répandre rapidement [20]. Pour certains sous-types histologiques du cancer de l'ovaire, le grade peut varier entre 1 et 3 (où 1 signifie bas grade); pour d'autres, le grade est toujours élevé [20].</p>
Sous-type histologique	<p>Les sous-types histologiques des cancers de l'ovaire épithéliaux sont les suivants : les carcinomes séreux, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, séromucineux, de Brenner (tumeur transitionnelle) et autres (ex. mixtes, mixtes indifférenciés, carcinosarcomes) [21].</p> <p>Les sous-types histologiques les plus fréquents sont les suivants : séreux de haut grade (70 %), séreux de bas grade (5-10 %), mucineux (10 %), endométrioïdes (10 %) et à cellules claires (~5 %) [14]. Fait à noter, seules les tumeurs épithéliales séreuses ont été divisées en deux sous-types spécifiant le grade, soit le carcinome séreux de bas grade et le carcinome séreux de haut grade [20, 21].</p>

Comportement tumoral	<p>Les tumeurs épithéliales peuvent être regroupées selon le comportement des cellules cancéreuses [22]. En effet, celles-ci peuvent avoir un comportement invasif ou <i>borderline</i> (ou à la limite de la malignité) [22].</p> <p>Invasif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ces tumeurs représentent ~80 % des cas de cancers ovariens [13]. <p>Borderline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ces tumeurs représentent ~10 % des cas de cancer ovarien [13]; • Elles se logent sur les tissus, sans toutefois les pénétrer comme le font les tumeurs invasives [22]; • Contrairement aux tumeurs invasives, elles sont détectées tôt, ont un bon pronostic et touchent des femmes plus jeunes [13, 22].
Classification incorporant plusieurs caractéristiques	
« Dualistic model »	<p>Ce type de classification regroupe les tumeurs épithéliales de l'ovaire selon leur profil génétique, leur mécanisme développement et leur pronostic [14].</p> <p>Pour cette classification, les tumeurs épithéliales invasives sont regroupées dans deux groupes, soit le Type I et Type II [14].</p> <p>Type I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ces tumeurs se développent à partir de lésions préexistantes, telles que celles causées par l'endométriose [14]; • Elles sont plutôt stables au niveau génétique, elles sont détectées tôt et elles sont peu agressives [14]; • Elles incluent, par exemple, les carcinomes séreux de bas grade et endométriodes de bas grade [14]. <p>Type II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ces tumeurs résultent de la propagation d'un cancer initié dans les cellules épithéliales des trompes de Fallope [14]; • Elles sont instables au niveau génétique (présence de la mutation du gène P53), elles sont détectées tardivement et elles sont agressives [14]; • Elles incluent, par exemple, les tumeurs séreuses de haut grade et les tumeurs indifférenciées [14]; • Fait à noter, les tumeurs épithéliales séreuses de haut grade sont majoritairement détectées à des stades avancés; celles-ci sont à l'origine de la plupart des décès dus au cancer de l'ovaire [14].

2.1.4 La pathogenèse du cancer de l'ovaire épithélial

Le mécanisme de développement du cancer de l'ovaire épithélial n'est pas encore bien défini [14]. Il existe toutefois certaines hypothèses. D'abord, tel que mentionné ci-dessus, durant l'ovulation, la rupture d'un follicule ovarien mature contenant un ovocyte survient à la surface de l'ovaire [16, 17]. Ainsi, chaque fois qu'un ovocyte est libéré à l'extérieur d'un ovaire, l'épithélium de celui-ci subit des dommages qui doivent ensuite être réparés [14]. Des réparations cycliques augmentent le risque d'erreurs durant la réplication de l'ADN des cellules épithéliales; ces erreurs peuvent éventuellement causer la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses [14]. Ensuite, une autre hypothèse suggère que des niveaux élevés de certaines hormones (ex. LH, FSH, estrogènes, progestérone) modifieraient le comportement des cellules épithéliales de l'ovaire (c.-à-d. stimuleraient la prolifération cellulaire) [14, 23]. De plus, il est probable que l'ovulation répétée et les modulations hormonales puissent entraîner une réaction inflammatoire et que celle-ci contribue au développement du cancer de l'ovaire [23]. En effet, l'ovulation cause une réaction inflammatoire caractérisée par une forte hausse d'agents pro-inflammatoires comme certains facteurs de croissance, cytokines et cellules immunitaires; aussi, une grande quantité d'hormones féminines (ex. estrogènes) est également associée au recrutement d'agents pro-inflammatoires [23]. Enfin, des études plus récentes ont proposé que certains types de cancer de l'ovaire épithélial puissent initialement prendre forme à partir des cellules de l'endomètre et des trompes de Fallope (et non seulement à partir des cellules épithéliales de l'ovaire) [14]. C'est cette dernière hypothèse qui a mené à la catégorisation des tumeurs épithéliales invasives de Type I et II présentée plus haut.

2.1.5 Les facteurs associés au cancer de l'ovaire épithélial

Les principaux facteurs associés au cancer de l'ovaire sont la parité, l'allaitement, l'utilisation de contraceptifs oraux et l'hérédité [2, 24]. La parité est définie comme suit : « Nombre total d'enfants vivants mis au monde par une femme (les morts foetales ou les mortinaissances sont exclues) » [25].

Le fait d'avoir une parité supérieure à 0, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux et l'allaitement diminuent le risque du cancer de l'ovaire (possiblement en limitant le nombre d'ovulation) [13, 14]. D'autres facteurs reliés au système reproducteur des femmes ont également été associés au cancer de l'ovaire. Par exemple, la survenue précoce des premières menstruations,

l'arrivée tardive des dernières menstruations et le fait de souffrir d'endométriose ou d'infertilité ont été associés à une augmentation du risque du cancer de l'ovaire [14]. Aussi, la ligature des trompes de Fallope et l'hystérectomie ont été associées à une diminution du risque (peut-être en empêchant la propagation des cellules cancéreuses pouvant prendre forme dans ces tissus) [13, 14].

En ce qui a trait à l'hérédité, la mutation héréditaire du gène BRCA1 ou BRCA2 (« BREast CAncer gene » 1 ou 2) est la prédisposition génétique la plus courante augmentant le risque de ce cancer [14]. Ces gènes sont impliqués dans la réparation de l'ADN endommagé et sont donc importants pour éviter la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses [13]. La prévalence de ces mutations est plus élevée pour les femmes caucasiennes et encore plus pour celles ayant des origines canadiennes-françaises, islandaises ou juives ashkénazes [14].

D'autres facteurs ont également été associés au cancer de l'ovaire, dont l'âge (≥ 50 ans), l'obésité et le tabagisme (note : le tabagisme est associé à un risque plus élevé de tumeurs épithéliales du sous-type mucineux uniquement) [14]. Enfin, l'étude de certaines habitudes de vie tels que l'exercice physique et l'alimentation, n'ont pas encore mené à des résultats concluants [14].

2.2 Le sommeil

La relation entre le sommeil et le cancer de l'ovaire a peu été étudiée. Dans la présente section, nous introduisons d'abord certains concepts de bases reliés à l'organisation et la régulation du sommeil. Nous présentons ensuite l'importance du sommeil pour la santé et les facteurs pouvant lui nuire. Nous terminons cette section en décrivant certaines particularités du sommeil des femmes.

2.2.1 L'organisation du sommeil

Chaque nuit, de 4 à 6 cycles de sommeil surviennent [26, 27]. À l'intérieur d'un cycle, on observe deux types de sommeil caractérisés par différentes activités physiologiques : le sommeil paradoxal (« rapid-eye movement » ou REM) et le sommeil non paradoxal (NREM) [26]. L'alternance continue entre ces deux types de sommeil est essentielle pour assurer un sommeil sain [26]. Chaque cycle débute avec les quatre phases du sommeil non paradoxal : la phase 1 (endormissement), la phase 2 (sommeil léger) et les phases 3-4 (sommeil profond) [26]. Ces phases sont suivies par le

sommeil paradoxal [26]. Le sommeil non paradoxal est dominant au début de la nuit (représente 50-75 % du temps de sommeil) et le sommeil paradoxal le devient vers la fin de la nuit (représente 20-25 % du temps de sommeil) [26].

2.2.2 La régulation du sommeil et les rythmes circadiens

La régulation du sommeil est le résultat de l'interaction entre deux procédés qui favorisent le sommeil (la régulation homéostatique ou « process S ») ou l'éveil (la régulation circadienne ou « process C ») [26]. La régulation homéostatique augmente le sentiment de fatigue à mesure que le temps d'éveil augmente [26]. La régulation circadienne, elle, stimule l'éveil pendant le jour [26].

Durant le jour, l'effet de la régulation homéostatique est inhibé par la régulation circadienne [26]. Au coucher, l'effet d'éveil causé par cette dernière s'estompe pour donner lieu au sommeil [26]. Après une nuit de sommeil adéquate, le besoin de dormir diminue et l'effet d'éveil causé par la régulation circadienne augmente à nouveau [26]. Les rythmes circadiens régulent le cycle éveil-sommeil en fonction du cycle lumière-obscurité [26]. Sans ces rythmes, la régulation homéostatique donnerait lieu à un sommeil selon un horaire variable [26]. Dans les paragraphes suivants, nous présentons le rôle des rythmes circadiens de façon plus détaillée.

Les rythmes circadiens contrôlent les procédés biologiques de notre corps sur une période d'environ 24 h [26]. C'est le noyau suprachiasmatique (NSC) (considéré comme l'horloge centrale) situé dans l'hypothalamus qui organise les rythmes circadiens prenant place dans différents tissus (considérés comme les horloges périphériques) [26, 28]. Pour ce faire, le NSC intègre les signaux environnementaux, particulièrement la lumière, à partir de cellules présentes dans la rétine [26]. L'information reçue par le NSC est transmise au reste du corps dès la première exposition à la lumière en début de journée, ce qui entraîne le renouvellement des cycles circadiens prenant place au sein de différents tissus [26, 28]. Ainsi, l'information reliée au cycle lumière-obscurité contribue à la régulation des différents rythmes circadiens [26].

En plus de synchroniser le cycle éveil-sommeil à celui de lumière-obscurité, le NSC coordonne aussi plusieurs procédés physiologiques, tels que les cycles hormonaux, l'alimentation ainsi que l'activité motrice et cognitive [26, 28]. Il module également les niveaux de mélatonine produits par la glande pinéale [26]. Ceux-ci sont plus élevés durant la nuit [26]. L'effet immédiat de la

mélatonine sur le sommeil est faible; celle-ci sert davantage à renforcer les rythmes circadiens [26]. Enfin, le NSC contrôle la température corporelle [29]. Celle-ci est plus basse au début de la nuit, ce qui facilite l'endormissement et le maintien du sommeil; à l'inverse, elle est plus haute vers la fin de la nuit, ce qui facilite l'éveil [26]. Le dysfonctionnement du NSC (et donc des rythmes circadiens) peut nuire aux capacités cognitives et au sommeil; celui-ci peut également causer de troubles métaboliques, neurologiques et psychiatriques [28].

2.2.3 L'importance du sommeil et les facteurs qui lui nuisent

Un sommeil adéquat contribue au bon fonctionnement des capacités physiques, cognitives, émotionnelles et immunitaires [5, 30]. Pour avoir un sommeil optimal, il faut bénéficier à la fois d'une durée, d'une qualité et d'un horaire de sommeil adéquats tout en ne souffrant pas de troubles du sommeil [5]. Les recommandations en matière de durée de sommeil émises par La Société canadienne de physiologie de l'exercice sont présentées dans le Tableau 2 [31].

Tableau 2. Directives canadiennes émises par La Société canadienne de physiologie de l'exercice en matière de mouvement sur 24 heures pour la durée de sommeil

Groupe d'âge	Nombre d'heures de sommeil recommandées par nuit
5 à 13 ans	9 à 11 [32]
14 à 17 ans	8 à 10 [32]
18 à 64 ans	7 à 9 [33]
65 ans et plus	7 à 8 [34]

Selon l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (2007-2013), près du tiers des Canadiens âgés de 18 et plus rapportaient des durées de sommeil inférieures à celles recommandées pour leur groupe d'âge [8]. Seulement 3 % des personnes âgées entre 18 et 64 ans dormaient plus que le temps de sommeil recommandé [8]. Ce pourcentage était d'environ 15 % pour les personnes âgées de 65 ans et plus [8]. Aussi, plus de la moitié des femmes âgées de 18 ans et plus ont mentionné avoir des difficultés à maintenir ou à initier le sommeil [8]. Cette proportion était d'environ 40 % pour les hommes [8].

Dans les pays industrialisés comme le Canada, le fait de ne pas dormir suffisamment ou d'avoir une mauvaise qualité de sommeil représente un problème de santé publique grandissant [6]. Certains facteurs sociétaux, incluant les horaires de travail prolongés, la prévalence élevée de

troubles métaboliques (ex. diabète), l'utilisation croissante des technologies et le stress chronique ont précédemment été identifiés comme des facteurs qui contribuent à limiter l'accès à un sommeil adéquat [6]. En effet, occuper un emploi impliquant du travail par quarts (ou *shift work*), effectuer de longues journées de travail et utiliser l'Internet ou la télévision en soirée sont des exemples d'activités qui contribuent à diminuer le temps de sommeil [9].

Il est intéressant de constater qu'un sommeil insuffisant peut avoir des effets négatifs sur la santé et peut être causé par une condition de santé existante :

- Outre les troubles du sommeil (ex. insomnie, apnée du sommeil, trouble du rythme circadien du sommeil, parasomnie), plusieurs conditions de santé peuvent nuire au sommeil (ex. fibromyalgie, douleurs chroniques, arthrite, syndrome des jambes sans repos, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), asthme, maladies cardiovasculaires, troubles mentaux) [9, 35];
- Le fait de souffrir d'un sommeil insuffisant pendant plusieurs années peut contribuer au développement de maladies métaboliques (ex. diabète, obésité), de maladies cardiovasculaires (ex. hypertension, accident vasculaire cérébral) et de troubles de l'humeur (ex. dépression et anxiété) [9]. Le manque de sommeil peut également nuire à la qualité de vie et augmenter le risque de décès (toutes causes confondues) [8].

Dans la littérature, la relation entre la durée de sommeil et la survenue d'effets néfastes pour la santé est représentée par une forme de U [5]. En effet, de courtes (généralement <7 h) et de longues (généralement >8 h) durées de sommeil ont été associées avec une augmentation du risque de décès et de maladies (ex. diabète, obésité, hypertension) dans plusieurs études épidémiologiques [5, 36]. Les résultats de ces études suggèrent que le temps de sommeil devrait idéalement se situer entre 7 et 8 heures par nuit [5, 7]. D'un côté, plusieurs mécanismes biologiques démontrent que de courtes durées de sommeil sont associées à l'incidence de certaines maladies qui, par la suite, augmentent le risque de mortalité [37]. Par exemple, le manque de sommeil peut nuire à la régulation du métabolisme du glucose et, par conséquent, augmenter le risque de diabète [3, 36]. Il est aussi associé à des changements hormonaux qui contribuent à augmenter la faim et à diminuer les dépenses énergétiques, ce qui accroît le risque d'obésité [3, 36]. De plus, le manque de sommeil limite la durée du sommeil lent profond, ce qui augmente l'activité du système nerveux

sympathique et mène à une hausse de la tension artérielle [3, 36]. D'un autre côté, peu de mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet de longues durées de sommeil sur la santé [36]. Néanmoins, des études ont observé que de courtes et de longues durées de sommeil étaient associées à une hausse de certains marqueurs pro-inflammatoires [38], ce qui pourrait expliquer le lien entre une longue durée de sommeil temps et le risque de morbidité et de mortalité.

Dans les études épidémiologiques s'intéressant à la durée de sommeil, la présence de certaines maladies préexistantes et une mauvaise efficacité de sommeil pourraient avoir biaisé l'association entre le temps de sommeil et l'incidence d'effets indésirables sur la santé [5]. En effet, de longues durées de sommeil peuvent être un symptôme de certaines maladies, telles que les douleurs chroniques, la dépression et les troubles respiratoires du sommeil [5]. De plus, de longues durées de sommeil pourraient témoigner d'une mauvaise efficacité de sommeil (c.-à-d. rester longtemps au lit sans bénéficier d'un sommeil de qualité) [5, p.229].

Comme il existe peu de preuves connues démontrant que dormir plus soit dommageable pour la santé, certains organismes de santé américains ont établi que les adultes devaient dormir au moins 7 h/nuit (même si plusieurs études épidémiologiques ont noté qu'une durée de sommeil de 7-8 h/nuit était généralement associée à une diminution de risque de mortalité et de morbidité pour ce groupe) [5]. Malgré cette idée, les recommandations canadiennes suggèrent un intervalle de temps de sommeil par nuit et non un minimum à atteindre [5]. En effet, pour les adultes âgés de 18-64 ans, la durée de sommeil recommandée est de 7-9 h/nuit [39]. Cette recommandation tient compte des résultats d'études épidémiologiques indiquant qu'une durée de sommeil de 7-8 h/nuit serait optimale et des variations interindividuelles en termes de besoins de sommeil; il ne serait pas souhaitable ou justifiable d'encourager des adultes qui dorment habituellement 9 h/nuit à dormir une heure de moins [5, 39]. Toutefois, pour les personnes âgées de 65 ans et plus, l'intervalle de la durée de sommeil recommandé est plus restreint (soit 7-8 h/nuit), puisqu'un temps de sommeil de 9 h et plus par nuit est relié à une augmentation de risque de morbidité et de mortalité pour ce groupe d'âge [39]. Pour ces personnes, de longues durées de sommeil pourraient témoigner de la présence d'un problème de santé n'ayant pas encore été détecté, tel que proposé plus haut [39].

2.2.4 Le sommeil des femmes au cours de la vie

Le sommeil varie au cours de la vie. Nous présentons ici certaines causes expliquant ces variations chez les femmes à partir de l'âge des premières menstruations.

Il est intéressant de noter que les hormones sexuelles féminines, l'estrogène et la progestérone, peuvent affecter le sommeil des femmes [40]. En fait, ces hormones sont impliquées dans plusieurs procédés biologiques (ex. régulation du cycle éveil-sommeil ainsi que les fonctions respiratoires, métaboliques et cardiovasculaires) [40]. L'organisation du sommeil peut être modifiée par des fluctuations hormonales, car certaines parties du cerveau qui contrôlent le sommeil, telles que l'hypothalamus, ont des récepteurs pour la progestérone et l'estrogène [40, 41].

Durant les années reproductives, on observe que les fluctuations périodiques des hormones sexuelles dans la circulation sanguine affectent l'organisation du sommeil [40]. De plus, le fait de souffrir de symptômes prémenstruels peut engendrer des troubles de sommeil [41]. Durant la grossesse, les mécanismes responsables de réguler le sommeil (régulations homéostatique et circadienne) sont altérés par les niveaux élevés d'hormones (ex. estrogène, progestérone, ocytocine, cortisol), ce qui peut diminuer la durée et la qualité de sommeil [40, 42]. De plus, des changements métaboliques, tels que des carences en acide folique et en fer, peuvent augmenter le risque du syndrome des jambes sans repos et ainsi compromettre le sommeil [40, 41]. Des changements physiques peuvent aussi nuire au sommeil en causant, par exemple, des reflux gastriques, des difficultés respiratoires, un besoin fréquent d'uriner et des contractions de l'utérus (associées à l'augmentation des niveaux d'ocytocine la nuit) [40]. Enfin, la qualité et la durée de sommeil des femmes enceintes diminuent plus la grossesse est avancée [40].

Durant la transition vers la ménopause et après celle-ci, de 40-60 % des femmes éprouvent des troubles du sommeil (ex. éveils fréquents) et de 31-42 % des femmes souffrent d'insomnie chronique [40]. En 2005, le *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement* a indiqué que les perturbations de sommeil constituent le symptôme principal de la ménopause [40, p.201]. Différents éléments contribuent aux perturbations de sommeil vécues par ces femmes : des changements hormonaux, des troubles de santé (ex. dépression) et des symptômes vasomoteurs [40]. Les symptômes vasomoteurs (c.-à-d. les sueurs nocturnes et les bouffées de chaleur) sont responsables de perturbations importantes de sommeil [40]. Les sueurs nocturnes et

les bouffées de chaleur sont associées à des épisodes d'éveil durant la nuit; la fréquence élevée de ces symptômes peut donc se traduire par un nombre important d'éveils [43]. Ces symptômes peuvent ainsi nuire à la durée et à la qualité du sommeil, ce qui peut mener à d'autres problèmes de santé (ex. troubles de l'humeur et de la concentration) [43]. Le sommeil des femmes éprouvant ces symptômes peut être amélioré à l'aide de différents traitements, dont les traitements hormonaux [43]. Ceux-ci aident à réduire les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes [43]. Notons également que les troubles respiratoires du sommeil, comme le syndrome d'apnée obstructive du sommeil, sont deux fois plus fréquents chez les femmes péri et postménopausées que chez les femmes préménopausées [41, 44]. Cette condition, possiblement causée par la diminution de la progestérone (un stimulant respiratoire), peut compromettre le sommeil de ces femmes [41, 44].

Les changements hormonaux vécus par des femmes plus âgées pourraient affecter certains rythmes circadiens tels que celui de la température corporelle et du cycle éveil-sommeil [40]. En effet, avant la ménopause, la température du corps diminue au moment du coucher, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de mélatonine [40]. Cependant, cette baisse de température est moins marquée chez les femmes ménopausées [40]. De plus, comme les niveaux de mélatonine diminuent à la fois au cours de la ménopause et au cours du vieillissement, il a été proposé que cette diminution soit directement associée à la transition vers la ménopause [40].

Des perturbations de sommeil ont été associées à l'inflammation, aux troubles de l'humeur ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires et métaboliques chez les femmes durant la transition vers la ménopause et après celle-ci [40]. Enfin, notons que, indépendamment des changements hormonaux, l'âge affecte plusieurs aspects du sommeil, dont la régulation circadienne, l'organisation du sommeil et le risque de souffrir de troubles de sommeil [40].

2.3 Le sommeil et le cancer

2.3.1 La durée de sommeil et le risque de cancer

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à moduler le risque de cancer, tels que les facteurs environnementaux, génétiques, comportementaux et culturels [45]. Certains comportements ont été associés à une augmentation du risque de cancer (ex. la consommation de l'alcool, le tabagisme, l'inactivité physique, le fait de prendre du poids) [45]. Comme mentionné précédemment, un

sommeil inadéquat est associé à l'incidence de certains problèmes de santé dont les maladies cardiovasculaires et métaboliques, mais également certains cancers [45, 46]. Des mécanismes reliés à l'immunité, à la production de mélatonine et au métabolisme ont été proposés pour expliquer l'association entre le sommeil (incluant la durée de celui-ci) et l'incidence du cancer. Ceux-ci sont détaillés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Hypothèses et mécanismes illustrant le lien entre le sommeil et le risque de cancer selon la littérature

Hypothèse	Mécanisme proposé
<p>Altération des fonctions immunitaires</p>	<p>Le système immunitaire contribue à la régulation du sommeil, mais le sommeil participe aussi à la régulation de l'immunité [47]. Il existe donc une relation bidirectionnelle entre la régulation de ces deux procédés physiologiques [47].</p> <p>Des études ont montré que le manque de sommeil est associé à une réduction des défenses immunitaires, caractérisée par une augmentation des niveaux de d'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) ainsi qu'à l'altération de l'activité normale des cellules NK (<i>Natural Killer</i>) et des lymphocytes destinés à détruire des cellules cancéreuses [47, 48]. Ainsi, à long terme, un sommeil inadéquat (ex. éveils fréquents) pourrait mener à une réduction des défenses immunitaires et, par conséquent, augmenter le risque de cancer [48].</p> <p>Des perturbations de sommeil ainsi que de courtes et de longues durées de sommeil ont été associées à l'augmentation de certains marqueurs inflammatoires (ex. IL-6, protéine C réactive (CRP)) [38, 49]; celle-ci pourrait contribuer au développement du cancer [50].</p> <p>L'effet spécifique de certains aspects du sommeil (ex. durée, qualité) sur l'inflammation n'est pas établi [49]. Il est toutefois intéressant de noter que le fait de traiter l'insomnie mène à une réduction de l'inflammation [49, p.10].</p>
<p>Altération de la production de la mélatonine</p>	<p>La mélatonine est une hormone produite dans l'obscurité; les niveaux de celle-ci sont les plus importants vers 3 h du matin [48]. Cette hormone a des propriétés anticancéreuses; dans des contextes expérimentaux, elle prévient la réplication cellulaire ainsi que l'apparition et la progression de tumeurs [45, 48]. Il a également été proposé que la mélatonine puisse participer à la régulation des niveaux d'estrogènes [45, 48]. Les hormones sexuelles, incluant l'estrogène, sont associées à la pathogenèse de certains cancers (ex. cancer du sein, de l'endomètre et des ovaires) [45]. Ainsi, la mélatonine</p>

	<p>pourrait être impliquée dans la prévention de cancers reliés aux hormones sexuelles [45, 48].</p> <p>Le fait de dormir peu ou d'éprouver des perturbations de sommeil (ex. éveils fréquents) pourrait compromettre la production continue de mélatonine, mais peu d'études ont évalué cette hypothèse [48]. L'exposition à la lumière durant la nuit pourrait également diminuer les niveaux de mélatonine [48].</p>
Altération de procédés métaboliques	<p>Le manque de sommeil pourrait accroître le risque de troubles métaboliques et d'obésité [46]. Ceux-ci représentent des facteurs de risque pour plusieurs cancers [46, 48]. Voici les procédés biologiques et comportementaux proposés pouvant expliquer ce mécanisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une courte durée de sommeil pourrait altérer le métabolisme normal du glucose, ce qui augmenterait le risque de certaines maladies métaboliques (ex. syndrome métabolique, diabète, obésité) [45, 48]; • Les perturbations et de courtes durées de sommeil pourraient nuire à la régulation des hormones responsables de contrôler la faim [45, 48]; • Les personnes manquant de sommeil seraient moins motivées à faire de l'activité physique [48].

Malgré la présence de mécanismes biologiques et comportementaux plausibles entre la durée de sommeil et le risque de cancer en général, les quelques études épidémiologiques s'intéressant à cette association ont jusqu'à maintenant montré des résultats inconsistants [45]. Des méta-analyses portant sur le même sujet ont conclu que la durée de sommeil n'affectait pas le risque de cancer, mis à part le cancer colorectal pour lequel le risque augmente pour de longues durées de sommeil [45]. Dans une étude s'intéressant à la durée de sommeil et au risque du cancer colorectal chez les femmes ménopausées, les participantes ayant déjà utilisé un traitement d'hormonothérapie substitutive qui dormaient ≥ 9 h avaient un plus haut risque de cancer comparativement à celles qui dormaient 7-8 h [50]. À l'inverse, pour celles n'ayant jamais utilisé ce traitement, le risque de cancer colorectal était plus élevé pour les femmes qui dormaient ≤ 5 h [50]. Ainsi, il est possible que des facteurs hormonaux puissent modifier la relation entre la durée de sommeil et le risque de cancer colorectal [50]. Cette hypothèse n'a pas encore été évaluée pour le cancer de l'ovaire.

Jusqu'à présent, nous avons illustré les liens potentiels entre le sommeil et l'incidence de cancer en général. Nous nous questionnons, cependant, à savoir si le sommeil (incluant la durée de sommeil)

pouvait jouer un rôle dans le développement du cancer de l'ovaire spécifiquement. Dans les sections suivantes, nous présentons les mécanismes potentiels entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire ainsi que les articles identifiés durant une revue de la littérature portant sur ce sujet précis.

2.3.2 Les mécanismes potentiels entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire

Les mécanismes potentiels reliant la durée de sommeil et l'incidence de cancer en général présentés dans le Tableau 3 pourraient expliquer le lien entre le sommeil et le risque de cancer de l'ovaire. L'hypothèse impliquant la mélatonine est particulièrement intéressante, car des études ont montré que celle-ci contribue à prévenir l'incidence de cancers (ex. cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas, du poumon) et qu'elle est bénéfique pour le traitement de ceux-ci [23].

Comme la mélatonine participe à la régulation de la réplication cellulaire, de l'angiogenèse, de la production d'estrogène, de la mort cellulaire programmée et de l'inflammation, celle-ci est considérée comme un agent anticancéreux [23]. Elle agit également comme antioxydant [23]. Dans une étude réalisée sur des rats, le traitement prolongé de tumeurs de l'ovaire a contribué à contrer leur développement et à prévenir l'apparition de nouvelles tumeurs [23]. La mélatonine contribuerait à freiner le développement des tumeurs ovariennes, entre autres, en modulant la signalisation cellulaire de celles-ci [23]. Ici, nous présentons des exemples de ces mécanismes d'action pouvant aider à prévenir le cancer de l'ovaire [23] :

- Le caractère antioxydant de la mélatonine contribue à diminuer la présence d'espèces réactives de l'oxygène (ou « ROS ») qui peuvent endommager l'ADN;
- La mélatonine réduit l'activité du récepteur α de l'estrogène ($ER\alpha$) qui participe, entre autres, à la régulation de la prolifération cellulaire. Cette caractéristique est importante pour le contrôle du cancer ovarien, car la présence prolongée d'estrogènes mène à la prolifération de ces cellules cancéreuses;
- La mélatonine entraîne une hausse des niveaux d'une protéine responsable de maintenir l'attachement physique entre les cellules cancéreuses de l'ovaire, soit E-cadhérine; l'altération des jonctions intercellulaires attribuable à une diminution de E-cadhérine est associée à des stades avancés de cancer ovarien;
- Dans les cellules ovariennes cancéreuses, une baisse des niveaux certains agents responsables de causer l'apoptose (c.-à-d. la mort cellulaire programmée) est observée.

Toutefois, la mélatonine entraîne l'apoptose en occasionnant une hausse des niveaux de la protéine p53 qui participe à la régulation de ce procédé;

- Comme la mélatonine est capable d'entraîner une hausse d'effecteurs associés à l'activation des lymphocytes T (ex. interféron- γ , IL-2, IL-10) et de limiter l'activation de la protéine NF κ B (associée à l'inflammation et à la présence de ROS), celle-ci est considérée comme un agent qui participe à la régulation des fonctions immunitaires. D'ailleurs, la mélatonine préviendrait l'initiation et la progression du cancer de l'ovaire en réduisant la production de marqueurs inflammatoires qui sont associés à l'étiologie de ce cancer.

2.3.3 La revue de la littérature sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire

2.3.3.1 Revue de la littérature : la stratégie de recherche

Les bases de données Medline, Embase et Web of Science ont été utilisées pour rechercher les articles portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire. Les mots clés utilisés pour cette recherche étaient les suivants : "ovarian cancer*", "ovary cancer*", "cancer of ovar*", "ovarian neoplasm*", "ovary neoplasm*", "malignant ovary tumor*", "malignant ovary tumour*", "risk*", "incidence", "sleep*". De plus, afin de limiter les résultats de cette recherche aux études incluant seulement les cas incidents de cancer de l'ovaire, certains termes ont été exclus : "survivor*", "chemotherap*", "anticancer*", "anti-cancer", "cancer surgery". Parmi les 79 articles trouvés, 13 doublons ont été identifiés. Après la révision des titres et des résumés des articles, 7 études ont été conservées pour une lecture complète. Parmi ces textes, 4 étaient des études primaires et 3 étaient des méta-analyses [45, 46, 51-55].

Les sujets des trois méta-analyses issues de la revue de la littérature portaient sur la durée de sommeil et le risque de cancer en général [45, 51, 52]. Ainsi, après d'autres vérifications, nous avons finalement exclu deux de ces méta-analyses, car celles-ci tenaient compte d'un seul article portant sur le cancer de l'ovaire spécifiquement [51, 52].

2.3.3.2 Revue de la littérature : la méta-analyse

La méta-analyse de Chen et al. incluait, entre autres, trois articles primaires dans lesquels une mesure de risque relatif pour l'association entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire était disponible [45, 46, 53, 54]. En effectuant une analyse groupée (ou *pooled analysis*), Chen et al. ont

comparé le risque de cancer de l'ovaire parmi les femmes ayant une courte durée de sommeil (généralement définie comme <7 h/nuit dans ces articles) et celles ayant une longue durée de sommeil (généralement définie comme >8 h/nuit) par rapport aux femmes ayant une durée de sommeil moyenne (généralement définie comme 7-8 h/nuit). Les risques relatifs groupés obtenus pour une courte et une longue durée de sommeil comparativement à une durée de sommeil moyenne sont les suivants, respectivement : 1,05 (0,72-1,53) et 0,84 (0,46-1,52) [45]. Ces résultats pourraient suggérer qu'une longue durée de sommeil est associée à une diminution du risque du cancer l'ovaire. Cependant, il faut noter que les intervalles de confiance des risques relatifs sont larges et contiennent 1. De plus, pour la comparaison entre une courte durée de sommeil et une durée de sommeil normale, l' I^2 , un test d'hétérogénéité, était de 44,5 %; pour la comparaison entre une longue durée de sommeil et une durée de sommeil moyenne, l' I^2 était de 60,5 % [45, 56]. Ces mesures indiquent qu'il existe une hétérogénéité modérée à substantielle entre les résultats des études [56]. En somme, à partir de cette méta-analyse, il est difficile de déterminer si la durée de sommeil affecte le risque de cancer de l'ovaire.

Une présentation détaillée des trois études primaires dans lesquelles une mesure de risque relatif pour l'association entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire était disponible se retrouve dans les sous-sections suivantes. Un quatrième article portant spécifiquement sur le risque du cancer de l'ovaire et le sommeil y est également présenté.

2.3.3.3 Revue de la littérature : les articles primaires

Weiderpass et al., 2011 [54]

Cette étude de cohorte réalisée au Japon avait pour but d'identifier les facteurs de risque du cancer épithélial de l'ovaire chez les femmes japonaises. De 1990 à 1994, 45 748 Japonaises âgées de 40 à 69 ans ont accepté de participer à cette étude en remplissant un questionnaire autoadministré dans lequel elles devaient fournir des informations reliées, entre autres, à certaines habitudes de vie comme la durée de sommeil habituelle par jour rapportée en heure. Fait à noter, la période de référence pour la durée de sommeil habituelle (ex. au cours du dernier mois) n'était pas spécifiée. Les participantes ont ensuite été suivies pour une durée médiane de 16 ans. La période de suivi s'est terminée en 2008; à cette date, 86 cas de cancer épithélial de l'ovaire avaient été détectés dans la cohorte. Par rapport aux femmes qui dormaient moins de 6 h/jour, celles qui dormaient entre 6-

7 h/jour ou plus de 7 h/jour avaient un moins grand risque de développer un cancer épithélial de l'ovaire [HR_{6-7h} (IC95%): 0,5 (0,2-1,0) et HR_{>7h} (IC95%): 0,4 (0,2-0,9)]. Cependant, parmi les 86 cas, seulement 8 ont rapporté une durée de sommeil de moins de 6 h/jour.

Gu et al., 2016 [53]

L'objectif de cette étude de cohorte était d'évaluer si la durée de sommeil modifiait le risque de plusieurs types de cancers auprès de participants issus de la cohorte *NIH-AARP Health and Diet Study*. Parmi les 297 185 participants âgés de 51 à 72 ans au moment du recrutement, il y avait 123 858 femmes. Au total, 515 cas de cancer de l'ovaire sont survenus au cours de la période de suivi (1995 à 2006). Aucune autre spécification n'était présentée pour décrire le cancer de l'ovaire (ex. cancer de l'ovaire épithélial ou autre, comportement tumoral). Pour évaluer la durée de sommeil, les participants ont rempli un questionnaire autoadministré dans lequel ils devaient indiquer le nombre d'heures dormies durant une journée normale (incluant le temps de sieste) au cours de la dernière année. Par rapport aux femmes qui ont indiqué dormir 7-8 h/jour en début d'étude, celles dormant moins de 5 h/jour ou plus de 9 h/jour avaient risque plus faible de développer un cancer de l'ovaire et celles dormant 5-6 h/jour avait un risque comparable [HR_{<5h} (IC95%): 0,78 (0,45-1,37), HR_{5-6h} (IC95%): 1,05 (0,87-1,27) et HR_{≥9h} (IC95%): 0,50 (0,26-0,97)]. Notons cependant que seulement 5 % des femmes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire ont déclaré dormir moins de 5 h ou plus de 9 h par jour.

Hurley et al., 2015 [46]

L'étude de Hurley et al. porte également sur la durée de sommeil et l'incidence de plusieurs types de cancers. Au cours de cette étude, 101 609 femmes âgées de 22 à 104 ans (moyenne de 52 ans) provenant de la cohorte *California Teachers Study* ont rempli un questionnaire autoadministré au moment de leur recrutement. Dans ce questionnaire, elles ont indiqué, entre autres, leur durée de sommeil moyenne par jour en se basant sur la dernière année. À la fin de la période de suivi, de 1995-1996 à la fin de 2011, 429 participantes ont reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire. Aucune autre spécification n'est présentée pour décrire le cancer de l'ovaire. Comparativement aux femmes dormant de 7-9 h/jour, celles dormant plus de 10 h/jour avaient un plus grand risque de cancer de l'ovaire et celles dormant entre 3-6 h avaient un risque comparable [HR_{3-6h} (IC95%): 0,94 (0,75-

1,17) et $HR_{\geq 10h}$ (IC95%): 1,87 (0,92-3,80)]. Cependant, seulement 8 femmes ayant reçu un diagnostic de ce cancer ont rapporté dormir plus de 10 h/jour.

Liang et al., 2020 [55]

Ces auteurs ont étudié l'association entre le cancer de l'ovaire et la durée, la qualité ainsi que les perturbations de sommeil (incluant l'insomnie) en utilisant des données provenant de différentes études menées auprès de la cohorte du *Women's Health Initiative*. L'étude de Liang et al. inclut 109 024 femmes issues de cette cohorte. Celles-ci étaient âgées de 50 à 79 ans au moment de leur recrutement (entre 1993-1998) et avaient rapporté le nombre d'heures dormies par nuit en moyenne au cours du dernier mois (via un questionnaire autoadministré). La durée moyenne de suivi était de 15,6 années. En septembre 2018, à la fin de la période de suivi, 1000 cas de cancer de l'ovaire avaient été comptabilisés. Notons que 167 de ces cas ont été identifiés en analysant la cause de décès chez des participantes décédées au cours du suivi. Pour cette étude, les paramètres de sommeil étudiés ont été réévalués après le début du recrutement.

Les auteurs ont observé que les paramètres de sommeil étudiés (durée, qualité et perturbations) n'affectaient pas le risque du cancer de l'ovaire globalement. En effet, le risque relatif de l'association entre la durée de sommeil rapportée en début d'étude et le risque de cancer de l'ovaire était près de la valeur nulle pour toutes les catégories comparées, soit ≤ 5 , 6, 7 (référence), 8 ou ≥ 9 h par nuit [$HR_{\leq 5h}$ (IC95%): 0,92 (0,71-1,20), HR_{6h} (IC95%): 0,92 (0,78-1,08), HR_{8h} (IC95%): 0,95 (0,80-1,11) et $HR_{\geq 9h}$ (IC95%): 0,89 (0,65-1,24)]. Une analyse de sensibilité considérant des mesures de la durée de sommeil mises à jour au cours de la période de suivi a fourni des résultats comparables.

Toutefois, Liang et al., ont rapporté des associations non nulles entre des indicateurs de qualité du sommeil et le cancer de l'ovaire séreux invasif. En effet, les participantes souffrant d'insomnie avaient un plus grand risque de développer un cancer de l'ovaire séreux invasif comparativement aux femmes sans insomnie [HR (IC95%): 1,36 (1,12-1,66)]. De plus, les participantes qui bénéficiaient d'une bonne qualité de sommeil (c.-à-d. le fait d'avoir un sommeil réparateur comparativement à un sommeil normal) avaient un risque inférieur de développer le cancer de l'ovaire séreux invasif [HR (IC95%): 0,73 (0,60-0,90)]. Les auteurs ont aussi noté que l'effet de l'insomnie sur le risque de cancer différait pour les tumeurs invasives du Type I et du Type II. En

effet, pour les tumeurs invasives du Type I, le fait de souffrir d'insomnie (c. ne pas en souffrir) était associé à une diminution du risque [HR (IC95%): 0,50 (0,31-0,82)]; pour les tumeurs du Type II, le fait de souffrir d'insomnie augmentait le risque [HR (IC95%): 1,25 (1,06-1,49)].

Enfin, Liang et al., ont réalisé une analyse de sensibilité dans laquelle ils ont évalué si l'association entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire était modifiée par la présence (c. l'absence) d'insomnie. Pour ce faire, ils ont créé des variables composites (ex. durée de 5 h et présence d'insomnie, durée de 5 h sans insomnie, durée de 6 h avec insomnie, etc.). Toutefois, aucune variable composite n'a été associée au risque du cancer de l'ovaire.

2.3.3.4 Revue de la littérature : le sommaire des résultats

Afin de mieux comparer les résultats des quatre études présentées ci-dessus, nous avons réalisé un tableau sommaire (Tableau 4) à l'aide duquel il est possible de constater que ces résultats diffèrent et se contredisent.

Tableau 4. Résumé des résultats des études primaires portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire

Études	Weiderpass et al.	Gu et al.	Hurley et al.	Liang et al.
Conclusions	Courtes durées ↑ le risque	Courtes et longues durées ↓ le risque	Longues durées ↑ le risque	Pas d'association

2.3.3.5 Revue de la littérature : les considérations reliées aux caractéristiques méthodologiques

Après la révision des articles primaires présentés précédemment, nous avons soulevé certaines considérations reliées à leur méthodologie. Nous les présentons ici sous forme de points :

- La catégorisation de la durée de sommeil diffère entre les quatre études;
- Les participantes des études ont rapporté leur durée de sommeil par jour [46, 53], par nuit [55] ou la période de référence n'était pas spécifiée [54]. De plus, seule l'étude de Gu et al., ont mentionné l'inclusion du temps de sieste [53];
- Les études de Weiderpass et al., Gu et al. et Hurley et al., présentent des catégories de durée de sommeil contenant peu de cas, ce qui limite la précision des associations observées;

- Les études de Weiderpass et al., Gu et al. et Hurley et al., contrairement à l'étude de Liang et al., regroupent tous les types du cancer de l'ovaire sans tenir compte des différentes classifications de ces tumeurs (ex. comportement tumoral);
- Contrairement aux études de Gu et al., Hurley et al. et Liang et al., l'étude de Weiderpass et al. exclu les cas de tumeurs de l'ovaire *borderline*, car celles-ci ne sont pas colligées dans le registre de cancers au Japon [54];
- Les participantes de l'étude de Liang et al. étaient toutes ménopausées, ce qui n'est pas le cas dans les autres études;
- L'étude de Liang et al. est la seule à inclure d'autres paramètres reliés au sommeil en plus de la durée de celui-ci (ex. la qualité et les perturbations de sommeil). Une telle initiative pourrait permettre de mieux cerner les composantes spécifiques du sommeil qui prédisposeraient potentiellement une femme au cancer de l'ovaire. De plus, dans cette étude, les auteurs ont testé l'effet combiné de la durée et de la qualité du sommeil (présence d'insomnie). Cette analyse est intéressante, car il a été proposé que la combinaison d'une courte durée et d'une mauvaise qualité de sommeil puisse être à l'origine de troubles de santé [49];
- Dans chacun des les articles primaires présentés ci-haut, il est possible que la mesure de la durée de sommeil utilisée ne soit pas idéale, car celle-ci ne tient pas compte de la fenêtre de temps étiologique du cancer de l'ovaire. La fenêtre de temps étiologique est à la période durant laquelle une exposition a un effet causal sur l'issue d'intérêt [57, p.51]. En effet, en considérant que la durée de sommeil a été recueillie chez des participantes âgées de 50 ans et plus en moyenne dans ces études et que le cancer de l'ovaire est plus fréquemment diagnostiqué à partir de l'âge de 50 ans [22], il est possible que l'exposition ait été mesurée après la fenêtre de temps étiologique de la maladie. Même si la période correspondant à la fenêtre étiologique pour le cancer de l'ovaire n'est pas connue, il est possible de supposer que celle-ci se situe plusieurs années (voir plusieurs décennies) avant le diagnostic de la maladie. De plus, le fait d'avoir collecté une seule mesure de la durée de sommeil au moment du recrutement diminue davantage les chances que l'exposition ait été mesurée durant la période d'exposition pertinente; collecter plusieurs mesures à différents moments pourrait avoir augmenté ces chances. Notons également que cette mesure unique ne permet pas de considérer les variations temporelles de la durée de sommeil au cours de la vie et ne

permet pas d'estimer l'effet cumulatif de la durée de sommeil sur le risque de cancer de l'ovaire. Pour mieux capturer l'effet de cette exposition sur le risque, il est nécessaire de mesurer la durée de sommeil durant des périodes de la vie qui précèdent, de plusieurs années, l'incidence de la maladie.

2.4 Le résumé des justifications et les objectifs de l'étude

2.4.1 Le résumé des justifications de l'étude

L'absence de méthodes efficaces pour dépister le cancer de l'ovaire de façon précoce [1], la présence de mécanismes biologiques plausibles entre le cancer de l'ovaire et la durée de sommeil (voir les Sections 2.3.1 et 2.3.2), le faible nombre d'études épidémiologiques ayant étudié cette association ainsi que les résultats inconsistants de celles-ci sont les raisons qui nous ont motivés à étudier le rôle de la durée de sommeil dans l'étiologie du cancer de l'ovaire.

2.4.2 Les objectifs de l'étude

2.4.2.1 Objectifs principaux

Les objectifs principaux étaient 1) d'estimer l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et l'incidence du cancer de l'ovaire, 2) d'estimer l'association entre la durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte et l'incidence de la maladie et 3) d'explorer les associations entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement (*borderline* c. invasif) et le type de tumeurs (Type I c. Type II).

2.4.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer si l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire était modifiée par 1) un indicateur suggérant la présence d'une mauvaise qualité de sommeil, soit des difficultés à s'endormir et par 2) l'utilisation d'hormonothérapie substitutive chez les participantes ménopausées.

3 Méthodes

3.1 Étude PROVAQ : le devis d'étude et la population d'intérêt

Pour ce projet, nous avons utilisé les données de l'étude PRevention of OVArrian Cancer in Quebec (PROVAQ) [24]. Cette étude cas-témoins, réalisée de 2011 à 2016 à Montréal, avait pour but d'identifier les facteurs génétiques et modifiables qui sont associés avec le risque du cancer de l'ovaire. Les femmes considérées pour l'étude devaient être citoyennes canadiennes, parler anglais ou français et demeurer dans la région du Grand Montréal [24].

3.1.1 Les cas

Les cas de cancer de l'ovaire ont été répertoriés dans sept hôpitaux de Montréal entre 2010 et 2016. Les différents cancers d'intérêt étaient les suivants : le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope et le cancer du péritoine [24]. Les études portant sur le cancer de l'ovaire considèrent ces trois types de tumeurs, car celles-ci ont des caractéristiques communes (ex. signature génétique, stades de développement) et qu'elles sont traitées de la même façon [58]. Seules les femmes diagnostiquées pour la première fois avec l'un de ces cancers (c.-à-d. les cas incidents) étaient admissibles pour l'étude. De plus, le comportement de leur tumeur pouvait être *borderline* ou invasif.

Au total, 741 cas de cancer de l'ovaire ont été identifiés. Ces cas étaient âgés de 18 à 79 ans. Initialement, 89 des 741 cas ont été exclus de l'étude [24]. Les raisons d'exclusion de ces cas étaient les suivantes : 23 ne parlaient pas français ni anglais; 22 n'avaient pas la citoyenneté canadienne; 2 ont déménagé à l'extérieur du Grand Montréal; 5 n'étaient pas des cas incidents de cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine; 8 avaient une condition de santé qui les empêchait de participer à l'étude; 16 n'ont pas pu être rejoints et 13 sont décédés avant d'être rejoints [24].

Parmi 652 cas éligibles, 507 ont pris part à l'étude (taux participation de 78 %) [24]. Une révision des rapports de pathologie de ces cas a été effectuée par des pathologistes spécialisés en gynécologie [24]. Cette révision a permis d'extraire l'information concernant l'histologie, le

comportement tumoral ainsi que le grade (apparence des cellules composant la tumeur) et le stade (étendue du cancer) des tumeurs [19, 24]. Elle a également permis de valider le site des tumeurs (les ovaires, les trompes de Fallope ou le péritoine) et d'exclure 9 cas supplémentaires, car ceux-ci avaient un cancer de l'ovaire métastatique ou non épithélial [24]. Ainsi, 498 cas sont demeurés dans l'étude.

En ce qui a trait à la classification des tumeurs, les tumeurs invasives ont été classées selon le type (Type I c. Type II) tel qu'illustré dans le tableau ci-dessous [24] :

Tableau 5. Classification des tumeurs de l'ovaire invasives (Type I c. Type II)

Type I	Type II
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome séreux de bas grade • Carcinome endométriote de bas grade • Carcinome mucineux de bas grade • Carcinome à cellules claires de bas grade • Carcinome séromucineux • Carcinome de Brenner (tumeur transitionnelle) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome séreux de haut grade • Carcinome endométriote de haut grade • Carcinome indifférencié • Carcinosarcome (tumeur mixte mésodermique maligne)

3.1.2 Les témoins

L'étude visait à recruter, dans l'ensemble, un ratio de deux témoins par cas de cancer de l'ovaire [24]. Ces témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire, entre 2011 et 2016, à partir de la liste électorale de Montréal [24]. Les témoins ont été appariés par fréquence aux cas selon le district électoral et la strate d'âge (chaque strate contenait 5 années) [24].

Parmi les 2 125 témoins potentiels, 491 ont été exclus pour les raisons suivantes : 91 ne parlaient pas français ni anglais; 27 ont déménagé à l'extérieur du Grand Montréal; 214 ont subi une ovariectomie bilatérale (retrait des deux ovaires); 32 avaient une condition de santé qui les empêchait de participer à l'étude; 117 n'ont pas pu être rejoints et 10 sont décédés avant d'être rejoints [24]. Parmi les 1634 témoins éligibles, 908 se sont joints à l'étude (taux de participation de 56 %) [24]. Ainsi, le ratio témoins-cas était de 1,82:1 (908/498), ce qui est légèrement inférieur au ratio prévu pour l'étude, soit 2:1.

3.1.3 Les caractéristiques des non-participantes

Comme le taux de participation à l'étude n'était pas de 100 %, certaines caractéristiques des femmes ayant refusé de se joindre à celle-ci ont été recueillies par l'entremise d'un questionnaire court [24]. Ces informations sont importantes, car elles permettent de déceler un potentiel biais de sélection. Comparativement aux cas participants, les cas non-participants ayant répondu à ce questionnaire (62/105 cas non-participants) étaient plus âgés (âge moyen des cas : 57,3 ans chez les participants; 62,5 ans chez les non-participants), avaient un niveau d'éducation plus faible (proportion de cas ayant un niveau d'éducation inférieur ou égal à un diplôme d'études secondaires : 38,5 % des participants; 65,0 % des non-participants) et avaient une parité similaire [24]. Par rapport aux témoins participants, les témoins non-participants ayant répondu au questionnaire court (390/575 témoins non-participants) étaient plus âgés (âge moyen des témoins : 58,2 ans chez les participants; 61,7 ans chez les non-participants), avaient un niveau d'éducation plus faible (proportion des témoins ayant un niveau d'éducation inférieur ou égal à un diplôme d'études secondaires : 31,0 % des participants; 57,7 % des non participants) et avaient une parité comparable [24].

3.2 Étude PROVAQ : la collecte de données

La collecte de données de l'étude PROVAQ a été réalisée à l'aide d'un questionnaire autoadministré et d'une entrevue en personne conduite par des interviewers formés [24]. Les informations concernant l'historique de grossesse(s), de travail, du lieu(x) de résidence et de participation à des activités récréatives ont été collectées par l'entremise du questionnaire autoadministré [24]. Les informations reliées à l'historique de santé, aux antécédents familiaux de cancer, à l'utilisation de contraceptifs et de médicaments, aux menstruations, aux caractéristiques sociodémographiques, aux habitudes de vie et aux caractéristiques anthropométriques ont été collectées durant les entrevues en personne [24]. Pour les cas, les entrevues ont eu lieu 4,8 mois (en moyenne) après le diagnostic du cancer de l'ovaire [24].

3.3 L'évaluation de la durée de sommeil

3.3.1 Les variables d'exposition pour les analyses principales

3.3.1.1 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte

Les données concernant les habitudes de sommeil des participantes au cours de leur vie ont été collectées durant les entrevues en personne. La durée de sommeil a été évaluée à partir de la question suivante : « Combien de temps les lumières étaient éteintes pour la nuit ? » [59]. Les participantes devaient répondre à cette question pour six tranches d'âge (ou période) de leur vie, soit 12-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et durant les 2 dernières années [59]. Bien que l'objectif initial de cette question était d'estimer le temps pendant lequel les lumières étaient fermées pendant la nuit, celle-ci a en fait capturé la durée de sommeil des participantes. En effet, après avoir vérifié auprès de la coordonnatrice de recherche de l'étude PROVAQ, celle-ci nous a confirmé que les interviewers collectaient bien des informations sur la durée de sommeil par nuit des participantes pour cette question.

Pour estimer la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte, nous avons considéré les durées de sommeil rapportées à partir de la période 20-29 ans. Nous avons exclu la durée de sommeil rapportée pour la période 12-19 ans, car le besoin de sommeil est plus grand durant l'adolescence que durant la vie adulte (voir [Tableau 2](#)) [32, 33]. En tenant compte de cette réalité, il n'était pas souhaitable de comparer une durée de sommeil moyenne durant la vie adulte incluant la période 12-19 ans avec les recommandations ciblant les adultes. Toutefois, en considérant seulement la durée de sommeil rapportée à l'âge adulte (à partir de 20 ans), il était possible de comparer la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte aux recommandations canadiennes reliées à la durée de sommeil pour ce groupe.

Pour calculer la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte, nous avons réalisé une moyenne pondérée des durées de sommeil rapportées durant les différentes périodes à partir de la période de 20-29 ans. Ainsi, la première étape de notre démarche a été de calculer le poids relatif de la durée de sommeil rapportée pour chaque période d'intérêt. Pour ce faire, nous avons multiplié le nombre d'heures de sommeil rapportées pour cette période par le nombre d'années passées dans celle-ci. Par exemple, pour une personne de 42 ans ayant rapporté une durée de

sommeil de 7 h/nuit pour la période 40-49 ans, le poids de la durée de sommeil pour cette période était de 7 h x 2 années. Fait à noter, si une participante était âgée de 40 ans, nous considérons que le temps passé dans la période 40-49 était de **0 année**.

Nous avons réalisé deux calculs distincts pour estimer la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte; ceux-ci ne considéraient pas exactement les mêmes périodes :

Calcul 1

- Pour le premier calcul, nous avons considéré les durées de sommeil rapportées pour les périodes de 20-29 à 50-59 ans afin d'estimer la durée de sommeil moyenne par nuit entre l'âge de 20 et de 60 ans.

Calcul 2

- Pour le deuxième calcul, nous avons considéré à la fois la durée de sommeil rapportée pour les périodes 20-29 à 50-59 ans et celle rapportée pour la période des 2 dernières années afin d'estimer la durée de sommeil moyenne par nuit entre l'âge de 20 ans et l'âge au moment de la participation à l'étude.
- Nous avons utilisé la durée de sommeil rapportée durant la période des 2 dernières années afin d'estimer le temps de sommeil entre l'âge de >60 ans (pour les participantes ayant atteint cet âge) et l'âge au moment de la participation à l'étude. Ainsi, nous avons supposé que la durée de sommeil des 2 dernières années représentait la durée de sommeil entre l'âge de >60 ans et l'âge au moment de la participation.

Pour notre projet, nous avons déterminé que le Calcul 2 serait utilisé pour estimer la variable d'exposition principale, car celui-ci nous permettait d'intégrer une mesure plus récente de la durée de sommeil pour les participantes âgées de plus de 60 ans. En effet, pour une participante de 70 ans, par exemple, le sommeil rapporté au cours des 2 dernières années pourrait différer de celui rapporté au cours de la période 50-59 ans. Dans nos analyses de sensibilité, nous avons aussi effectué le Calcul 1, soit celui de la durée de sommeil moyenne pendant la vie adulte considérant le temps de sommeil rapporté pour les périodes 20-29 à 50-59 ans.

Les démarches complètes associées à ces deux calculs sont présentées dans les sous-sections suivantes.

Calcul 1 : la durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte (de 20 à 60 ans)

Pour les personnes âgées de 60 ans et moins, la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte a été calculée en effectuant la somme des poids des durées de sommeil des périodes 20-29 à 50-59 ans. Nous avons ensuite divisé cette somme par l'âge de la participante auquel on avait soustrait 20. En effet, comme nous considérons la durée de sommeil des participantes à partir de l'âge de 20 ans, le nombre maximum d'années pour lequel nous avons collecté ces données est l'âge de la participante moins 20. Ici-bas, nous présentons la formule de la durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte pour les personnes âgées de 60 ans et moins, puis un exemple pour une participante âgée de 42 ans :

$$\bar{s}_{\text{âge} \leq 60} = \frac{\sum_{i=1}^n S_i \times W_i}{A - 20}$$

A : Âge
S : Nombre d'heures de sommeil par nuit par période
W : Nombre d'années passées dans la période
i : Indicateur de la période

$$\bar{s}_{\text{âge } 42} = \frac{S_{20-29} \times W_{20-29} + S_{30-39} \times W_{30-39} + S_{40-49} \times W_{40-49} + S_{50-59} \times W_{50-59}}{A - 20}$$

$$\bar{s}_{\text{âge } 42} = \frac{9\text{h} \times 10 \text{ ans} + 6\text{h} \times 10 \text{ ans} + 7\text{h} \times 2 \text{ ans} + NA \times 0 \text{ ans}}{42 - 20} = 7,25 \text{ h}$$

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte a été calculée en effectuant la somme des poids des durées de sommeil des périodes 20-29 à 50-59 ans. Nous avons ensuite divisé cette somme par 40. En effet, comme nous considérons la durée de sommeil des participantes entre l'âge de 20 et de 60 ans, le nombre maximum d'années pour lequel nous avons collecté des données sur le sommeil est de 40 ans. Voici la formule de la durée de sommeil moyenne au cours de la vie pour les personnes âgées de plus de 60 ans :

$$\bar{s}_{\text{âge} > 60} = \frac{\sum_{i=1}^n S_i \times W_i}{40}$$

S : Nombre d'heures de sommeil par nuit par période
W : Nombre d'années passées dans la période
i : Indicateur de la période

Calcul 2 : la durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte (de 20 ans à l'âge de participation)

Pour les personnes âgées de 60 ans et moins, le calcul de la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte est le même que pour le Calcul 1 (voir sous-section précédente).

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte a été calculée en effectuant la somme des poids des durées de sommeil des périodes 20-29 à 50-59 ans et la période des 2 dernières années. Nous avons ensuite divisé cette somme par l'âge de la participante auquel on avait soustrait 20. En effet, comme nous considérons la durée de sommeil des participantes à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation à l'étude, le nombre maximum d'années pour lequel nous avons collecté des données sur le sommeil est l'âge de la participante moins 20. Voici la formule de la durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte pour les personnes âgées de plus de 60 ans :

$$\bar{s}_{\text{âge}>60} = \frac{(\sum_{i=1}^n (S_i \times W_i)) + (Y \times (A - 60))}{A - 20}$$

A : Âge
S : Nombre d'heures de sommeil par nuit par période
W : Nombre d'années passées dans la période
Y : Nombre d'heures de sommeil rapportée durant les 2 dernières années
i : Indicateur de la période

3.3.1.2 La durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte

Pour examiner l'association entre la durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire, nous avons considéré les durées de sommeil rapportées dans les périodes suivantes : 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et les 2 dernières années (pour les participantes âgées de plus de 60 ans).

3.3.2 Les variables considérées pour les analyses de modification d'effet

En plus de la durée de sommeil, nous nous sommes intéressés à la qualité de sommeil en considérant la présence de difficultés à s'endormir [60]. En effet, nous étions conscients que la durée de sommeil peut être affectée par différents éléments, dont le temps nécessaire pour

s'endormir et certaines conditions de santé (ex. reflux gastriques), tel que mentionné précédemment [53]. Nous souhaitons donc évaluer si l'association entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire était modifiée par la présence de difficultés à initier le sommeil. Pour évaluer la présence des difficultés à s'endormir, la question suivante a été posée aux participantes durant les entrevues en personne : « Durant votre vie, y-a-t-il eu des périodes d'au moins 6 mois où vous avez eu des difficultés à vous endormir ? » [59]. La période de 6 mois mentionnée dans cette question pourrait permettre de détecter des difficultés à s'endormir qui persistent dans le temps (par rapport à celles qui sont plus passagères).

Nous nous sommes également intéressés à l'utilisation d'hormonothérapie substitutive (HTS) pour vérifier l'hypothèse selon laquelle des mécanismes hormonaux puissent modifier l'association entre la durée de sommeil et le risque de cancer [50]. Ainsi, pour mieux cerner l'effet de l'HTS, nous avons limité cette analyse aux femmes ménopausées comme dans l'étude de Jiao et al. [50]. À titre de rappel, ces auteurs avaient évalué si l'HTS modifiait la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer colorectal chez les femmes ménopausées [50]. Pour savoir si les participantes de l'étude PROVAQ avaient eu recours à un traitement d'HTS, la question suivante leur a été posée durant les entrevues en personne : « Avez-vous déjà utilisé des hormones de remplacement ? » [59]. Le statut ménopausique, lui, a été déterminé en leur posant la question suivante : « Quand avez-vous eu votre dernière période de menstruation ? » [59]. Si 2 ans s'étaient écoulés entre la date des dernières menstruations et celle de la participation, les participantes étaient considérées comme ménopausées [24]. Il y avait toutefois des exceptions : en effet, certaines participantes correspondant à ce critère risquaient de produire de l'estrogène 2 ans avant la participation à l'étude pour certaines raisons (ex. utilisation d'un dispositif intra-utérin libérant des progestatifs) [24]. Parmi ces participantes, celles qui étaient âgées de <50 ans (âge médian de la ménopause naturelle des témoins) étaient considérées comme préménopausées; celles qui étaient âgées de >55 ans (90^e percentile de l'âge de la ménopause naturelle des témoins) étaient considérées comme ménopausées et celles âgées entre 50-55 ans avaient un statut ménopausique inconnu [24].

3.3.3 Les participantes retenues pour l'ensemble des analyses

Les participantes n'ayant pas rapporté leur durée de sommeil pour chacune des périodes d'intérêt (20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et 2 dernières années) étaient exclues des analyses (29 témoins et 18 cas). De plus, celles ayant rapporté une durée de sommeil inférieure ou égale à

3 h/nuit étaient également exclues (5 témoins et 6 cas). Nous avons jugé que le fait dormir aussi peu que 3 h/nuit durant plusieurs années était peu probable; ce critère d'exclusion a également été appliqué dans l'étude de Hurley et al. [46]. Enfin, la période d'induction requise pour qu'une exposition (ex. durée de sommeil) puisse influencer le risque du cancer est probablement de plusieurs années [61]. Pour tenir compte de ce principe, nous avons considéré la durée de sommeil rapportée à partir de l'âge de 20 ans pour les participantes âgées d'au moins 25 ans. De cette façon, nous estimions que l'exposition aurait la chance d'avoir eu un effet sur le risque du cancer de l'ovaire. Comme certaines participantes de l'étude PROVAQ étaient âgées de moins de 25 ans, nous les avons exclues (19 témoins et 9 cas). Le nombre total de participantes incluses dans cette étude était donc de 1320 (855 témoins et 465 cas).

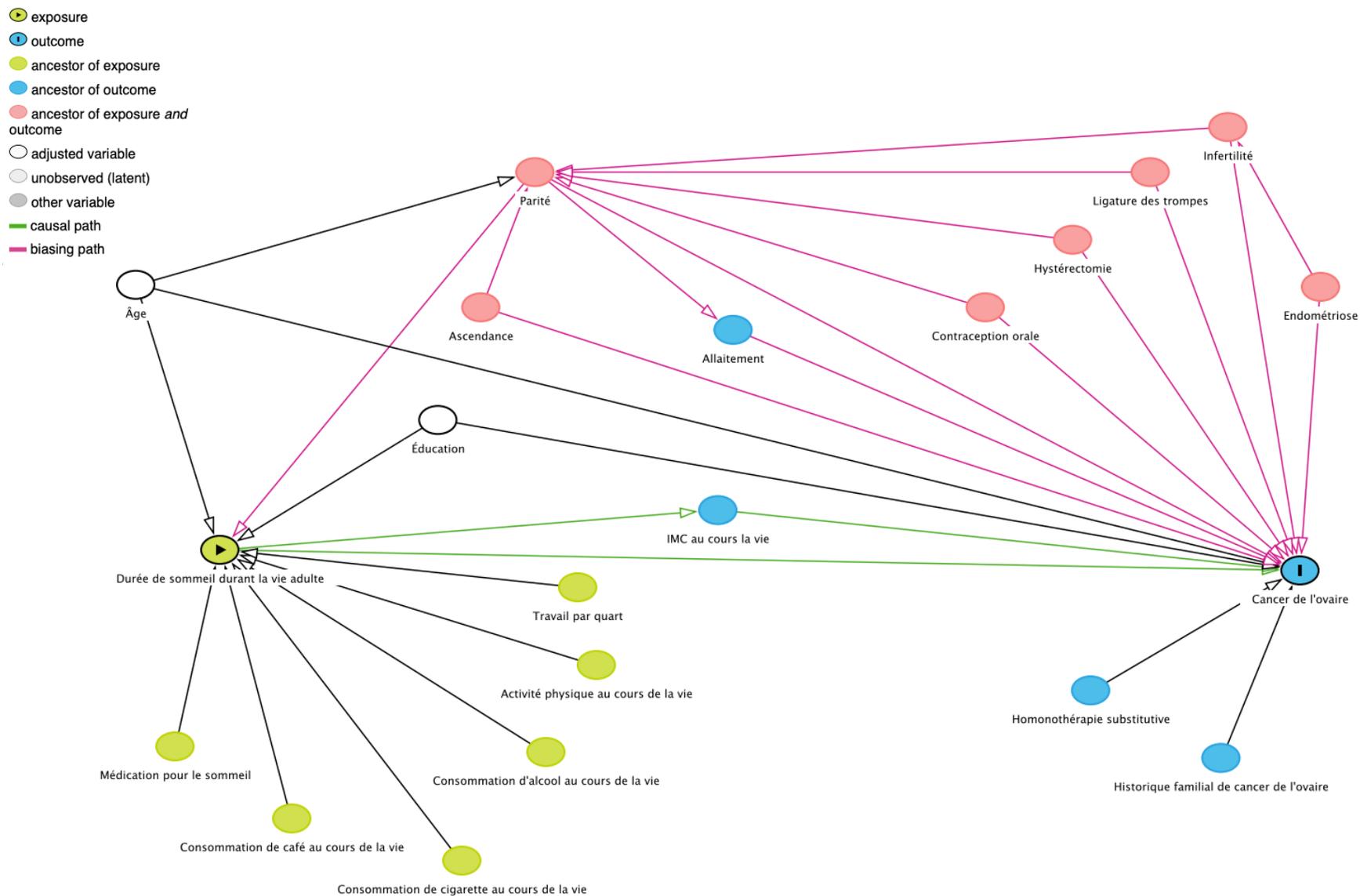
3.4 Les covariables

3.4.1 L'identification des variables de confusion

Afin d'identifier les facteurs de confusion potentiels entre la durée sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque de cancer de l'ovaire, nous avons réalisé un graphe orienté acyclique (*directed acyclic graph* ou DAG). Générer un DAG permet de mieux concevoir les liens entre les variables associées à l'exposition et à l'issue, ce qui facilite l'identification des facteurs de confusion [62]. Le DAG principal réalisé pour ce projet est présenté ci-dessous (Figure 1). Il a été créé à l'aide du site Dagitty [63].

À partir des informations fournies par ce site, nous avons identifié les variables de confusion potentielles pour notre association d'intérêt. Nous avons également repéré un ensemble restreint de variables qui nous permettrait d'estimer cette association de façon non biaisée, sans devoir contrôler pour tous les facteurs de confusion simultanément. Cet ensemble de variables représente **l'ajustement minimal**. Dans notre étude, l'ajustement minimal comprenait l'âge, l'éducation et la parité.

Figure 1. DAG illustrant les liens potentiels entre la durée de sommeil au cours de la vie adulte et le cancer de l'ovaire



Pour le reste de cette section, nous décrivons les liens potentiels entre les variables comprises dans l'ajustement minimal avec l'exposition et avec l'issue. Notez que la justification de chaque lien (ou flèche) reliant deux variables dans le DAG est décrite dans le [Tableau 26 \(Annexe A\)](#). Dans ce tableau, on compte un nombre plus élevé de liens que l'on en retrouve dans le DAG. En effet, afin de faciliter la lecture du DAG, nous avons retiré les liens qui ne modifiaient pas les variables incluses dans l'ajustement minimal. Par exemple, dans le Tableau 26, nous avons documenté les relations possibles entre l'éducation et la parité, entre l'éducation et la consommation d'alcool au cours de la vie et entre la consommation de cigarette et la consommation de café au cours de la vie. Cependant, afin d'alléger le DAG, ces liens n'apparaissent pas dans celui-ci.

3.4.1.1 L'âge

En ce qui a trait au sommeil, un âge avancé est associé à une diminution de la durée de sommeil [7, 64]. En effet, en vieillissant, l'insomnie, les moments d'éveil, les modifications de l'architecture du sommeil et les perturbations des rythmes circadiens sont plus fréquents et réduisent le temps de sommeil [40]. Pour le cancer de l'ovaire, le risque est plus élevé chez les femmes âgées de plus de 50 ans ; le risque est encore plus important pour celles âgées de plus de 65 ans [2].

3.4.1.2 L'éducation

L'éducation a été considérée comme proxy pour le statut socioéconomique (SSE). Pour le sommeil, un faible SSE a été associé à un plus haut risque de courtes durées de sommeil (<7 h/nuit) dans une étude de cohorte réalisée en Californie dont la durée du suivi était de 34 ans [7]. Le type d'emploi et l'état de santé des personnes pourraient expliquer la variation du risque de courtes durées de sommeil selon le SSE [7]. Par exemple, travailler de nuit et effectuer de longs quarts de travail sont des réalités plus communes chez les personnes ayant un SSE plus faible [65]. Par rapport au cancer de l'ovaire, les personnes ayant un statut SSE plus élevé auraient tendance à adopter de meilleures habitudes de vie et à avoir recours aux soins de santé, ce qui pourrait réduire l'incidence du cancer de l'ovaire [2, 66].

3.4.1.3 La parité

Pour la durée de sommeil, plusieurs aspects entourant le fait d'avoir donné naissance à au moins un enfant peuvent affecter le sommeil des femmes. D'abord, être enceinte réduit la qualité et la

durée de sommeil à cause de changements physiques (ex. besoin fréquent d'uriner, reflux gastriques, troubles respiratoires) et physiologiques (ex. changement dans le métabolisme du fer et de l'acide folique, ce qui augmente le risque du syndrome des jambes sans repos) [40]. Les perturbations de sommeil (sommeil de courte durée et de faible qualité) perdureraient après la naissance d'un enfant, et ce, jusqu'à ce qu'il atteigne l'âge de 6 ans [67, 68]. Les responsabilités et les préoccupations associées au fait d'avoir de jeunes enfants expliqueraient la présence prolongée de ces perturbations de sommeil [67]. Pour le cancer de l'ovaire, le fait d'avoir donné naissance au moins une fois a un effet protecteur parce que durant la grossesse, l'ovulation cesse [2]. Comme mentionné précédemment, un nombre élevé d'ovulations serait associé à un plus grand risque de cancer de l'ovaire, car des dommages sont causés à la surface épithéliale de l'ovaire durant l'expulsion de l'ovule [2].

3.4.1.4 Les autres variables

En plus des variables de l'ajustement minimal, nous avons identifié d'autres variables qui sont possiblement reliées à la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et au risque de cancer de l'ovaire. Les variables en question sont l'ascendance, le diagnostic d'endométriose, le tabagisme (paquet-année), la consommation d'alcool au cours de la vie, la pratique d'activité physique à intensité modérée ou élevée au cours de la vie et le nombre cumulatif d'années de travail par quarts effectuées. Un DAG intégrant ces variables est présenté en [Annexe B](#) (Figure 2). Les liens reliant chacune de ces variables à l'exposition et à l'issue sont plausibles, mais nous ne sommes pas en mesure de confirmer que ceux-ci sont causaux. Les justifications pour chaque lien sont présentées dans le [Tableau 26 \(Annexe A\)](#).

3.4.2 Les considérations reliées au recrutement et à la participation

Il est important de rappeler certains éléments associés au recrutement et à la participation à l'étude PROVAQ qui pourraient influencer l'inclusion de certaines variables de confusion dans les modèles statistiques. D'abord, au moment du recrutement, les témoins ont été appariés par fréquence aux cas en fonction de l'âge et du district électoral. L'appariement selon le district a uniquement été motivé par des raisons logistiques; cette procédure permettait d'assurer que la distribution régionale des témoins représentait bien celle des cas. En effet, contrairement à l'âge, le district n'était pas considéré comme un facteur de confusion potentiel. Ainsi, les modèles

statistiques ne tiennent pas compte du district électoral. Ensuite, par rapport à la participation à l'étude, rappelons que le niveau d'éducation et l'âge différaient entre les participantes et les non-participantes (voir [Section 3.1.3](#)). Afin de limiter l'influence potentielle d'une plus grande participation de femmes plus jeunes et plus éduquées, nous devions ajuster les analyses pour l'âge et l'éducation. C'est d'ailleurs pourquoi ces variables sont forcées dans le DAG. Fait à noter, dans la Figure 1, les variables forcées apparaissent en blanc et sont identifiées comme *adjusted* dans la légende. Le terme *adjusted* peut porter à confusion; ces variables devraient plutôt être identifiées comme *forced*.

3.5 Les analyses statistiques

3.5.1 Les analyses descriptives

Afin de décrire notre population d'étude, nous avons calculé les nombres et les proportions de cas et de témoins pour différents niveaux de certaines variables d'intérêt incluant, par exemple, des caractéristiques sociodémographiques ainsi que des facteurs de risque pour le cancer de l'ovaire.

3.5.2 Les analyses principales

3.5.2.1 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte

Afin d'estimer les rapports de cotes (ORs) ajustés et les intervalles de confiance (IC95%) de l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire, nous avons utilisé la régression logistique non-conditionnelle multivariée. La durée de sommeil par nuit a été catégorisée comme suit : <7 h/nuit, 7-8 h/nuit, 8-9 h/nuit et ≥ 9 h/nuit. La référence était 7-8 h/nuit. Cette catégorisation tient compte des recommandations sur la durée de sommeil ciblant les adultes et les conclusions d'études épidémiologiques s'intéressant à la relation entre la durée de sommeil et le risque de maladie [7, 33]. Comme tous les autres modèles de régression logistique utilisés pour ce projet, ce modèle contenait les facteurs de confusion compris dans l'ajustement minimal, soit l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥ 3) et le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs)).

Nous avons également utilisé la régression logistique multinomiale pour estimer les ORs de l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et certaines classifications du cancer de l'ovaire. En effet, nous avons effectué une analyse selon le comportement tumoral en modélisant une variable dépendante ayant trois niveaux : témoins, cas avec tumeurs invasives et cas avec tumeurs *borderline*. Nous avons aussi réalisé une analyse selon le type de tumeur invasive en modélisant une variable dépendante avec trois niveaux : témoins, cas avec tumeurs invasives du Type I et cas avec tumeurs invasives du Type II. Comme ces variables sont nominales (c.-à-d. il n'est pas possible de les ordonner), la régression logistique multinomiale devait être utilisée [69].

Afin de déterminer si l'association entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire différait en fonction du comportement tumoral (*borderline* c. invasif), nous avons réalisé un test d'hétérogénéité. Pour ce faire, nous avons effectué un test du rapport de vraisemblance comparant deux modèles. Le premier modèle était en fait le modèle de régression logistique multinomiale. Ce modèle incluait les coefficients de régression associés à l'exposition (durée de sommeil) pour chacun des comportements tumoraux. Ainsi, pour chaque niveau d'exposition, on obtenait deux ORs (un par comportement tumoral). Le second modèle, lui, incluait les coefficients de régression associés à l'exposition pour l'effet moyen des comportements tumoraux [70]. En d'autres mots, dans ce modèle, tous les coefficients associés aux comportements tumoraux étaient forcés à être égaux [70]. Ainsi, pour chaque niveau d'exposition, on obtenait un seul OR. Nous avons répété ce même test d'hétérogénéité pour les types de tumeurs de l'ovaire invasives (Type 1 c. Type II).

3.5.2.2 La durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte

Nous avons aussi estimé les ORs et les IC à 95 % pour l'association entre le sommeil par nuit rapportée durant différentes périodes de la vie adulte et le risque de cancer de l'ovaire. Les périodes analysées étaient : 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans et 50-59 et ≥ 60 ans (pour les participantes âgées de plus de 60 ans, la durée de sommeil de la période des 2 dernières années a été utilisée pour estimer la durée de sommeil entre cet âge et l'âge au moment de la participation). Au total, cinq modèles de régression logistique ont été utilisés pour cette analyse. En effet, la durée de sommeil pendant une période donnée (ex. 20-29 ans) correspondait à la variable dépendante dans chacun des modèles de régression logistique.

Pour chacun de ces modèles, nous avons conservé le même ensemble de variables d'ajustement (âge, éducation et parité). Il est intéressant de se questionner à savoir si l'ajustement avec la parité serait utile pour toutes les périodes de durée de sommeil étudiées. En effet, pour les participantes plus jeunes (ex. âgées entre 25 et 30 ans) qui n'auraient pas eu d'enfants au moment de la participation, il ne serait pas nécessaire d'ajuster les modèles statistiques avec la parité si on s'intéresse au sommeil durant la période 20-29 ans. Cependant, il n'est pas impossible ces participantes plus jeunes aient déjà eu des enfants au moment de leur participation. À titre informatif, dans notre étude, 20 participantes étaient âgées entre 25 et 30 ans au moment de leur participation. Parmi elles, quatre avaient déjà eu des enfants. Tel que mentionné précédemment, la parité diminue le temps de sommeil des mères durant la grossesse et durant les premières années de vie de l'enfant. Il est donc pertinent de considérer la parité comme un facteur de confusion potentiel pour l'association entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire, même pour les périodes de durée de sommeil plus précoces.

3.5.3 Les analyses secondaires de modification d'effet

Avant de réaliser l'analyse de modification d'effet reliée à la qualité de sommeil, nous avons d'abord calculé l'OR et les IC à 95 % pour l'association entre la variable d'intérêt, soit les difficultés à s'endormir (absence c. présence) et le risque du cancer de l'ovaire. Pour cette analyse, le modèle de régression logistique contenait la variable associée aux difficultés à s'endormir et les variables de l'ajustement minimal.

Ensuite, pour l'analyse de modification d'effet, nous avons utilisé deux modèles de régression logistique. Le premier contenait la variable associée aux difficultés à s'endormir, la variable de la durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte, un terme d'interaction entre celles-ci et les variables de l'ajustement minimal. Le second modèle contenait les mêmes éléments, mis à part le terme d'interaction. Le test du rapport de vraisemblance a été réalisé pour comparer le modèle incluant le terme d'interaction et le modèle excluant celui-ci; ce test nous a permis d'estimer la valeur p associée au terme d'interaction. Nous avons réalisé la même démarche pour l'analyse de modification d'effet reliée à l'utilisation d'hormonothérapie substitutive chez les participantes ménopausées.

3.5.4 Les analyses de sensibilité

Tel que mentionné dans la [section 3.3.1.1](#), nous avons effectué le calcul la durée de sommeil moyenne pendant la vie adulte en considérant le temps de sommeil rapporté entre 20-60 ans. Ainsi, nous avons repris toutes les analyses qui incluait la durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte en utilisant ce calcul.

Nous avons également refait toutes les analyses en considérant la durée de sommeil à partir de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation à l'étude. Ainsi, l'âge utilisé dans les calculs présentés dans la section 3.3.1.1 a été modifié pour l'âge auquel nous avons soustrait 2. Nous avons considéré l'âge moins 2 afin de limiter le risque que les résultats reflètent une causalité inverse. En effet, les symptômes du cancer de l'ovaire (ex. douleurs abdominales, ballonnements, besoin urgent d'uriner, fatigue [13]) pourraient affecter la durée de sommeil avant le diagnostic de la maladie. En analysant la durée de sommeil des participantes à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant le diagnostic (et donc 2 ans avant la participation à l'étude), nous estimions être en mesure de cerner l'effet de la durée de sommeil sur le risque de cancer de l'ovaire et non l'inverse (c.-à-d. l'effet du cancer de l'ovaire sur la durée de sommeil).

Enfin, nous avons réalisé une analyse de sensibilité afin d'évaluer si l'ascendance (canadienne-française, autre ascendance européenne, ascendance mixte/autre), l'endométriose (absence, présence), le tabagisme (jamais, <25, ≥25 paquets-années), la consommation d'alcool (jamais, <1, 1 à <3, ≥3 verres/semaine), la pratique d'activité physique à intensité modérée ou élevée (quartiles basés sur la distribution des témoins) et le nombre d'années passées à réaliser du travail par quarts (jamais, <5, 5 à <12, ≥12 ans) au cours de la vie affectaient les rapports de cotes estimés reliés à l'analyse principale de la présente étude, soit la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire. Pour ce faire, nous avons utilisé six modèles de régression logistique contenant les variables de l'ajustement minimal et l'une des variables d'intérêt. Ainsi, le premier modèle incluait les facteurs de confusion suivants : âge, éducation, parité et ascendance; le second modèle incluait les facteurs de confusion suivants : âge, éducation, parité, endométriose et ainsi de suite. Nous avons finalement créé un modèle qui incluait les variables de l'ajustement minimal et toutes les autres variables de confusion potentielles.

Comme moins de 2 % des valeurs étaient manquantes pour ces variables, nous avons effectué une imputation simple pour celles-ci. Cette procédure permet de conserver l'ensemble des participantes dans les analyses. Autrement, celles ayant une valeur manquante pour une ou plusieurs variables auraient été exclues, ce qui aurait mené à une diminution de la taille d'échantillon [71]. Les valeurs utilisées pour l'imputation ont été déterminées à partir de la distribution des variables chez les témoins, car nous estimions que ceux-ci représentaient les caractéristiques de population source des cas. Pour l'endométriose et l'ascendance, nous avons remplacé les valeurs manquantes par le mode en se basant sur la distribution des témoins. En ce qui a trait à la consommation l'alcool au cours de la vie, nous avons remplacé les données manquantes par la consommation médiane des témoins. Pour le tabagisme, nous avons utilisé les valeurs médianes de différentes variables reliées au tabagisme (ex. durée, nombre de paquets fumés) chez les témoins fumeurs pour calculer la variable d'intérêt, soit le nombre de paquets-années. En ce qui a trait au travail par quarts, nous avons remplacé les données manquantes par le nombre d'années médian de travail par quarts effectuées chez les témoins.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS Version 9.4.

3.6 Les considérations éthiques

Le projet de recherche relié à l'étude PROVAQ a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du CHUM en 2010 et le renouvellement annuel de l'approbation de celui-ci a été réalisé en juillet 2020. Au moment de la participation à l'étude PROVAQ, les participantes ont donné leur consentement éclairé par écrit. Pour assurer la confidentialité des participantes, nous n'utilisons pas de données nominatives dans les bases de données. Enfin, ces bases de données sont demeurées sur les serveurs du CRCHUM tout au long du projet.

4 Résultats

4.1 Les analyses descriptives

Certaines caractéristiques sociodémographiques, reproductives et hormonales de la population d'étude sont montrées dans le Tableau 6. Le nombre de participantes était de 1320 (855 témoins et 465 cas). Parmi les cas, 118 participantes étaient atteintes de tumeurs *borderline* et 347 étaient atteintes de tumeurs invasives (98 du Type I et 249 du Type II).

4.1.1 La comparaison des caractéristiques des cas et des témoins

La distribution de l'âge [l'âge moyen (écart-type) était de 58,9 (11,5) ans chez les témoins et de 58,1 (11,5) ans chez les cas], du statut ménopausique, de l'utilisation d'hormonothérapie substitutive et du diagnostic d'infertilité était similaire chez les témoins et les cas. L'ascendance des témoins et des cas était également semblable; plus de 65 % de ceux-ci avaient des origines canadiennes-françaises. Pour le niveau de scolarité, moins de cas avaient fait des études universitaires de 1^{er} cycle et de cycles supérieurs.

Comparativement aux témoins, une plus grande proportion de cas avait des antécédents familiaux au premier degré de cancer de l'ovaire. Toutefois, la distribution des antécédents familiaux de cancer du sein était similaire pour les témoins et les cas. Les cas étaient plus nombreux à avoir reçu un diagnostic d'endométriose.

Par rapport aux témoins, il y avait davantage de cas nullipares. De plus, parmi les participantes ayant donné naissance à au moins un enfant, les cas étaient plus nombreux à ne jamais avoir allaité. Par rapport aux témoins, une plus petite proportion de cas avait rapporté avoir utilisé des contraceptifs oraux pour une période de 10 ans et plus.

4.1.2 La comparaison des caractéristiques parmi les cas

Par rapport aux cas du Type II, les cas *borderline* et les cas du Type I étaient plus jeunes. En effet, [l'âge moyen (écart-type) était de 54,4 (12,5) ans pour les cas *borderline*, de 55,5 (11,7) ans pour les cas du Type I et de 61,0 (10,1) ans pour les cas du Type II]. Les participantes atteintes de

tumeurs du Type II étaient plus nombreuses à être ménopausées et à avoir utilisé l'hormonothérapie substitutive que celles atteintes des tumeurs *borderline* ou du Type I. Parmi les cas, la distribution du niveau de scolarité était comparable.

Une plus grande proportion de cas atteints de tumeurs Type II avait des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Les cas de Type I étaient les plus nombreux à avoir reçu un diagnostic d'endométriose et d'infertilité.

Par rapport aux cas du Type II, les cas *borderline* et de Type I étaient plus nombreux à être nullipares. Parmi les cas ayant mis au monde au moins un enfant, les cas de Type I étaient plus nombreux à ne jamais avoir allaité. Les cas de Type I et de Type II ont été plus nombreux à avoir subi la ligature des trompes de Fallope. Enfin, une plus grande proportion de participantes atteintes de tumeurs *borderline* avait rapporté avoir utilisé des contraceptifs oraux pour une période de 10 ans et plus.

Tableau 6. Caractéristiques de la population d'étude

	Témoins (N= 855)	Cas total (N= 465)	Cas borderline (n= 118)	Cas invasifs Type I (n= 98)	Cas invasifs Type II (n= 249)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Âge (années)					
<45	94 (11,0)	49 (10,5)	26 (22,0)	15 (15,3)	8 (3,2)
45 à <55	206 (24,1)	123 (26,5)	30 (25,4)	28 (28,6)	65 (26,1)
55 à <65	285 (33,3)	158 (34,0)	38 (32,2)	33 (33,7)	87 (34,9)
65 à <75	189 (22,1)	96 (20,6)	18 (15,3)	18 (18,4)	60 (24,1)
75+	81 (9,5)	39 (8,4)	6 (5,1)	4 (4,1)	29 (11,6)
Statut ménopausique^a					
Préménopausique	264 (31,8)	142 (31,3)	43 (37,7)	41 (43,2)	58 (23,8)
Postménopausique	565 (68,2)	311 (68,7)	71 (62,3)	54 (56,8)	186 (76,2)
Ascendance^a					
Canadienne-française	573 (67,1)	319 (68,8)	82 (69,5)	75 (76,5)	162 (65,3)
Autre ascendance européenne	205 (24,0)	106 (22,8)	26 (22,0)	15 (15,3)	65 (26,2)
Mixte ou autre	76 (8,9)	39 (8,4)	10 (8,5)	8 (8,2)	21 (8,5)
Antécédents familiaux de cancer (1^{er} degré de parenté)^a					
Cancer de l'ovaire	20 (2,3)	25 (5,5)	4 (3,4)	3 (3,1)	18 (7,3)
Cancer du sein	139 (16,7)	83 (18,2)	11 (9,5)	12 (12,5)	60 (24,5)
Niveau de scolarité					
< Secondaire	82 (9,6)	50 (10,8)	11 (9,3)	8 (8,2)	31 (12,4)
Secondaire	185 (21,6)	129 (27,7)	39 (33,1)	25 (25,5)	65 (26,1)
Collégial ou professionnel	255 (29,8)	136 (29,2)	32 (27,1)	30 (30,6)	74 (29,7)
Universitaire, 1 ^{er} cycle	234 (27,4)	102 (21,9)	19 (16,1)	27 (27,6)	56 (22,5)
Universitaire, cycles supérieurs	99 (11,6)	48 (10,3)	17 (14,4)	8 (8,2)	23 (9,2)
Parité					
Nullipare	171 (20,0)	147 (31,6)	43 (36,4)	48 (49,0)	56 (22,5)
1	145 (17,0)	96 (20,6)	20 (16,9)	19 (19,4)	57 (22,9)
2	348 (40,7)	153 (32,9)	39 (33,1)	26 (26,5)	88 (35,3)
≥3	191 (22,3)	69 (14,8)	16 (13,6)	5 (5,1)	48 (19,3)
Durée de l'allaitement (mois)^b					
Jamais	267 (39,0)	151 (47,5)	35 (46,7)	29 (58,0)	87 (45,1)
0 à <6	150 (21,9)	71 (22,3)	17 (22,7)	7 (14,0)	47 (24,4)
≥6	267 (39,0)	96 (30,2)	23 (30,7)	14 (28,0)	59 (30,6)

	Témoins (N= 855)	Cas total (N= 465)	Cas borderline (n= 118)	Cas invasifs Type I (n= 98)	Cas invasifs Type II (n= 249)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Durée d'utilisation de contraceptifs oraux (années)^a					
Jamais	159 (18,6)	99 (21,4)	14 (12,1)	20 (20,4)	65 (26,1)
0 à <2	147 (17,2)	87 (18,8)	25 (21,6)	22 (22,4)	40 (16,1)
2 à <10	317 (37,1)	184 (39,7)	42 (36,2)	37 (37,8)	105 (42,2)
≥ 10	232 (27,1)	93 (20,1)	35 (30,2)	19 (19,4)	39 (15,7)
Ligature des trompes de Fallope					
Non	620 (72,5)	362 (77,8)	100 (84,7)	75 (76,5)	187 (75,1)
Oui	235 (27,5)	103 (22,2)	18 (15,3)	23 (23,5)	62 (24,9)
Utilisation d'hormonothérapie substitutive^a					
Non	574 (68,0)	301 (65,3)	84 (71,8)	67 (69,8)	150 (60,5)
Oui	270 (32,0)	160 (34,7)	33 (28,2)	29 (30,2)	98 (39,5)
Diagnostic d'endométriose^a					
Non	792 (94,1)	413 (90,6)	103 (90,4)	81 (84,4)	229 (93,1)
Oui	50 (5,9)	43 (9,4)	11 (9,6)	15 (15,6)	17 (6,9)
Diagnostic d'infertilité					
Non	807 (95,3)	430 (93,9)	111 (94,9)	89 (91,8)	230 (94,3)
Oui	40 (4,7)	28 (6,1)	6 (5,1)	8 (8,2)	14 (5,7)

^aValeurs manquantes : statut ménopausique (26 témoins, 12 cas), ascendance (1 témoins, 1 cas), utilisation d'hormonothérapie substitutive (11 témoins, 4 cas), historique familial de cancer (22 témoins, 8 cas), durée d'utilisation de contraceptifs oraux (2 cas), diagnostic d'endométriose (13 témoins, 9 cas), diagnostic d'infertilité (8 témoins, 7 cas)

^bExcluant les femmes nullipares (171 témoins, 147 cas)

4.2 Les analyses principales

Pour les analyses principales et secondaires, nous avons considéré la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 ans et l'âge de participation. À titre de rappel, nous présentons ici certains éléments méthodologiques associés à cette variable d'exposition (qui est en fait la variable d'exposition principale de ce projet) :

- Pour les participantes âgées de ≤ 60 ans, nous avons utilisé la durée de sommeil rapportée entre l'âge de 20 et 59 ans pour calculer la moyenne pondérée de la durée de sommeil au cours de la vie adulte;
- Pour les participantes âgées de >60 ans, nous avons considéré la durée de sommeil rapportée entre l'âge de 20 et 59 ans **et** celle rapportée au cours de la période des 2 dernières années pour calculer la moyenne pondérée de la durée de sommeil au cours de la vie adulte. Pour ces personnes, la durée de sommeil rapportée au cours des 2 dernières années a été utilisée pour estimer le sommeil entre >60 ans et l'âge au moment de la participation;
- Ainsi, peu importe l'âge des participantes, le nombre maximal d'années durant lesquelles des données sur la durée de sommeil ont été collectées équivalait à l'âge des participantes auquel on avait soustrait 20 ans.

4.2.1 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et durant différentes périodes

Le Tableau 7 illustre les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire. Les associations entre la durée de sommeil par nuit durant différentes périodes de la vie adulte et le cancer de l'ovaire y sont également présentées.

Concernant la durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte, pour une durée de sommeil supérieure ou égale à 9 h/nuit, par rapport à une durée de 7-8 h/nuit, l'OR suggérait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,59 (1,05-2,40)]. Pour des durées de sommeil de <7 h et de 8-9 h/nuit, les ORs étaient près de la valeur nulle [OR $_{<7h}$ (IC95%): 1,03 (0,72-1,48) et OR $_{8-9h}$ (IC95%): 0,98 (0,75-1,27)].

Quant à la durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte, pour une durée de sommeil de ≥ 9 h/nuit, l'OR suggérait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire pour les périodes 20-29 [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,32 (0,93-1,85) et ≥ 60 ans OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,51 (0,91-2,50)]. Notons que ces intervalles de confiance incluait la valeur nulle. Pour l'ensemble des périodes, les ORs pour des durées de sommeil de < 7 h et de 8-9 h/nuit étaient près de la valeur nulle.

Tableau 7. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire

Durée de sommeil (heure/nuit)	Témoins (N=855) n (%)	Cas (N=465) n (%)	OR^a (IC95%)
Moyenne au cours de la vie adulte ^b	n = 855	n = 465	
<7	114 (13,3)	66 (14,2)	1,03 (0,72-1,48)
7 à <8	339 (39,7)	176 (37,9)	1,00 (réf.)
8 à <9	336 (39,3)	170 (36,6)	0,98 (0,75-1,27)
≥9	66 (7,7)	53 (11,4)	1,59 (1,05-2,40)
20 à 29 ans	n = 855	n = 465	
<7	91 (10,6)	51 (11,0)	1,00 (0,66-1,53)
7 à <8	219 (25,6)	111 (23,9)	1,00 (réf.)
8 à <9	381 (44,6)	196 (42,2)	1,05 (0,78-1,40)
≥9	164 (19,2)	107 (23,0)	1,32 (0,93-1,85)
30 à 39 ans ^c	n = 843	n = 457	
<7	97 (11,5)	62 (13,6)	1,17 (0,79-1,74)
7 à <8	246 (29,2)	126 (27,6)	1,00 (réf.)
8 à <9	363 (43,1)	194 (42,5)	1,07 (0,81-1,42)
≥9	137 (16,3)	75 (16,4)	1,07 (0,74-1,54)
40 à 49 ans ^c	n = 797	n = 431	
<7	108 (13,6)	59 (13,7)	0,92 (0,62-1,37)
7 à <8	244 (30,6)	134 (31,1)	1,00 (réf.)
8 à <9	326 (40,9)	174 (40,4)	1,00 (0,75-1,33)
≥9	119 (14,9)	64 (14,9)	0,95 (0,65-1,40)
50 à 59 ans ^c	n = 671	n = 345	
<7	94 (14,0)	47 (13,6)	1,00 (0,65-1,54)
7 à <8	200 (29,8)	99 (28,7)	1,00 (réf.)
8 à <9	263 (39,2)	133 (38,6)	1,05 (0,76-1,46)
≥9	114 (17,0)	66 (19,1)	1,14 (0,76-1,69)
≥60 ans ^{c,d}	n = 389	n = 204	
<7	50 (11,8)	27 (12,5)	1,15 (0,61-2,14)
7 à <8	77 (19,8)	35 (17,3)	1,00 (réf.)
8 à <9	149 (38,0)	69 (33,9)	1,02 (0,62-1,68)
≥9	113 (30,4)	73 (36,3)	1,51 (0,91-2,50)

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation

^cDes données manquantes sont observées pour les durée de sommeil rapportées durant les périodes 30-39, 40-49, 50-59 et ≥60 ans, car certaines participantes n'avaient pas atteint l'âge de ces périodes au moment de la participation

^dPour les participantes âgées de >60 ans, nous avons utilisé la durée de sommeil rapportée durant les 2 dernières années pour estimer la durée de sommeil entre l'âge de >60 ans et l'âge au moment de la participation

4.2.2 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation selon différentes classifications du cancer de l'ovaire

Concernant l'analyse selon le comportement tumoral (Tableau 8), pour une durée de sommeil de ≥ 9 h/nuit au cours de la vie adulte, comparativement à une durée de 7-8 h/nuit, l'OR a suggéré une augmentation du risque des tumeurs de l'ovaire invasives [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,46 (0,92-2,32)] et *borderline* [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,91 (1,01-3,61)]. Notons que l'intervalle de confiance pour les tumeurs invasives contenait la valeur nulle. Pour une durée de sommeil de < 7 h/nuit, l'OR a suggéré une diminution du risque de tumeurs *borderline* [OR $_{< 7h}$ (IC95%): 0,74 (0,39-1,42)], bien que l'intervalle de confiance était large et incluait la valeur nulle. Pour une durée de sommeil de 8-9 h/nuit, l'OR était près de la valeur nulle, peu importe le comportement tumoral. La valeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs de comportement invasif et *borderline* était de 0,41.

Quant à l'analyse selon le type de tumeurs invasives (Tableau 9), pour une durée de sommeil de ≥ 9 h/nuit au cours de la vie adulte, les ORs suggéraient une augmentation du risque des tumeurs du Type I [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 2,48 (1,20-5,14)] et une légère augmentation du risque pour les tumeurs du Type II [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,19 (0,70-2,02)]. Notons que l'intervalle de confiance pour les tumeurs invasives du Type II contenait la valeur nulle. Pour une durée de sommeil de < 7 h/nuit, l'OR suggérait une légère augmentation de risque pour les tumeurs invasives du Type I, bien que l'intervalle de confiance contenait la valeur nulle [OR $_{< 7h}$ (IC95%): 1,22 (0,62-2,38)]. Enfin, pour une durée de sommeil de 8-9 h/nuit, les ORs étaient près de la valeur nulle, peu importe le type de tumeurs invasives. La valeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs invasives de Type I et de Type II était de 0,36.

Tableau 8. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs N=347		Cas borderline N=118		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	114 (13,3)	52 (15,0)	1,14 (0,77-1,69)	14 (11,9)	0,74 (0,39-1,42)	0,41
7 à <8	339 (39,7)	129 (37,2)	1,00 (réf.)	47 (39,8)	1,00 (réf.)	
8 à <9	336 (39,3)	130 (37,5)	1,00 (0,75-1,34)	40 (33,9)	0,90 (0,57-1,42)	
≥9	66 (7,7)	36 (10,4)	1,46 (0,92-2,32)	17 (14,4)	1,91 (1,01-3,61)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation

^cValeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs de comportement invasif et borderline

Tableau 9. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon le type de tumeurs invasives

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs du Type I N=98		Cas invasifs du Type II N=249		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	114 (13,3)	15 (15,3)	1,22 (0,62-2,38)	37 (14,9)	1,11 (0,72-1,73)	0,36
7 à <8	339 (39,7)	32 (32,7)	1,00 (réf.)	97 (39,0)	1,00 (réf.)	
8 à <9	336 (39,3)	38 (38,8)	1,19 (0,72-1,98)	92 (37,0)	0,93 (0,67-1,28)	
≥9	66 (7,7)	13 (13,3)	2,48 (1,20-5,14)	23 (9,2)	1,19 (0,70-2,02)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation

^cValeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs invasives du Type I et du Type I

4.3 Les analyses secondaires de modification d'effet

Dans cette section, nous présentons les analyses réalisées pour évaluer si l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire était modifiée par des facteurs reliés à la qualité de sommeil et à l'utilisation d'hormonothérapie substitutive chez les participantes ménopausées.

4.3.1 L'analyse de modification d'effet reliée à la qualité de sommeil

Les résultats de l'analyse de l'effet principal de difficultés à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs au cours de la vie sur le risque du cancer de l'ovaire sont présentés dans le Tableau 10. L'association entre les difficultés à s'endormir (présence c. absence) et le risque du cancer de l'ovaire ne semblait pas différer de la valeur nulle [OR (IC95%): 1,05 (0,83-1,33)] (Tableau 10).

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique de difficultés à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs se trouvent dans le Tableau 11. Pour les participantes n'ayant jamais eu des difficultés à s'endormir, les ORs pour des durées de sommeil au cours de la vie adulte de <7 h/nuit et de ≥ 9 h/nuit, comparativement à une durée de 7-8 h/nuit, suggéraient une diminution et une légère augmentation du risque du cancer de l'ovaire respectivement [OR $_{<7h}$ (IC95%): 0,83 (0,49-1,40) et OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,21 (0,68-2,14)]. Notons que ces intervalles de confiance contenaient la valeur nulle. Pour les participantes ayant déjà éprouvé des difficultés à s'endormir, les ORs pour des durées de sommeil <7 h et de ≥ 9 h/nuit suggéraient une augmentation du risque du cancer de l'ovaire [OR $_{<7h}$ (IC95%): 1,24 (0,74-2,06) et OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 2,13 (1,16-3,91)]. Notons que l'intervalle de confiance pour une durée de sommeil de <7 h/nuit contenait la valeur nulle. De plus, pour ces participantes, l'OR pour une durée de 8-9 h/nuit suggérait une diminution du risque, bien que l'intervalle de confiance incluait la valeur nulle [OR $_{8-9h}$ (IC95%): 0,83 (0,54-1,26)]. La valeur p associée au terme d'interaction entre la durée de sommeil et les difficultés à s'endormir était de 0,12.

4.3.2 L'analyse de modification d'effet reliée à l'utilisation d'hormonothérapie substitutive parmi les participantes ménopausées

Les résultats reliés à l'analyse de l'effet principal de l'utilisation d'hormonothérapie substitutive (HTS) sur le risque du cancer de l'ovaire chez les participantes ménopausées sont présentés dans le Tableau 12. Parmi les 876 participantes ménopausées, les données sur l'utilisation d'HTS étaient disponibles 868 d'entre elles (560 témoins et 308 cas). Pour les participantes ayant déjà utilisé ce traitement, comparativement à celles ne l'ayant jamais utilisé, l'OR suggérait une légère augmentation du risque du cancer de l'ovaire [OR (IC95%): 1,20 (0,90-1,61)] (Tableau 12). Notons que l'intervalle de confiance contenait la valeur nulle.

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique d'utilisation d'HTS chez les participantes ménopausées sont présentés dans le Tableau 13. Pour les participantes ménopausées n'ayant jamais utilisé un traitement d'HTS, les ORs pour des durées de sommeil <7 h, de 8-9 h et de ≥ 9 h/nuit au cours de la vie adulte, comparativement à une durée de 7-8 h/nuit, suggéraient une augmentation du risque du cancer de l'ovaire [OR_{<7h} (IC95%): 1,33 (0,76-2,33), OR_{8-<9h} (IC95%): 1,21 (0,77-1,91) et OR _{≥ 9 h} (IC95%): 1,60 (0,81-3,18)]. Notons que ces intervalles de confiance contenaient la valeur nulle. Pour les participantes ménopausées ayant déjà utilisé un traitement d'HTS, les ORs pour des durées de sommeil <7 h et de ≥ 9 h/nuit suggéraient une diminution et une augmentation de risque respectivement [OR_{<7h} (IC95%): 0,81 (0,39-1,68) et OR _{≥ 9 h} (IC95%): 1,43 (0,64-3,16)], bien que ces intervalles de confiance contenaient la valeur nulle. De plus, pour ces participantes, l'OR pour une durée de sommeil 8-9 h/nuit était près de la valeur nulle [OR_{8-<9h} (IC95%): 0,91 (0,57-1,45)]. La valeur p reliée au terme d'interaction entre la durée de sommeil et l'utilisation d'hormonothérapie substitutive était de 0,70.

Tableau 10. ORs et IC à 95 % de la relation entre les difficultés à s'endormir et le risque du cancer de l'ovaire

	Témoins (N=855) n (%)	Cas (N=465) n (%)	OR ^a (IC95%)
Difficulté à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs au cours de la vie^b	n = 855	n = 464	
Absence	492 (57,4)	259 (55,8)	1,00 (réf.)
Présence	363 (42,5)	205 (44,2)	1,05 (0,83-1,33)

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeur manquante : 1 cas

Tableau 11. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire, avec ou sans difficultés à s'endormir

	Témoins n	Cas n	OR ^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte ^c				<i>P</i> _{interaction} ^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Difficulté à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs au cours de la vie^b							
Absence	492	259	0,83 (0,49-1,40)	1,00 (réf.)	1,09 (0,77-1,53)	1,21 (0,68-2,14)	0,12
Présence	363	205	1,24 (0,74-2,06)	1,00 (réf.)	0,83 (0,54-1,26)	2,13 (1,16-3,91)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeur manquante : 1 cas

^cPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation

^d*P*_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

Tableau 12. ORs et IC à 95 % de la relation entre l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive et le sommeil et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées

	Témoins (N=855) n (%)	Cas (N=465) n (%)	OR^a (IC95%)
Utilisation d'hormonothérapie substitutive^b	n = 560	n = 308	
Non	317 (56,6)	162 (52,6)	1,00 (réf.)
Oui	243 (43,4)	146 (47,4)	1,20 (0,90-1,61)

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeurs manquantes : 8 (5 témoins, 3 cas)

Tableau 13. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive

	Témoins n	Cas n	OR^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte^c				P_{interaction}^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Utilisation d'hormonothérapie substitutive^b							
Non	317	162	1,33 (0,76-2,33)	1,00 (réf.)	1,21 (0,77-1,91)	1,60 (0,81-3,18)	0,70
Oui	243	146	0,81 (0,39-1,68)	1,00 (réf.)	0,91 (0,57-1,45)	1,43 (0,64-3,16)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeurs manquantes : 8 (5 témoins, 3 cas)

^cPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation

^dP_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

4.4 Les analyses de sensibilité

Dans le cadre de notre projet, trois analyses de sensibilité ont été réalisées. Nous les introduisons brièvement ici.

Dans les analyses décrites jusqu'à présent, nous avons considéré la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et l'âge au moment de la participation (c.-à-d. la variable d'exposition principale). Pour les deux premières analyses de sensibilité, nous avons refait les analyses principales et secondaires, mais en utilisant deux autres variables d'exposition. Pour la première, nous nous intéressons à la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans; pour la seconde, nous nous intéressons à la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation. Ces variables sont en fait des conceptualisations différentes de la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte. Pour la troisième analyse de sensibilité, nous avons repris l'analyse principale en considérant d'autres facteurs de confusion potentiels.

Nous avons énuméré les titres des sections portant sur ces trois analyses de sensibilité ci-dessous pour qu'elles soient facilement repérées :

1. Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans;
2. Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation;
3. L'analyse principale considérant certains facteurs de confusion potentiels additionnels.

4.4.1 Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans

Pour cette première analyse de sensibilité, nous avons considéré la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans. À titre de rappel, nous présentons certains détails méthodologiques reliés à cette variable d'exposition :

- Pour l'ensemble des participantes, nous avons utilisé la durée de sommeil rapportée entre l'âge de 20 et 59 ans pour calculer la moyenne pondérée de la durée de sommeil au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans.
- Ainsi, peu importe l'âge des participantes, le nombre maximal d'années durant lesquelles des données sur la durée de sommeil ont été collectées est de 40 ans.

Globalement, les résultats de cette analyse de sensibilité étaient semblables à ceux des analyses principales et secondaires qui considéraient la durée de sommeil par nuit au cours de la vie à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation. Dans les sous-sections suivantes, nous soulevons les quelques différences observées.

4.4.1.1 La durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans

Le Tableau 14 contient les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 7, nous avons noté que l'OR pour une durée de sommeil de <7 h/nuit était légèrement plus élevé, mais demeurait tout de même près de la valeur nulle [OR_{<7h} (IC95%): 1,16 (0,81-1,67)].

Tableau 14. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins (N=855) n (%)	Cas (N=465) n (%)	OR^a (IC95%)
Au cours de la vie adulte ^b	n = 855	n = 465	
<7	109 (12,8)	68 (14,6)	1,16 (0,81-1,67)
7 à <8	334 (39,1)	170 (36,6)	1,00 (réf.)
8 à <9	344 (40,2)	171 (36,8)	0,99 (0,76-1,30)
≥9	68 (8,0)	56 (12,0)	1,65 (1,10-2,49)

^aModèle ajusté pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil entre l'âge de 20 et de 60 ans

4.4.1.2 La durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans selon différentes classifications du cancer de l'ovaire

Le Tableau 15 contient les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 8, nous avons observé que, pour les tumeurs *borderline*, l'association entre une durée de sommeil <7 h/nuit au cours de la vie adulte et le risque de cancer de l'ovaire avait été atténuée [OR_{<7h} (IC95%): 0,96 (0,51-1,80)] (Tableau 15).

Le Tableau 16 contient les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le type de tumeurs invasives. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 9, nous n'avons pas noté de différences importantes.

4.4.1.3 Les analyses de modification d'effet

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique de difficultés à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs se trouvent dans le Tableau 17. En comparant ces résultats avec ceux du Tableau 11, nous avons observé que, pour les femmes n'ayant jamais eu de difficultés à s'endormir, l'association entre une durée de sommeil <7 h/nuit et le risque du cancer de l'ovaire avait été atténuée [OR_{<7h} (IC95%): 1,01 (0,60-1,61)].

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique d'utilisation d'hormonothérapie substitutive (HTS) parmi les femmes ménopausées se trouvent dans le Tableau 18. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 13, nous avons noté certains changements. En effet, pour les participantes ménopausées n'ayant jamais utilisé un traitement d'HTS, l'association entre une durée de 8-9 h/nuit et le risque du cancer de l'ovaire a été atténuée [OR_{8-9h} (IC95%): 1,02 (0,65-1,61)]. De plus, pour les participantes ménopausées ayant déjà utilisé ce traitement, les ORs pour des durées de <7 h et de 8-9 h/nuit ont changé de direction pour devenir positifs (plutôt qu'inverses), mais sont tout de même demeurés cohérents avec la valeur nulle [OR_{<7h} (IC95%): 1,17 (0,58-2,37) et OR_{8-9h} (IC95%): 1,16 (0,72-1,85)] (Tableau 18).

Tableau 15. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs n=347		Cas borderline n=118		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	109 (12,8)	52 (15,0)	1,23 (0,83-1,82)	16 (13,6)	0,96 (0,51-1,80)	0,69
7 à <8	334 (39,1)	126 (36,3)	1,00 (réf.)	44 (37,3)	1,00 (réf.)	
8 à <9	344 (40,2)	130 (37,5)	1,00 (0,74-1,33)	41 (34,8)	0,97 (0,61-1,54)	
≥9	68 (8,0)	39 (11,2)	1,53 (0,97-2,41)	17 (14,4)	1,98 (1,04-3,76)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil entre l'âge de 20 et de 60 ans

^cValeur *p* reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs de comportement invasif et borderline

Tableau 16. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le type de tumeurs invasives

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs du Type I n=98		Cas invasifs du Type II n=249		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	109 (12,8)	15 (15,3)	1,30 (0,66-2,54)	37 (14,9)	1,19 (0,77-1,86)	0,38
7 à <8	334 (39,1)	32 (32,7)	1,00 (réf.)	94 (37,8)	1,00 (réf.)	
8 à <9	344 (40,2)	37 (37,8)	1,15 (0,69-1,92)	93 (37,4)	0,93 (0,67-1,29)	
≥9	68 (8,0)	14 (14,3)	2,55 (1,25-5,21)	25 (10,0)	1,25 (0,74-2,11)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil entre l'âge de 20 et de 60 ans

^cValeur *p* reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs invasives de Type I et de Type II

Tableau 17. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire, avec ou sans difficultés à s'endormir

	Témoins	Cas	OR ^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte ^c				<i>P</i> _{interaction} ^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Difficulté à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs au cours de la vie^b	n	n					
Absence	492	259	1,01 (0,60-1,69)	1,00 (réf.)	1,08 (0,76-1,52)	1,27 (0,72-2,23)	0,26
Présence	363	205	1,32 (0,79-2,20)	1,00 (réf.)	0,87 (0,57-1,32)	2,19 (1,20-4,01)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeur manquante : 1 cas

^cPrend en compte la durée de sommeil entre l'âge de 20 et de 60 ans

^d*P*_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

Tableau 18. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive

	Témoins	Cas	OR ^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte ^c				<i>P</i> _{interaction} ^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Utilisation d'hormonothérapie substitutive au cours de la vie^b	n	n					
Non	317	162	1,34 (0,76-2,39)	1,00 (réf.)	1,02 (0,65-1,61)	1,59 (0,81-3,11)	0,95
Oui	243	146	1,17 (0,58-2,37)	1,00 (réf.)	1,16 (0,72-1,85)	1,70 (0,77-3,72)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeurs manquantes : 8 (5 témoins, 3 cas)

^cPrend en compte la durée de sommeil entre l'âge de 20 et de 60 ans

^d*P*_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

4.4.2 Les analyses principales et secondaires considérant la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation

Pour cette seconde analyse de sensibilité, nous avons considéré la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 ans et jusqu'à 2 ans avant la participation. Nous présentons ici un élément méthodologique associé à cette variable d'exposition :

- Pour créer cette variable, nous avons refait les calculs utilisés pour les analyses principales et secondaires, mais en considérant l'âge-2 au lieu de l'âge (voir section 4.2).

En général, les résultats de cette analyse de sensibilité étaient presque identiques à ceux des analyses principales et secondaires qui considéraient la durée de sommeil par nuit au cours de la vie à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation. Dans les sous-sections suivantes, nous identifions le petit nombre de changements observés.

4.4.2.1 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation

Le Tableau 19 illustre les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation et le risque du cancer de l'ovaire. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 7, nous n'avons pas observé de différences importantes.

Tableau 19. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation et le risque du cancer de l'ovaire

Durée de sommeil (heure/nuit)	Témoins (N=855) n (%)	Cas (N=465) n (%)	OR^a (IC95%)
Moyenne au cours de la vie adulte ^b	n = 855	n = 465	
<7	110 (12,9)	65 (14,0)	1,08 (0,75-1,56)
7 à <8	335 (39,2)	174 (37,4)	1,00 (réf.)
8 à <9	346 (40,5)	172 (37,0)	0,97 (0,75-1,27)
≥9	64 (7,5)	54 (11,6)	1,67 (1,10-2,54)
20 à 29 ans	n = 855	n = 465	
<7	91 (10,6)	51 (11,0)	1,00 (0,66-1,53)
7 à <8	219 (25,6)	111 (23,9)	1,00 (réf.)
8 à <9	381 (44,6)	196 (42,2)	1,05 (0,78-1,40)
≥9	164 (19,2)	107 (23,0)	1,32 (0,93-1,85)
30 à 39 ans ^c	n = 840	n = 456	
<7	96 (11,4)	62 (13,6)	1,18 (0,80-1,75)
7 à <8	245 (29,2)	126 (27,6)	1,00 (réf.)
8 à <9	363 (43,2)	193 (42,3)	1,06 (0,80-1,41)
≥9	136 (16,2)	75 (16,5)	1,08 (0,75-1,55)
40 à 49 ans ^c	n = 785	n = 421	
<7	107 (13,6)	57 (13,5)	0,91 (0,61-1,35)
7 à <8	228 (30,3)	130 (30,9)	1,00 (réf.)
8 à <9	322 (41,0)	171 (40,6)	1,00 (0,75-1,33)
≥9	118 (15,0)	63 (15,0)	0,95 (0,64-1,39)
50 à 59 ans ^c	n = 611	n = 317	
<7	87 (14,2)	43 (13,6)	0,95 (0,61-1,50)
7 à <8	177 (29,0)	93 (29,3)	1,00 (réf.)
8 à <9	238 (39,0)	120 (37,9)	1,00 (0,71-1,40)
≥9	109 (17,8)	61 (19,2)	1,06 (0,70-1,60)
≥60 ans ^{c,d}	n = 329	n = 168	
<7	39 (11,9)	21 (12,5)	1,23 (0,61-2,49)
7 à <8	65 (19,8)	29 (17,3)	1,00 (réf.)
8 à <9	125 (38,0)	57 (33,9)	1,05 (0,61-1,83)
≥9	100 (30,4)	61 (36,3)	1,48 (0,85-2,57)

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant l'âge de participation

^cDes données manquantes sont observées pour les durée de sommeil rapportées durant les périodes 30-39, 40-49, 50-59 et ≥60 ans, car certaines participantes n'avaient pas atteint l'âge de ces périodes au moment de la participation

^dPour les participantes âgées de >60 ans, nous avons utilisé la durée de sommeil rapportée durant les 2 dernières années pour estimer la durée de sommeil entre l'âge de >60 ans et l'âge au moment de la participation

4.4.2.2 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon différentes classifications du cancer de l'ovaire

Le Tableau 20 et le Tableau 21 contiennent les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral et selon le type de tumeurs invasives respectivement. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 8 et du Tableau 9, nous n'avons pas observé de différences majeures.

4.4.2.3 Les analyses de modification d'effet

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation à l'étude et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique de difficultés à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs se trouvent dans les Tableau 22. En comparant ces résultats à ceux du Tableau 11, nous avons noté que l'OR pour une durée de sommeil ≥ 9 h/nuit au cours de la vie suggérait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire un peu plus marquée pour les femmes ayant déjà éprouvé des difficultés à s'endormir [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 2,31 (1,24-4,28)] (Tableau 22).

Les résultats de l'analyse de modification d'effet entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation à l'étude et le risque du cancer de l'ovaire selon l'historique d'utilisation d'hormonothérapie substitutive (HTS) parmi les femmes ménopausées se trouvent dans le Tableau 23. En comparant ces résultats à ceux des du Tableau 13, pour les femmes ayant déjà utilisé un traitement d'HTS, nous avons observé que l'OR pour une durée de sommeil ≥ 9 h/nuit au cours de la vie suggérait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire un peu plus prononcée [OR $_{\geq 9h}$ (IC95%): 1,62 (1,72-3,65)] (Tableau 23).

Tableau 20. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon le comportement tumoral

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs n=347		Cas borderline n=118		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	110 (12,9)	51 (14,7)	1,18 (0,80-1,76)	14 (11,9)	0,81 (0,42-1,56)	0,41
7 à <8	335 (39,2)	128 (36,9)	1,00 (réf.)	46 (39,0)	1,00 (réf.)	
8 à <9	346 (40,5)	132 (38,0)	1,00 (0,75-1,33)	40 (33,9)	0,90 (0,57-1,42)	
≥9	64 (7,5)	36 (10,4)	1,52 (0,95-2,41)	18 (15,3)	2,10 (1,12-3,95)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant l'âge de participation

^cValeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs de comportement invasif et borderline

Tableau 21. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon le type de tumeurs invasives

Durée de sommeil moyenne (heure/nuit)	Témoins N=855 n (%)	Cas invasifs du Type I n=98		Cas invasifs du Type II n=249		<i>P</i> _{het} ^c
		n (%)	OR ^a (IC95%)	n (%)	OR ^a (IC95%)	
Au cours de la vie adulte ^b						
<7	110 (12,9)	15 (15,3)	1,33 (0,68-2,59)	36 (14,5)	1,14 (0,73-1,78)	0,38
7 à <8	335 (39,2)	32 (32,7)	1,00 (réf.)	96 (38,6)	1,00 (réf.)	
8 à <9	346 (40,5)	38 (38,8)	1,19 (0,72-1,98)	94 (37,8)	0,92 (0,67-1,28)	
≥9	64 (7,5)	13 (13,3)	2,59 (1,24-5,37)	23 (9,2)	1,24 (0,73-2,12)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycle), universitaire (cycles supérieurs))

^bPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant l'âge de participation

^cValeur p reliée au test d'hétérogénéité entre les tumeurs invasives de Type I et de Type II

Tableau 22. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation, avec ou sans difficultés à s'endormir

	Témoins	Cas	OR ^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte ^c				<i>P</i> _{interaction} ^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Difficulté à s'endormir pendant plus de 6 mois consécutifs au cours de la vie^b	n	n					
Absence	492	259	0,85 (0,50-1,44)	1,00 (réf.)	1,10 (0,78-1,55)	1,26 (0,71-2,22)	0,07
Présence	363	205	1,34 (0,80-2,25)	1,00 (réf.)	0,80 (0,53-1,22)	2,31 (1,24-4,28)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeur manquante : 1 cas

^cPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant l'âge de participation

^d*P*_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

Tableau 23. ORs et IC à 95 % de la relation la durée de sommeil et le sommeil et le risque du cancer de l'ovaire parmi les participantes ménopausées à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant la participation selon l'utilisation d'hormonothérapie substitutive

	Témoins	Cas	OR ^a (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte ^c				<i>P</i> _{interaction} ^d
			<7	7 à <8	8 à <9	≥9	
Utilisation d'hormonothérapie substitutive^b	n	n					
Non	317	162	1,38 (0,78-2,42)	1,00 (réf.)	1,25 (0,80-1,97)	1,69 (0,84-3,38)	0,57
Oui	243	146	0,77 (0,37-1,64)	1,00 (réf.)	0,89 (0,56-1,41)	1,62 (1,72-3,65)	

^aModèles ajustés pour l'âge (continue), la parité (nullipare, 1, 2, ≥3), le niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

^bValeurs manquantes : 8 (5 témoins, 3 cas)

^cPrend en compte la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à 2 ans avant l'âge de participation

^d*P*_{interaction} associé au test du rapport de vraisemblance entre un premier modèle sans terme d'interaction et un second modèle comprenant le terme d'interaction

4.4.3 L'analyse principale considérant certains facteurs de confusion potentiels additionnels

Pour la dernière analyse de sensibilité, nous avons refait l'analyse principale considérant la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 ans et l'âge de participation, mais en utilisant différents ensembles d'ajustement.

Le Tableau 24 montre les distributions des caractéristiques de la population d'étude selon les variables d'ajustement additionnelles avant et après les imputations simples. Il est possible d'observer que l'imputation simple n'a presque pas affecté la distribution de chaque niveau des variables qui contenaient initialement des données manquantes.

Le Tableau 25, lui, illustre les ORs et les IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans et le risque du cancer de l'ovaire selon différents modèles de régression logistique comprenant des ensembles de variables d'ajustement distincts. Les associations entre les catégories de durées de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire sont demeurées presque inchangées, et ce, peu importe l'ensemble de variables d'ajustement examiné.

Tableau 24. Caractéristiques de la population d'étude selon les variables d'ajustement additionnelles, avant et après les imputations

	Distributions initiales		Distributions après imputations simples	
	Témoins (N=855)	Cas (N=465)	Témoins (N=855)	Cas (N=465)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ascendance ^a				
Canadienne-française	573 (67,1)	319 (68,8)	574 (67,1)	320 (68,8)
Autre ascendance européenne	205 (24,0)	106 (22,8)	205 (24,0)	106 (22,8)
Mixte ou autre	76 (8,9)	39 (8,4)	76 (8,9)	39 (8,4)
Diagnostic d'endométriose ^a				
Non	792 (94,1)	413 (90,6)	805 (94,2)	422 (90,8)
Oui	50 (5,9)	43 (9,4)	50 (5,9)	43 (9,3)
Tabagisme (paquet-année) ^a				
Jamais	396 (46,6)	182 (40,2)	396 (46,3)	182 (39,1)
<25	296 (34,8)	180 (39,7)	299 (35,0)	189 (40,7)
25	158 (18,6)	91 (20,1)	160 (18,7)	94 (20,2)
Consommation d'alcool au cours de la vie (consommation/semaine) ^a				
Jamais	221 (25,9)	141 (30,5)	221 (25,9)	141 (30,3)
<1	221 (25,9)	95 (20,5)	221 (25,9)	95 (20,4)
1 à <3	209 (24,5)	101 (21,8)	212 (24,8)	103 (22,2)
≥3	201 (24,0)	126 (27,2)	201 (23,5)	126 (27,1)
Nombre cumulatif d'années de travail par quarts ^a				
Jamais	416 (48,7)	221 (47,7)	416 (48,7)	221 (47,5)
<5	139 (16,3)	83 (17,9)	139 (16,3)	83 (17,9)
5 à <12	142 (16,6)	56 (12,1)	143 (16,7)	58 (12,5)
≥12	157 (18,4)	103 (22,3)	157 (18,4)	103 (22,2)

	Distributions initiales		Distributions après imputations simples	
	Témoins (N=855)	Cas (N=465)	Témoins (N=855)	Cas (N=465)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pratique d'activité physique à intensité modérée ou élevée au cours de la vie				
Quartile 1	214 (25,0)	105 (22,6)	214 (25,0)	105 (22,6)
Quartile 2	214 (25,0)	114 (24,5)	214 (25,0)	114 (24,5)
Quartile 3	213 (24,9)	127 (27,3)	213 (24,9)	127 (27,3)
Quartile 4	214 (25,0)	119 (25,6)	214 (25,0)	119 (25,6)

^aValeurs manquantes : ascendance (1 témoins, 1 cas), diagnostic d'endométriose (13 témoins, 9 cas), tabagisme (5 témoins, 12 cas), consommation d'alcool au cours de la vie (3 témoins, 2 cas), nombre cumulé d'années de travail par quarts (1 témoins, 2 cas)

Tableau 25. ORs et IC à 95 % de la relation entre la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation le risque du cancer de l'ovaire, selon différents modèles de régression logistique comprenant des ensembles de variables d'ajustement distincts

Modèles de régression logistique	OR (IC95%) durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte			
	<7	7 à <8	8 à <9	≥9
Ajustement minimal (AM) ^a	1,03 (0,72-1,48)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,27)	1,59 (1,05-2,40)
AM + ascendance	1,03 (0,72-1,48)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,28)	1,59 (1,05-2,41)
AM + diagnostic d'endométriose	1,03 (0,72-1,48)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,28)	1,61 (1,06-2,44)
AM + tabagisme (nombre de paquet-année)	1,05 (0,73-1,51)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,28)	1,59 (1,05-2,41)
AM + consommation d'alcool au cours de la vie	1,02 (0,71-1,46)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,27)	1,55 (1,03-2,36)
AM + nombre cumulé d'années de travail par quarts	1,03 (0,71-1,48)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,28)	1,62 (1,07-2,46)
AM + pratique d'activité physique à intensité modérée ou élevée au cours de la vie	1,03 (0,71-1,48)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,27)	1,60 (1,06-2,42)
AM + ascendance, diagnostic d'endométriose, tabagisme (nombre de paquet-année), consommation d'alcool au cours de la vie, pratique d'activité physique à intensité modérée ou élevée au cours de la vie, nombre d'années de travail par quarts effectuées	1,01 (0,70-1,46)	1,00 (réf.)	0,98 (0,75-1,29)	1,63 (1,07-2,48)

^aAM : âge (continue), parité (nullipare, 1, 2, ≥3), niveau de scolarité (<secondaire, secondaire, collégial ou professionnel, universitaire (1^{er} cycles), universitaire (cycles supérieurs))

5 Discussion

5.1 Le sommaire et l'interprétation des résultats

5.1.1 Le sommaire des résultats

Pour ce projet de recherche, nous avons d'abord étudié la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et au cours de différentes périodes. Une longue durée de sommeil moyenne au cours de la vie adulte (≥ 9 h/nuit) était associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire de 59 % par rapport à une durée de sommeil de 7-8 h/nuit. Cette association était également visible pour certaines périodes (20-29 et ≥ 60 ans), mais elle était plus forte pour la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte.

Nous avons ensuite considéré la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte et différentes classifications du cancer de l'ovaire, soit le comportement tumoral et le type de tumeurs invasives. Concernant le comportement tumoral, pour une longue durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte, on observait une augmentation du risque pour les tumeurs invasives et *borderline*. De plus, pour une courte durée de sommeil, on notait une diminution du risque les tumeurs *borderline*, ce qui n'était pas le cas pour les tumeurs invasives. En ce qui a trait aux types de tumeurs invasives, on observait une relation en forme de U entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque de tumeurs du Type I; cette relation moins prononcée pour les tumeurs du Type II. Le test d'hétérogénéité montrait qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et le risque de tumeurs de comportement invasif c. *borderline*; cette conclusion s'appliquait aussi pour le risque de tumeurs du Type I c. du Type II. Notons, cependant, que la puissance statistique était limitée dans ces analyses. En effet, pour ces analyses, le nombre total de cas de cancer de l'ovaire était subdivisé selon la classification d'intérêt. Par conséquent, la taille d'échantillon pour chaque catégorie d'exposition était réduite, ce qui a pour effet de diminuer la puissance statistique [72].

Nous avons aussi effectué deux analyses de modification d'effet. La première a indiqué que l'association entre une longue durée de sommeil au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire était particulièrement élevée parmi les participantes ayant déjà éprouvé des difficultés à s'endormir. Le test du rapport de vraisemblance a indiqué que le terme d'interaction entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et les difficultés à s'endormir n'était pas statistiquement significatif. La seconde analyse de modification d'effet a suggéré la présence d'une relation en forme de U entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire pour les participantes ménopausées n'ayant jamais utilisé d'hormonothérapie substitutive. Pour les participantes ménopausées ayant déjà utilisé de ce traitement, le risque tendait à s'élever à mesure que la durée de sommeil augmentait. Le test du rapport de vraisemblance a indiqué que le terme d'interaction entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et l'utilisation d'hormonothérapie substitutive chez les participantes ménopausées n'était pas statistiquement significatif. Fait à noter, la puissance statistique était limitée dans ces analyses de modification d'effet. Ici, le nombre de cas et de témoins était réparti dans les deux catégories de la variable de modification d'effet. Ainsi, la taille d'échantillon pour chaque niveau d'exposition était aussi réduite.

Enfin, nous avons réalisé trois analyses de sensibilité. Globalement, les résultats étaient semblables.

5.1.2 Les interprétations possibles des résultats

5.1.2.1 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et la durée de sommeil durant différentes périodes de la vie adulte

Dans notre projet de recherche, nous avons observé qu'une longue durée de sommeil au cours de la vie adulte semblait être associée au risque du cancer de l'ovaire. Cette association était plus prononcée pour la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte que la durée de sommeil durant certaines périodes spécifiques. Ceci pourrait indiquer que l'effet cumulatif d'une longue durée de sommeil serait plus important que son effet durant une seule période de la vie adulte.

Nous avons tout de même noté la présence d'une association positive entre une longue durée de sommeil pour la période ≥ 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire. Rappelons que la durée de

sommeil pour cette période a été calculée à partir du temps de sommeil rapporté durant de la période des 2 dernières années. Comme la durée de sommeil n'avait pas été collectée après la période 50-59 ans dans l'étude PROVAQ, cette démarche nous a permis d'estimer la durée de sommeil entre l'âge de >60 ans et l'âge au moment de la participation. Toutefois, la validité de cette estimation n'est pas garantie; nous devons donc demeurer prudents quant à l'interprétation de l'association observée pour cette période spécifique.

5.1.2.1.1 La contextualisation des résultats

Dans notre étude, nous avons noté une augmentation du risque du cancer de l'ovaire pour une longue durée de sommeil, mais pas pour une courte durée de sommeil.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Hurley et al. qui indiquaient qu'une longue durée de sommeil augmentait le risque du cancer de l'ovaire [46]. Toutefois, nos observations vont à l'encontre des résultats de Weiderpass et al. qui indiquaient qu'une courte durée de sommeil augmentait le risque du cancer de l'ovaire, de ceux de Gu et al. qui suggéraient une diminution du risque du cancer de l'ovaire pour de courtes et de longues durées de sommeil et de ceux de Liang et al. qui montraient des associations tendant vers la valeur nulle [53-55].

La divergence entre nos résultats et ceux des autres auteurs pourrait être expliquée par l'utilisation de méthodologies distinctes. À titre de rappel, les différences entre les caractéristiques méthodologiques des études de la revue de la littérature sont énumérées dans la [section 2.3.3.5](#). Parmi celles-ci, l'inclusion de femmes ménopausées seulement [55], l'exclusion des cas atteints de tumeurs *borderline* [54], la catégorisation inconsistante de la durée de sommeil, le faible effectif de participantes dans certaines catégories de durées de sommeil et la période de référence à laquelle la mesure de la durée de sommeil se rapporte (ex. durée de sommeil pendant le dernier mois/année au moment de la collecte de données c. durée de sommeil pendant la vie adulte) pourraient avoir eu un impact sur les associations observées entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire dans ces études.

Concernant la période de référence pour la durée de sommeil, dans notre étude, nous avons considéré la durée de sommeil au cours de la vie adulte. Toutefois, la période de référence était plus limitée dans les études précédentes. En effet, les auteurs de ces études ont analysé la durée de

sommeil rapportée au cours du dernier mois/année chez des participantes âgées en moyenne de ≥ 50 ans au moment du recrutement. Cette pratique ne permet pas de cerner l'effet prolongé de la durée de sommeil sur le risque de morbidité ou de mortalité [5] et ne tient pas compte de la fenêtre étiologique pour le cancer de l'ovaire qui se situe probablement plusieurs années avant son diagnostic. Ces considérations sont particulièrement importantes dans l'étude de l'association entre la durée de sommeil et le cancer, tel que souligné par Chen et al.: « [...] most of the studies assessed sleep duration at a single point in time; this method might not accurately reflect the sustained effects of sleep duration over time when relating them to the long-term development of cancer » [45, p.10].

La divergence entre nos résultats et ceux des autres études pourrait aussi être due aux choix des variables d'ajustement incluses dans les modèles de régression. En effet, dans toutes les études primaires de la revue de la littérature [46, 53-55], les analyses entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire étaient ajustées, entre autres, pour un facteur qui pourrait agir à titre de médiateur, soit l'indice de masse corporelle (IMC). Si cette variable était réellement sur le chemin causal entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire, les modèles de régression ne devraient pas être ajustés pour celle-ci, car cette approche pourrait biaiser l'association estimée [73].

5.1.2.1.2 Les mécanismes potentiels entre une longue durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire

Dans cette section, nous proposons des explications possibles de nos résultats principaux qui indiquaient qu'une longue durée de sommeil était associée avec une augmentation du risque du cancer de l'ovaire.

Plus tôt dans ce texte ([sections 2.3.1 et 2.3.2](#)), nous avons présenté les mécanismes pouvant expliquer la relation entre une courte durée de sommeil et le risque de maladies et de décès (via l'altération des fonctions immunitaires, de la production de mélatonine et de procédés métaboliques) [38, 45-50], et que ces mécanismes pourraient expliquer le lien entre une courte durée de sommeil et le cancer de l'ovaire. Nous pensons qu'une longue durée de sommeil pourrait également affecter ces procédés physiologiques et, par conséquent, accroître le risque du cancer de l'ovaire. Même si peu de preuves sont actuellement disponibles pour supporter cette hypothèse, des données illustrent qu'une longue durée de sommeil peut être associée à une hausse de certains

marqueurs pro-inflammatoires [38]. Un long temps de sommeil pourrait donc accroître le risque du cancer de l'ovaire en provoquant de l'inflammation. Il serait aussi possible qu'un long temps de sommeil soit causé par un état inflammatoire associé à une condition de santé qui, elle, augmenterait le risque du cancer de l'ovaire.

Dans notre DAG, nous avons indiqué que l'IMC pourrait se trouver sur le chemin causal entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire. Nous présentons ici les liens potentiels entre une longue durée de sommeil, l'obésité et le risque du cancer de l'ovaire.

D'un point de vue comportemental, nous pensons qu'un long temps de sommeil pourrait limiter le temps disponible pour être actif. De plus, le sentiment de fatigue associé à une longue durée de sommeil pourrait mener à un comportement plus sédentaire [74]. Ainsi, un long temps de sommeil pourrait diminuer les dépenses énergétiques et ainsi contribuer à la prise de poids, et possiblement à l'obésité. Les changements physiologiques associés à cette condition peuvent accroître le risque du cancer de l'ovaire. En effet, l'obésité est associée à une hausse des niveaux de certaines molécules, dont les estrogènes (à cause de l'augmentation des tissus adipeux), le glucose, l'insuline et le facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1) et certains agents pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, CRP) [75]. L'augmentation de la concentration de ces agents contribuerait à la réplication et à la transformation des cellules ovariennes, mais aussi à l'initiation et à la progression de tumeurs de l'ovaire [75].

5.1.2.2 La durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte selon différentes classifications du cancer de l'ovaire

En étudiant la relation entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire selon le comportement tumoral et le type de tumeur invasive, il était intéressant de noter que les résultats semblaient varier en fonction de ces classifications dans notre étude. En effet, nous avons noté des différences, même si celles-ci n'étaient pas statistiquement significatives, dans la forme des associations (similaire à une forme de U pour le comportement invasif et similaire à une forme linéaire positive pour le comportement *borderline*) et dans la force de celles-ci (plus notée pour les tumeurs invasives du Type I que du Type II).

Parmi les articles identifiés durant la revue de la littérature, seuls Liang et al. se sont intéressés à certaines classifications du cancer de l'ovaire [55]. Ces auteurs n'ont pas étudié le comportement tumoral, mais ils ont réalisé une analyse selon le type de tumeurs invasives [55]. En résumé, les résultats de leur analyse comparant la durée de sommeil et le risque de tumeurs du Type I c. Type II a montré que les associations tendaient vers la valeur nulle, peu importe le type de tumeurs invasives [55]. La divergence entre nos observations et celles de Liang et al. pourrait être expliquée, en partie, par l'utilisation d'une catégorisation distincte de la durée de sommeil, par la période de référence à laquelle la mesure de la durée de sommeil se rapporte et par des différences dans les populations d'étude (cohorte composée de femmes ménopausées uniquement dans l'étude de Liang et al.). Fait intéressant, dans l'étude de Liang et al., l'association entre l'**insomnie** et le risque de cancer de l'ovaire différait pour les tumeurs invasives du Type I et du Type II; une augmentation du risque était visible pour les tumeurs du Type II seulement [55].

Comme la littérature sur le sujet est limitée, il est difficile d'émettre des hypothèses expliquant les variations dans les associations observées entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte et certaines classifications du cancer de l'ovaire dans notre étude. Cependant, nos résultats supportent l'idée selon laquelle le cancer de l'ovaire est une maladie hétérogène et qu'ainsi, l'effet de certains facteurs de risque peut varier en fonction du comportement tumoral ou du type de tumeurs invasives [24, 55]. Cette idée a également été appuyée durant l'étude d'autres facteurs de risque associés au cancer de l'ovaire. Par exemple, des analyses effectuées au sein des études PROVAQ et *European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)* ont montré que l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux était associée à un effet protecteur plus important pour les tumeurs de l'ovaire invasives que pour les tumeurs *borderline* [24, 76]. De plus, l'association entre l'endométriome et le risque de tumeurs de l'ovaire invasives du Type I était plus forte qu'avec les tumeurs du Type II dans les études PROVAQ et *New England-based case-control (NECC)* [24, 77].

5.1.2.3 Les analyses de modification d'effet

Dans notre étude, les associations entre de courtes et de longues durées de sommeil au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire étaient accentuées par la présence de difficultés à s'endormir. Parmi les articles de la revue de la littérature, seuls Liang et al. ont testé l'effet combiné de la durée et de la qualité du sommeil (présence d'insomnie) [55]. Ces derniers ont cependant

indiqué l'absence d'associations entre les combinaisons de durées de sommeil-insomnie et le risque du cancer de l'ovaire [55]. La divergence entre nos résultats et ceux de Liang et al. pourrait être expliquée par des éléments méthodologiques, dont le choix de l'indicateur de qualité de sommeil (difficultés à s'endormir c. insomnie) et la période de référence à laquelle la mesure de la durée de sommeil se rapporte.

Pour les participantes ménopausées de l'étude PROVAQ, les associations entre la durée de sommeil au cours de la vie adulte et le risque du cancer de l'ovaire semblaient varier en fonction de l'historique d'utilisation d'hormonothérapie substitutive (HTS). Seule une longue durée de sommeil augmentait le risque chez les participantes ayant déjà utilisé ce traitement. Pour les participantes de ne l'ayant jamais utilisé, de courtes et de longues durées de sommeil augmentaient le risque. Ces conclusions sont semblables à celles de l'étude de Jiao et al. [50]. Ces auteurs ont étudié la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer colorectal chez les femmes ménopausées [50]. Dans cette étude, parmi les participantes ayant déjà utilisé un traitement d'HTS, une longue durée de sommeil était reliée à un plus haut risque de cancer colorectal [50]. Pour les participantes n'ayant jamais utilisé ce traitement, une courte durée de sommeil était associée à un plus haut risque de cancer colorectal [50]. Ainsi, les résultats de notre étude et de celle de Jiao et al. suggèrent que des facteurs hormonaux pourraient modifier la relation entre la durée de sommeil et le risque de cancer [50]. Cette hypothèse nous semble valide, car les hormones sexuelles féminines peuvent affecter le sommeil des femmes [40] et le risque du cancer de l'ovaire [78].

5.1.2.4 Les analyses de sensibilité

Au cours de notre projet de recherche, les résultats des analyses de sensibilité étaient semblables à ceux des analyses principales et secondaires; ce constat témoigne de la robustesse de nos résultats.

L'analyse de sensibilité considérant la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire était la seule à changer légèrement certaines associations observées en considérant la variable d'exposition principale. Ces légères variations suggèrent que le calcul de la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte qui tenait compte la durée de sommeil rapportée au cours des 2 dernières années (pour estimer le temps de sommeil après 60 ans) a modifié la distribution de la durée de sommeil des participantes. Le changement dans cette distribution était plus important quand nous avons restreint l'une de nos

analyses aux participantes ménopausées seulement, ce qui est logique. En effet, plus les participantes étaient âgées, plus nous devions « extrapoler » sur leur temps de sommeil entre l'âge de >60 ans et l'âge de participation. Comme la proportion de femmes âgées de plus de 60 ans était plus importante dans l'analyse incluant les femmes ménopausées seulement que dans l'ensemble de la population d'étude (68 % c. 45 %), il était prévisible que la distribution de la durée de sommeil diffère en fonction du calcul utilisé (c.-à-d. le calcul considérant la durée de sommeil entre l'âge de 20 à 60 ans c. le calcul considérant la durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans à l'âge de participation).

5.2 Les considérations méthodologiques

5.2.1 Le rôle de l'erreur aléatoire

Même si le nombre de cas inclus dans notre étude était comparable à celui des autres études portant sur la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire, les associations que nous avons observées pourraient être dues au hasard. Cette considération pourrait s'appliquer plus particulièrement à certaines de nos analyses pour lesquelles les effectifs des catégories de sommeil <7 h et ≥ 9 h/nuit étaient petits (ex. association entre la durée de sommeil et le type de tumeurs invasives). Toutefois, pour l'ensemble de nos analyses, on observait une augmentation consistante et souvent statistiquement significative du risque du cancer de l'ovaire pour une durée de sommeil moyenne durant la vie adulte de ≥ 9 h/nuit. Cette observation nous a donné confiance quant à la robustesse de cette relation.

5.2.2 Les biais potentiels

5.2.2.1 Biais d'information

Dans notre étude, certains éléments auraient pu mener à une mauvaise classification de la durée de sommeil. Nous les présentons ici.

D'abord, la question utilisée pour déterminer la durée de sommeil dans le questionnaire de l'étude PROVAQ portait sur le temps durant lequel les lumières étaient éteintes pour la nuit. Même si nous savons que les interviewers interrogeaient les participantes sur leur durée de sommeil, nous

convenons qu'il aurait été souhaitable que la question porte explicitement sur la durée de sommeil. Une telle approche aurait possiblement amélioré la validité et fiabilité de la mesure de l'exposition.

Ensuite, il aurait été avantageux de collecter des données sur la durée de sommeil pour l'ensemble des périodes de la vie adulte. Dans l'étude PROVAQ, l'information sur la durée de sommeil a été collectée jusqu'à la période 50-59 ans. Ceci représentait un enjeu pour le calcul de la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte pour les participantes plus âgées. En effet, contrairement aux participantes âgées de ≤ 60 ans, nous n'avons pas l'historique complet de la durée de sommeil pour les participantes âgées de >60 ans. Pour pallier ce manque d'information, nous nous sommes servis de la durée de sommeil rapportée au cours de la période des 2 dernières années afin d'estimer la durée de sommeil entre l'âge >60 ans et l'âge de participation. En réalisant cette démarche, on supposait que la durée de sommeil demeurait stable durant cette période, ce qui n'est pas assuré. De plus, cette démarche a été appliquée à une grande proportion de participantes; près de la moitié étaient âgées de >60 ans (593/1320, soit 44,9 %). Toutefois, dans une analyse de sensibilité, nous avons noté que les associations entre la durée de sommeil moyenne par nuit pendant la vie adulte entre 20 et 60 ans et le risque du cancer de l'ovaire étaient généralement comparables aux associations entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte à partir de 20 ans jusqu'à l'âge de participation à l'étude et le risque de la maladie.

Aussi, dans notre étude, nous avons évalué la durée de sommeil par nuit. Toutefois, deux des études de la revue de la littérature avaient collecté la durée de sommeil par jour [46, 53]. Comme le temps de sommeil par nuit n'est peut-être pas égal au temps de sommeil sur une période de 24 h (à cause du temps de sieste), ceci a possiblement limité la comparabilité des résultats. De plus, le fait de questionner les participantes sur leur durée de sommeil durant la nuit ne tient pas compte des habitudes de sommeil des personnes qui travaillent de soir ou de nuit qui doivent dormir durant le jour.

Finalement, nous devons considérer deux sources d'erreur de classification non différentielle. D'abord, la durée de sommeil était autorapportée. Le niveau de correspondance entre la durée de sommeil autorapportée et la durée de sommeil évaluée par des méthodes plus objectives, telles que l'actigraphie, a été évalué comme modéré [47, 79]. Par rapport aux méthodes objectives utilisées pour mesurer la durée de sommeil, les questions employées dans les études épidémiologiques pour évaluer la durée de sommeil mènent généralement à une surestimation de celle-ci [5, 47]. En effet,

dans ces études, la durée de sommeil est souvent associée au temps passé au lit, et non au temps réel consacré au sommeil [5]. Si les participantes de l'étude PROVAQ avaient surestimé leur durée de sommeil, il pourrait y avoir en réalité davantage de participantes dans les catégories <7 h et 7-8 h/nuit et moins de participantes dans les catégories 8-9 h et ≥ 9 h/nuit. En considérant ce scénario potentiel, nous pourrions avoir surestimé la force de l'association entre une courte durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire et avoir sous-estimé la force de l'association entre une longue durée de sommeil et le risque de la maladie. Notons aussi que dans ce scénario, nous supposons que l'erreur de classification ne diffère pas entre le cas et les témoins. En effet, comme la durée de sommeil n'est pas un facteur de risque connu pour le cancer de l'ovaire, il serait surprenant qu'un cas ait cherché à mieux définir cette exposition qu'un témoin.

Ensuite, les participantes devaient se souvenir de leur durée de sommeil à partir de l'âge de 20 ans; nous convenons qu'il pourrait être difficile de rapporter cette exposition de façon juste. Il est aussi possible de supposer que cette tâche soit plus difficile pour les participantes plus âgées. Pour ces dernières, l'estimation de la durée de sommeil durant des périodes plus précoces de la vie pourrait être moins juste. Nous pensons que l'erreur de classification qui en résulterait serait non différentielle à cause du raisonnement présenté ci-haut (la durée de sommeil n'est pas un facteur de risque connu). Ce type d'erreur pourrait avoir biaisé les associations obtenues vers la valeur nulle. Toutefois, les participantes de l'étude PROVAQ ont complété un calendrier des événements de la vie, ce qui leur a probablement permis d'identifier les périodes durant lesquelles leur sommeil aurait pu être affecté (ex. temps de sommeil réduit à cause d'événements stressants).

5.2.2.2 Biais de sélection

Dans notre étude, il est possible que certains aspects reliés à la participation aient mené au biais de sélection. Nous les présentons ci-dessous.

D'abord, les participantes ayant accepté de se joindre à l'étude PROVAQ pourraient être différentes de la population source, car le taux de participation n'était pas de 100 %; le taux était de 78 % chez les cas et de 56 % chez les témoins [24]. Ensuite, rappelons que les cas et les témoins ayant accepté de participer à l'étude avaient un niveau de scolarité plus élevé et étaient plus jeunes que les non-participants [24]. Rappelons également que l'âge et le niveau de scolarité (utilisé comme proxy pour le SSE) sont des caractéristiques qui peuvent influencer à la durée de sommeil [7]. Mises

ensemble, ces informations suggèrent que la participation à l'étude pourrait à la fois avoir été influencée par le statut cas-témoins et par des facteurs reliés à l'exposition. Le taux de participation plus élevé des cas et les caractéristiques de participantes (plus jeunes et plus éduquées) pourraient donc avoir mené à un biais de sélection.

Les effets potentiels de la participation de femmes plus jeunes et plus éduquées sur la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie sont présentés ci-dessous :

Participantes plus jeunes

- La différence entre l'âge moyen des participantes et celui des non-participantes était petite (3,5 ans pour les témoins et 5,2 ans pour les cas). Comme nous étions intéressés à la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte, nous ne croyons pas que cette différence d'âge aurait un impact important sur l'exposition.

Participantes plus éduquées

- Comparativement aux non-participantes, les participantes de l'étude étaient plus éduquées. Il est donc probable que celles-ci respectaient mieux les recommandations en lien avec le sommeil que la population source [8].
- Par conséquent, dans notre étude, il y avait possiblement plus de participantes avec une durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte de 7-8 ou de 8-9 h/nuit et moins de participantes avec une durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte de <7 et de ≥ 9 h/nuit que dans la population source.

Afin de limiter l'influence potentielle d'une plus grande participation de femmes plus jeunes et plus éduquées sur les associations observées dans notre étude, nous avons ajusté les analyses pour l'âge et l'éducation, tel que proposé par Hernán et al. [80]. Notons que ces variables avaient également été identifiées comme facteurs de confusion dans le DAG.

Enfin, nous nous sommes questionnés à savoir si la santé mentale des candidates potentielles aurait pu influencer leur participation à l'étude PROVAQ, car certains troubles de santé mentale (ex. anxiété, le trouble bipolaire, dépression) peuvent nuire à la durée et la qualité de sommeil [81]. Ainsi, si les personnes souffrant de ces troubles étaient sous-représentées parmi les participantes, on pourrait avoir un échantillon qui n'est pas représentatif de la population source sur le plan des

habitudes de sommeil. Il est cependant intéressant de noter que des études ont montré que le lien entre le sommeil et la santé mentale était bidirectionnel, ce qui implique qu'un sommeil adéquat contribue au maintien d'une santé mentale saine [81]. En tenant compte de cette relation bidirectionnelle, il est plus difficile de supposer comment la santé mentale aurait pu modifier la participation à l'étude PROVAQ et ainsi changer la distribution de l'exposition dans notre échantillon.

5.2.2.3 Biais de confusion

Dans notre étude, nous avons mis en œuvre plusieurs stratégies pour limiter le biais de confusion. En effet, nous avons créé un diagramme causal (ou DAG) afin de mieux comprendre la relation entre les variables reliées à la durée de sommeil durant la vie adulte et/ou au cancer de l'ovaire. Cette méthode nous a permis d'identifier les facteurs de confusion avec lesquels nous avons ajusté nos modèles statistiques. Nous devons tout de même souligner que les connaissances sont limitées en ce qui a trait aux facteurs de risque du cancer de l'ovaire. Ainsi, il se peut que certaines variables soient manquantes dans le DAG. Nous avons également réalisé plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer l'effet de différents ensembles d'ajustement composés de variables qui étaient possiblement reliées à l'exposition et à l'issue, mais qui n'étaient pas incluses dans le DAG.

Dans la littérature, il a été proposé que la présence de certaines comorbidités affectant le sommeil puisse expliquer l'association entre une longue durée de sommeil et l'incidence d'effets néfastes sur la santé [5]. En réalisant une recherche sur le sujet, nous avons trouvé des études s'intéressant à la relation entre la durée de sommeil et le risque de mortalité en fonction de l'état de santé des participants. Les résultats de celles-ci n'étaient pas uniformes : une étude a montré que la relation en forme de U entre la durée de sommeil et le risque de mortalité (toutes causes confondues) était observée indépendamment de l'état de santé; à l'inverse, une autre étude a montré que l'état de santé semblait avoir un impact sur cette relation [79, 82]. Bien que l'état de santé puisse être un facteur de confusion dans la relation entre le sommeil et la mortalité, son rôle nous semble plutôt limité dans le cadre de notre étude. En effet, il est difficile d'identifier une maladie qui pourrait être à la fois reliée à la durée de sommeil et au cancer de l'ovaire, mis à part l'endométriose (et celle-ci a été considérée dans une analyse de sensibilité). Nous croyons donc que l'association entre une longue durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire observée dans notre étude n'est pas attribuable à une maladie préexistante qui n'aurait pas été considérée.

5.2.3 Les forces de l'étude

Plusieurs forces de notre étude peuvent être soulignées. D'abord, nous avons conceptualisé la durée de sommeil de façon innovante. En effet, parmi les études portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire, nous sommes les premiers à avoir étudié de la durée de sommeil au cours de la vie adulte (c. une mesure unique de la durée de sommeil au moment du recrutement). En fait, l'étude d'une seule donnée autorapportée de la durée de sommeil au moment de la participation est observée dans plusieurs études s'intéressant à la durée de sommeil et le risque de maladie ou de décès [53, 79].

Ensuite, rappelons que nous avons réalisé un diagramme causal pour identifier les facteurs de confusion. Nous avons également fait des analyses pertinentes qui n'étaient généralement pas effectuées dans les autres études portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire. Par exemple, nous nous sommes intéressés à différentes classifications du cancer de l'ovaire et avons tenu compte de la qualité de sommeil (et non seulement la durée de sommeil) dans une analyse de modification d'effet. Finalement, nous avons, réalisé des analyses de sensibilité nous ont permis de :

- Confirmer que les associations entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de 20 ans jusqu'à l'âge de participation et le risque du cancer de l'ovaire étaient assez similaires aux associations observées entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte entre l'âge de 20 et 60 ans et le risque de la maladie;
- Limiter les chances que les résultats reflètent une causalité inverse (en étudiant la durée de sommeil durant la vie adulte jusqu'à 2 ans avant la participation à l'étude);
- Vérifier si d'autres variables affectaient les associations observées entre la durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte à partir de l'âge 20 ans jusqu'à l'âge de participation (en considérant différents ensembles de variables d'ajustement).

5.3 Les considérations futures

Les futurs projets de recherche portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire devraient tenir compte de plusieurs composantes du sommeil. En effet, il serait souhaitable d'évaluer la durée, la qualité, la régularité et l'horaire de sommeil en plus d'identifier les troubles

du sommeil chez les participants [5, 45]. Cette démarche permettrait de mieux définir les différents « profils » de sommeil qui intègreraient possiblement plusieurs facettes de celui-ci (ex. durée et qualité). De cette façon, il serait plus facile de discerner, par exemple, une personne qui resterait longtemps au lit à cause d'éveils fréquents d'une autre personne qui aurait un sommeil continu pendant 9 h.

Les futures études portant sur la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire devraient aussi chercher à obtenir d'autres types de mesures de la durée de sommeil (c.-à-d. des mesures qui ne sont pas uniquement basées sur des données autorapportées). De plus, ces études devraient idéalement évaluer la durée de sommeil de façon prolongée et durant différentes périodes de la vie; ces éléments permettraient de mieux cerner l'effet soutenu de la durée de sommeil et de voir si l'effet de la durée de sommeil diffère en fonction des différentes périodes étudiées.

Pour ce faire, des appareils portatifs pouvant évaluer le sommeil (ex. montres intelligentes) pourraient être employés [5, 45]. En fait, ces outils technologiques sont déjà utilisés en recherche et dans la population générale [83]. Ces outils sont facilement accessibles et généralement abordables [83]. Ils permettent de collecter plusieurs informations, telles que des données associées au sommeil, sur de longues périodes et dans les conditions de vie habituelles des utilisateurs [83]. Les données collectées sont stockées sur des plateformes numériques et peuvent donc être extraites en tout temps par les chercheurs sans devoir intervenir auprès de l'utilisateur [83]. Il existe toutefois certains enjeux associés à ces dispositifs portatifs. Par exemple, il n'existe pas de directives établies qui encadrent l'usage de ces outils dans les études portant sur le sommeil [83]. De plus, la validité des mesures générées par ces dispositifs n'a pas encore été prouvée dans certains contextes de recherche pertinents (ex. pour des populations ayant des troubles de sommeil) [83]. Aussi, l'accès aux données brutes stockées par les compagnies vendant les appareils portatifs aux chercheurs pourrait être limité [83]. Enfin, si la validité et la fiabilité des données collectées par ces outils ne sont pas assurées et qu'elles ne sont pas analysées de façon réfléchie, des conclusions erronées pourraient être proposées [83]. Malgré ces limites, les avantages reliés à ces dispositifs portatifs en recherche sont de plus en plus reconnus par les scientifiques, incluant ceux qui étudient le sommeil [83].

Enfin, nous reconnaissons que la faisabilité d'une étude entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire tenant compte des propositions décrites ci-dessus pourrait être questionnée. En

effet, comme l'incidence du cancer de l'ovaire est relativement faible (estimation de 13,5 femmes sur 100 000 au Canada en 2021), un grand nombre de participantes devraient être recrutées et suivies sur une longue période [11]. Une telle étude représenterait donc possiblement des coûts importants, même avec l'utilisation de dispositifs portables. Ainsi, malgré les limites de notre étude, celle-ci nous a permis d'estimer la durée de sommeil durant la vie adulte des participantes sans les contraintes associées à une étude de cohorte prospective.

5.4 Les implications

Notre étude est l'une des premières à analyser la durée de sommeil en relation avec le cancer de l'ovaire; ce projet contribue donc à augmenter le nombre très limité de données portant sur ce sujet. Notre étude est aussi la première à examiner la durée de sommeil durant des périodes plus précoces de la vie. Cette approche innovante pourrait encourager les chercheurs s'intéressant à la relation entre la durée de sommeil et le cancer à employer une mesure similaire, car celle-ci pourrait aider à mieux caractériser les effets de la durée de sommeil à long terme.

La diversité des résultats observée dans les études portant sur ce sujet (incluant la nôtre) nous pousse à croire que la relation entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire n'est pas encore bien définie. Ainsi, nos résultats devraient d'abord être reproduits et appuyés par des mécanismes biologiques étoffés avant qu'il soit possible d'émettre des recommandations. Toutefois, si une association causale était démontrée entre la durée de sommeil et le cancer de l'ovaire, des recommandations reliées à la durée de sommeil des femmes, et plus particulièrement pour celles qui sont à risque de développer le cancer de l'ovaire, pourraient être formulées.

Pour conclure, tel que souligné par Hurley et al., nous devons continuer à étudier la relation entre le sommeil et le cancer, car le sommeil est un comportement sur lequel les individus peuvent agir : « Given that sleep is a potentially modifiable risk factor, a greater understanding of its role in carcinogenesis offers a promising avenue for cancer prevention research worthy of pursuit. » [46, p.1043].

6 Conclusion

Dans cette étude, nous avons observé que la durée de sommeil pourrait influencer le risque du cancer de l'ovaire et que le risque serait plus important pour une longue durée de sommeil moyenne par nuit au cours de la vie adulte (comparativement à une longue durée de sommeil durant une seule période de la vie adulte). Nous avons noté que l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte semblait varier en fonction de différentes classifications du cancer de l'ovaire. Enfin, nos résultats suggèrent que l'association entre la durée de sommeil moyenne par nuit durant la vie adulte pourrait être modifiée par la présence de difficultés à s'endormir et par l'utilisation d'hormonothérapie substitutive parmi les femmes ménopausées.

À ce jour, il est difficile de se prononcer sur la présence et la nature de l'association entre la durée de sommeil et le risque du cancer de l'ovaire, car les quelques études portant sur ce sujet ont mené à des résultats inconsistants. C'est pourquoi les futurs projets de recherche s'intéressant à cette relation devraient uniformiser et optimiser leur méthodologie. Pour y arriver, il serait pertinent de considérer plusieurs composantes reliées au sommeil, d'employer d'autres outils de collecte de données et d'étudier le sommeil durant différentes périodes de la vie et de façon prolongée. Cette approche permettrait probablement de mieux définir les profils de sommeil associés à la maladie et d'identifier plus facilement des mécanismes biologiques pouvant expliquer ces associations.

Références bibliographiques

1. Menon, U., et al., *Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2021.
2. Momenimovahed, Z., et al., *Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors*. International journal of women's health, 2019. **11**: p. 287-299.
3. Cappuccio, F.P. and M.A. Miller, *Sleep and Cardio-Metabolic Disease*. Current cardiology reports, 2017. **19**(11): p. 110-110.
4. Ferrie, J.E., et al., *Sleep epidemiology—a rapidly growing field*. International Journal of Epidemiology, 2011. **40**(6): p. 1431-1437.
5. Chaput, J.-P., et al., *Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews*. 2020. **45**(10 (Suppl. 2)): p. S218-S231.
6. Garland, S.N., et al., *A decade's difference: 10-year change in insomnia symptom prevalence in Canada depends on sociodemographics and health status*. Sleep Health, 2018. **4**(2): p. 160-165.
7. Bixler, E., *Sleep and society: an epidemiological perspective*. Sleep Med, 2009. **10 Suppl 1**: p. S3-6.
8. Jean-Philippe Chaput, Suzy L. Wong, and I. Michaud *Durée et qualité du sommeil chez les Canadiens âgés de 18 à 79 ans*. Rapport sur la Santé, 2017. **28**, 30-35.
9. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research, *Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders*, in *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.*, C. HR and A. BM, Editors. 2006, National Academies Press Washington (DC).
10. Mogavero, M.P., et al., *Sleep disorders and cancer: State of the art and future perspectives*. Sleep Medicine Reviews, 2021. **56**: p. 101409.
11. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2021*. 2021.
12. Rojas, V., et al., *Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(12).

13. Hoffman, B.L., et al., *Epithelial Ovarian Cancer*, in *Williams Gynecology*, 4e. 2020, McGraw-Hill Education: New York, NY.
14. Segal, T.R. and B.S. Abittan, *Premalignant & Malignant Disorders of the Ovaries & Oviducts*, in *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*, 12e, A.H. DeCherney, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
15. Société canadienne du cancer. *Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire?* 2021 [cited 2021 avril 14]; Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/ovarian-cancer/?region=on>.
16. The Editors of Encyclopaedia Britannica. *Ovulation*. Encyclopaedia Britannica. 2013 [cited 2021 20 avril]; Available from: <https://www.britannica.com/science/ovulation>.
17. Alford, C. and S.K. Nurudeen, *Physiology of Reproduction in Women*, in *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*, 12e, A.H. DeCherney, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
18. Société canadienne du cancer. *Stades du cancer de l'ovaire*. 2021; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/ovarian/staging>.
19. Société canadienne du cancer. *Stade et grade*. 2021 [cited 2021 13 août]; Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/?region=nb>.
20. Société canadienne du cancer. *Classification histologique du cancer de l'ovaire*. 2021 [cited 2021 13 octobre]; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/ovarian/grading>.
21. Adhikari, L. and L.A. Hassel. *Ovary*. WHO classification 2021 [cited 2021 14 octobre]; Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>.
22. Société canadienne du cancer. *Tumeurs cancéreuses de l'ovaire*. 2021 [cited 2021 28 avril]; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/ovarian/what-is-ovarian-cancer/cancerous-tumours>.
23. Zare, H., et al., *Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects*. J Ovarian Res, 2019. **12**(1): p. 26.
24. Koushik, A., et al., *Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer*. Cancer Causes Control, 2017. **28**(5): p. 393-403.

25. Statistique Canada. *Qualité des données, concepts et méthodologie : Définitions*. 2012 [cited 2021 13 septembre]; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/84f0210x/2008000/technote-notetech1-fra.htm>.
26. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research, *Sleep Physiology*, in *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.*, C. HR and A. BM, Editors. 2006, National Academies Press Washington (DC).
27. Suni, E. *Stages of Sleep*. 2020 [cited 2021 4 mai]; Available from: <https://www.sleepfoundation.org/stages-of-sleep>.
28. Hastings, M.H., E.S. Maywood, and M. Brancaccio, *Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus*. Nature Reviews Neuroscience, 2018. **19**(8): p. 453-469.
29. Morf, J. and U. Schibler, *Body temperature cycles: gatekeepers of circadian clocks*. Cell Cycle, 2013. **12**(4): p. 539-40.
30. Haus, E.L. and M.H. Smolensky, *Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation*. Sleep Med Rev, 2013. **17**(4): p. 273-84.
31. La Société canadienne de physiologie de l'exercice. *Directives canadiennes en matière de mouvement sur 24 heures : une approche intégrée regroupant l'activité physique, le comportement sédentaire et le sommeil*. 2021 [cited 2021 8 mai]; Available from: <https://csepguidelines.ca/language/fr/>.
32. La Société canadienne de physiologie de l'exercice. *Directives canadiennes en matière de mouvement sur 24 heures pour les enfants et les jeunes (5 à 17 ans) : Une approche intégrée regroupant l'activité physique, le comportement sédentaire et le sommeil*. 2021 [cited 2021 8 mai]; Available from: <https://csepguidelines.ca/language/fr/directives/enfants-et-jeunes-2/>.
33. La Société canadienne de physiologie de l'exercice. *Directives canadiennes en matière de mouvement sur 24 heures pour les adultes âgés de 18 à 64 ans : une approche intégrée regroupant l'activité physique, le comportement sédentaire et le sommeil*. 2021 [cited 2021 8 mai]; Available from: https://csepguidelines.ca/language/fr/directives/adultes_18-64/.
34. La Société canadienne de physiologie de l'exercice. *Directives canadiennes en matière de mouvement sur 24 heures pour les adultes âgés de 65 ans et plus : une approche intégrée*

regroupant l'activité physique, le comportement sédentaire et le sommeil. 2021 [cited 2021 8 mai]; Available from: https://csepguidelines.ca/language/fr/directives/adultes_65/.

35. Lie, J.D., et al., *Pharmacological Treatment of Insomnia*. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management, 2015. **40**(11): p. 759-771.
36. Knutson, K.L., *Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity?* American Journal of Human Biology, 2012. **24**(3): p. 361-371.
37. Knutson, K.L. and F.W. Turek, *The U-shaped association between sleep and health: the 2 peaks do not mean the same thing*. Sleep, 2006. **29**(7): p. 878-9.
38. Irwin, M.R., *Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective*. Annual review of psychology, 2015. **66**: p. 143-172.
39. Ross, R., et al., *Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Adults aged 18–64 years and Adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep*. 2020. **45**(10 (Suppl. 2)): p. S57-S102.
40. Pengo, M.F., C.H. Won, and G. Bourjeily, *Sleep in Women Across the Life Span*. Chest, 2018. **154**(1): p. 196-206.
41. Mehta, N., F. Shafi, and A. Bhat, *Unique Aspects of Sleep in Women*. Missouri medicine, 2015. **112**(6): p. 430-434.
42. Bourjeily, G., *Sleep disorders in pregnancy*. Obstetric medicine, 2009. **2**(3): p. 100-106.
43. Sundheimer, L.W. and L. Nathan, *Menopause & Postmenopause*, in *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e*, A.H. DeCherney, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
44. Saaresranta, T., U. Anttalainen, and O. Polo, *Sleep disordered breathing: is it different for females?* ERJ open research, 2015. **1**(2): p. 00063-2015.
45. Chen, Y., et al., *Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1149.
46. Hurley, S., et al., *Sleep duration and cancer risk in women*. Cancer causes & control : CCC, 2015. **26**(7): p. 1037-1045.
47. Mullington, J.M., et al., *Sleep loss and inflammation*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. **24**(5): p. 775-84.
48. Fritschi, L., et al., *Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer*. Med Hypotheses, 2011. **77**(3): p. 430-6.

49. Irwin, M.R., R. Olmstead, and J.E. Carroll, *Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation*. Biol Psychiatry, 2016. **80**(1): p. 40-52.
50. Jiao, L., et al., *Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women*. Br J Cancer, 2013. **108**(1): p. 213-21.
51. Zhao, H., et al., *Sleep duration and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(12): p. 7509-15.
52. Lu, Y., et al., *Association between Sleep Duration and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. PLoS ONE, 2013. **8**(9): p. e74723.
53. Gu, F., et al., *Sleep duration and cancer in the NIH-AARP diet and health study cohort*. PLoS ONE, 2016. **11**(9): p. e0161561.
54. Weiderpass, E., et al., *Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan - results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort*. International Journal of Oncology, 2012. **40**(1): p. 21-30.
55. Liang, X., et al., *Sleep characteristics and risk of ovarian cancer among postmenopausal women*. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.), 2020.
56. Roy, C. *Introduction à la méta-analyse [notes de cours]*. Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal. Studium. <https://studium.umontreal.ca/course/view.php?id=172620>., 2020.
57. Velentgas, P., N.A. Dreyer, and P. Nourjah, *Exposure Definition and Measurement*, in *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide*, P. Velentgas, et al., Editors. 2013: Rockville (MD). p. 45-57.
58. National Cancer Institute. *Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version*. 2020; Available from: https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#cit/section_1.16.
59. Koushik, A. *Questionnaire de l'étude PROVAQ: Étude épidémiologique des facteurs modifiables et génétiques associés aux maladies de l'ovaire*. 2016. [PDF].
60. Buysse, D.J., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research*, in *Psychiatry Research*. 1988. p. 193-213.

61. R. Bonita, R. Beaglehole, and T. Kjellström. *Éléments d'épidémiologie. Deuxième édition*. Organisation mondiale de la Santé 2010; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078_fre.pdf.
62. Sauer, B. and T. VanderWeele, *Use of Directed Acyclic Graphs*, in *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), D.N. Velentgas P, Nourjah P, et al., editors., Editor. 2013.
63. Textor, J., et al., *Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'*. Int J Epidemiol, 2016. **45**(6): p. 1887-1894.
64. Harvard Medical School. *Changes in Sleep with Age*. 2018 [cited 2020 December 7th]; Available from: <http://healthysleep.med.harvard.edu/healthy/science/variations/changes-in-sleep-with-age>.
65. Jehan, S., et al., *Sleep health disparity: the putative role of race, ethnicity and socioeconomic status*. Sleep medicine and disorders : international journal, 2018. **2**(5): p. 127-133.
66. Alberg, A.J., et al., *Socioeconomic Status in Relation to the Risk of Ovarian Cancer in African-American Women: A Population-Based Case-Control Study*. American Journal of Epidemiology, 2016. **184**(4): p. 274-283.
67. Richter, D., et al., *Long-term effects of pregnancy and childbirth on sleep satisfaction and duration of first-time and experienced mothers and fathers*. Sleep, 2019. **42**(4).
68. Hagen, E.W., et al., *The Sleep-Time Cost of Parenting: Sleep Duration and Sleepiness Among Employed Parents in the Wisconsin Sleep Cohort Study*. American Journal of Epidemiology, 2013. **177**(5): p. 394-401.
69. Kleinbaum, D.G. and M. Klein, *Modeling Strategy Guidelines*, in *Logistic regression : a self-learning text*. 2010, Springer: New York. p. 175-179.
70. SAS Institute Inc., *The LOGISTIC Procedure*, in *SAS/STAT® 14.1 User's Guide*. 2015, SAS Institute Inc.: Cary, NC. p. 5343.
71. Zhang, Z., *Missing data imputation: focusing on single imputation*. Annals of translational medicine, 2016. **4**(1): p. 9-9.

72. Johnson, E.S., M.A. Brookhart, and J.A. Myers, *Study Size Planning*, in *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide*, P. Velentgas, et al., Editors. 2013: Rockville (MD). p. 129-134.
73. Groenwold, R.H.H., T.M. Palmer, and K. Tilling, *To Adjust or Not to Adjust? When a "Confounder" Is Only Measured After Exposure*. *Epidemiology*, 2021. **32**(2).
74. Lakerveld, J., et al., *The relation between sleep duration and sedentary behaviours in European adults*. *Obes Rev*, 2016. **17 Suppl 1**: p. 62-7.
75. Biller, V.S., et al., *Sedentary behaviour in relation to ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Epidemiol*, 2021. **36**(8): p. 769-780.
76. Fortner, R.T., et al., *Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort*. *Int J Cancer*, 2015. **137**(5): p. 1196-208.
77. Merritt, M.A., et al., *Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways*. *Hum Reprod*, 2013. **28**(5): p. 1406-17.
78. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. *The Lancet*, 2015. **385**(9980): p. 1835-1842.
79. Magee, C.A., et al., *Investigation of the relationship between sleep duration, all-cause mortality, and preexisting disease*. *Sleep Med*, 2013. **14**(7): p. 591-6.
80. Hernán, M.A., S. Hernández-Díaz, and J.M. Robins, *A structural approach to selection bias*. *Epidemiology*, 2004. **15**(5): p. 615-25.
81. Sleep Foundation. *Mental Health and Sleep*. 2020 [cited 2021 25 novembre]; Available from: <https://www.sleepfoundation.org/mental-health>.
82. Xiao, Q., et al., *Sleep Duration and Total and Cause-Specific Mortality in a Large US Cohort: Interrelationships With Physical Activity, Sedentary Behavior, and Body Mass Index*. *American Journal of Epidemiology*, 2014. **180**(10): p. 997-1006.
83. de Zambotti, M., et al., *Wearable Sleep Technology in Clinical and Research Settings*. *Med Sci Sports Exerc*, 2019. **51**(7): p. 1538-1557.
84. McLemore, M.R., et al., *Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer*. *Cancer nursing*, 2009. **32**(4): p. 281-290.

85. Iversen, L., et al., *Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study*. *BMJ*, 2018. **362**: p. k3609.
86. Rice, M.S., M.A. Murphy, and S.S. Tworoger, *Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis*. *Journal of Ovarian Research*, 2012. **5**(1): p. 13.
87. Su, D., et al., *Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in southern China*. *Am J Clin Nutr*, 2013. **97**(2): p. 354-9.
88. American Cancer Society. *Ovarian Cancer Risk Factors*. 2021; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
89. Brillhante, A.V.M., et al., *Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer)*. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2017. **18**(1): p. 11-16.
90. Worley, M.J., et al., *Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis*. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(3): p. 5367-79.
91. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, *Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies*. *PLoS Med*, 2012. **9**(4): p. e1001200.
92. National Cancer Institute, *Obesity and Cancer*. 2017.
93. Cook, L.S., et al., *Adult lifetime alcohol consumption and invasive epithelial ovarian cancer risk in a population-based case-control study*. *Gynecologic Oncology*, 2016. **140**(2): p. 277-284.
94. Grundy, A., et al., *Lifetime recreational moderate-to-vigorous physical activity and ovarian cancer risk: A case-control study*. *Int J Cancer*, 2020. **146**(7): p. 1800-1809.
95. Leung, L., et al., *Shift Work Patterns, Chronotype, and Epithelial Ovarian Cancer Risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019. **28**(5): p. 987-995.
96. Leggett, A., et al., *Predictors of New Onset Sleep Medication and Treatment Utilization Among Older Adults in the United States*. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2016. **71**(7): p. 954-960.
97. Cintron, D., et al., *Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis*. *Endocrine*, 2017. **55**(3): p. 702-711.

98. Hill, D.A., M. Crider, and S.R. Hill, *Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause*. Am Fam Physician, 2016. **94**(11): p. 884-889.
99. Avis, N.E., et al., *Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition*. JAMA internal medicine, 2015. **175**(4): p. 531-539.
100. Martin, K.A. and R.L. Barbieri. *Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy*. 2021; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy#H21>.
101. Youseflu, S., et al., *Effects of endometriosis on sleep quality of women: does life style factor make a difference?* BMC Women's Health, 2020. **20**(1): p. 168.
102. Fatemeh, D.-T., et al., *Sleep Quality in Women with Endometriosis*. Academic Journal of Surgery, 2015. **1**(3-4).
103. Leone Roberti Maggiore, U., et al., *Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017. **209**: p. 39-43.
104. Nunes, F.R., J.M. Ferreira, and L. Bahamondes, *Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis*. Eur J Pain, 2015. **19**(1): p. 15-20.
105. Garfield, V., *The Association Between Body Mass Index (BMI) and Sleep Duration: Where Are We after nearly Two Decades of Epidemiological Research?* International journal of environmental research and public health, 2019. **16**(22): p. 4327.
106. Clark, I. and H.P. Landolt, *Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials*. Sleep Medicine Reviews, 2017. **31**: p. 70-78.
107. O'Callaghan, F., O. Muurlink, and N. Reid, *Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning*. Risk management and healthcare policy, 2018. **11**: p. 263-271.
108. Park, J., et al., *Lifetime coffee consumption, pineal gland volume, and sleep quality in late life*. Sleep, 2018. **41**(10).
109. Sabanayagam, C. and A. Shankar, *The association between active smoking, smokeless tobacco, second-hand smoke exposure and insufficient sleep*. Sleep Med, 2011. **12**(1): p. 7-11.

110. Kline, C.E., *The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement*. American journal of lifestyle medicine, 2014. **8**(6): p. 375-379.
111. He, S., B.P. Hasler, and S. Chakravorty, *Alcohol and sleep-related problems*. Curr Opin Psychol, 2019. **30**: p. 117-122.
112. Chaput, J.-P., et al., *Short sleep duration is associated with greater alcohol consumption in adults*. Appetite, 2012. **59**(3): p. 650-655.
113. Khubchandani, J. and J.H. Price, *Short Sleep Duration in Working American Adults, 2010–2018*. Journal of Community Health, 2020. **45**(2): p. 219-227.
114. Dudley, K.A. and S.R. Patel, *Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea*. Sleep medicine, 2016. **18**: p. 96-102.
115. Lie, J.D., et al., *Pharmacological Treatment of Insomnia*. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management, 2015. **40**(11): p. 759.
116. Balasch, J. and E. Gratacós, *Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2012. **24**(3).
117. Roser, M., *Fertility Rate*. Our World in Data, 2014.
118. Sweeney, M.M. and R.K. Raley, *Race, Ethnicity, and the Changing Context of Childbearing in the United States*. Annual review of sociology, 2014. **40**: p. 539-558.
119. Statistique Canada, *Report on the Demographic Situation in Canada in (publication n° 91-209-XIE)*, Demography Division, Editor. 2002.
120. Allen, R.H., A.M. Kaunitz, and M. Hickey, *Chapter 18 - Hormonal Contraception*, in *Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition)*, S. Melmed, et al., Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 664-693.
121. The Johns Hopkins University. *Endometriosis*. 2021; Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/endometriosis>.
122. Cagnacci, A. and M. Venier, *The Controversial History of Hormone Replacement Therapy*. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2019. **55**(9): p. 602.
123. Keating, N.L., et al., *Use of Hormone Replacement Therapy by Postmenopausal Women in the United States*. Annals of Internal Medicine, 1999. **130**(7): p. 545-553.
124. Lawlor, D.A., G. Davey Smith, and S. Ebrahim, *Socioeconomic Position and Hormone Replacement Therapy Use: Explaining the Discrepancy in Evidence From Observational*

- and Randomized Controlled Trials*. American Journal of Public Health, 2004. **94**(12): p. 2149-2154.
125. The Johns Hopkins University. *Tubal ligation*. 2020 [cited 2020 December 7th]; Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/tubal-ligation>.
 126. Treloar, H.R., et al., *Relations Among Caffeine Consumption, Smoking, Smoking Urge, and Subjective Smoking Reinforcement in Daily Life*. Journal of caffeine research, 2014. **4**(3): p. 93-99.
 127. Bjørngaard, J.H., et al., *Heavier smoking increases coffee consumption: findings from a Mendelian randomization analysis*. International Journal of Epidemiology, 2017. **46**(6): p. 1958-1967.
 128. Bougie, O., J. Healey, and S.S. Singh, *Behind the times: revisiting endometriosis and race*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019. **221**(1): p. 35.e1-35.e5.
 129. Bougie, O., et al., *Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2019. **126**(9): p. 1104-1115.
 130. Rosoff, D.B., et al., *Educational attainment impacts drinking behaviors and risk for alcohol dependence: results from a two-sample Mendelian randomization study with ~780,000 participants*. Molecular Psychiatry, 2019.
 131. Gilman, S.E., et al., *Educational attainment and cigarette smoking: a causal association?†*. International Journal of Epidemiology, 2008. **37**(3): p. 615-624.
 132. Maralani, V., *Understanding the links between education and smoking*. Social Science Research, 2014. **48**: p. 20-34.
 133. Heck, K.E., et al., *Socioeconomic Status and Breastfeeding Initiation among California Mothers*. Public Health Reports, 2006. **121**(1): p. 51-59.
 134. Souza, B.B., et al., *Lifetime shift work exposure: association with anthropometry, body composition, blood pressure, glucose and heart rate variability*. Occup Environ Med, 2015. **72**(3): p. 208-15.
 135. Vanderbilt University. *Power and Sample size*. 2021; Available from: <https://vbiostatps.app.vumc.org/ps/dichot/1>.

Annexes

Annexe A

Les informations reliées aux graphes orientés acycliques

Tableau 26. Relations, sources et justifications des flèches présentes dans le graphe orienté acyclique (DAG)

Relations	Source(s)	Justification
Facteurs reliés au cancer de l'ovaire		
Historique familial de cancer de l'ovaire → Cancer de l'ovaire	(McLemore, 2009) [84] (Momenimovahed, 2019) [2]	L'historique familial de certaines conditions de santé ou particularités génétiques augmente le risque du cancer de l'ovaire : <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs génétiques héréditaires : mutations des gènes BRCA1/2 ; - Historique familial de cancer du sein, de l'ovaire, de l'utérus (mère ou sœur) ; - Syndrome de Lynch (hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)).
Contraception orale → Cancer de l'ovaire	(Iversen, 2018) [85]	L'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC) empêche l'ovulation, ce qui diminue le risque de cancer de l'ovaire. Le mécanisme associé à cette observation demeure méconnu ; L'étude en question s'intéressait également à d'autres types de contraceptifs hormonaux combinés (anneaux vaginal, timbre), mais 86 % de ceux-ci étaient des COCs ; Les contraceptifs hormonaux combinés diminuent le risque de certains sous-types de tumeurs épithéliales de l'ovaire : séreux, endométrioïde, à cellules claires (mais pas le sous-type mucineux).
Hormonothérapie substitutive (HTS) → Cancer de l'ovaire	(Collaborative Group, 2015) [78]	Le fait d'utiliser l'HTS augmente le risque du cancer de l'ovaire ; L'augmentation du risque est plus marquée pour les tumeurs épithéliales séreuses et endométrioïdes. De plus, après la cessation de l'HTS, le risque demeure élevé, mais finit par s'estomper (ce qui peut prendre plus de 5 ans) ; Les observations énoncées au point précédent ont poussé les auteurs à suggérer la présence d'un lien causal entre l'utilisation de l'HTS et le risque de cancer de l'ovaire.

Parité → Cancer de l'ovaire	(Momenimovahed, 2019) [2]	<p>Le fait d'avoir donné naissance à au moins un enfant a un effet protecteur, surtout pour les sous-types non-mucineux ;</p> <p>Le fait d'avoir donné naissance à des enfants diminue le nombre d'ovulation ;</p> <p>Un nombre élevé d'ovulation serait associé à un plus grand risque de cancer de l'ovaire, car des dommages sont causés à la surface épithéliale de l'ovaire durant l'expulsion de l'ovule.</p>
<p>Ligature de trompes → Cancer de l'ovaire</p> <p>Hystérectomie → Cancer de l'ovaire</p>	(Rice, 2012) [86]	<p>Cette méta-analyse indique que les femmes subissant ces chirurgies (hystérectomie et ligature des trompes) bénéficient d'une diminution de risque de cancer de l'ovaire (allant de 26 à 30 %).</p> <p>Exemples de mécanisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limite l'accès aux ovaires à certains composés qui remontent dans les trompes de Fallope (ex. menstruation rétrograde, endométriose) et qui peuvent contribuer au développement du cancer de l'ovaire - Pendant ces chirurgies gynécologiques, des anomalies peuvent être détectées et prises en charge par le personnel soignant.
Âge → Cancer de l'ovaire	(Momenimovahed, 2019) [2]	L'âge médian du diagnostic de la maladie : 50-79 ans. Les femmes âgées de plus de 65 ans sont les plus à risque.
Ascendance → Cancer de l'ovaire	(McLemore, 2009) [84] (Momenimovahed, 2019) [2]	<p>Les femmes juives de l'Europe de l'Est (origine ashkénaze) ont un plus grand risque d'hériter des formes mutées des gènes BRCA1/2 ;</p> <p>Les femmes de race blanche ont un plus grand risque de cancer de l'ovaire.</p>
Allaitement → Cancer de l'ovaire	(Momenimovahed, 2019) [2] (Su, 2013) [87]	<p>L'allaitement a un effet protecteur pour les sous-types endométrioïde et celui à cellules claires (pas d'association pour le sous-type mucineux).</p> <p>//</p> <p>Pendant l'allaitement, les niveaux des gonadotrophines sont bas à cause des concentrations élevées de prolactine. Ainsi, les menstruations et l'ovulation sont en pause durant l'allaitement.</p>
Infertilité → Cancer de l'ovaire	(American Cancer Society, 2021) [88]	La prise de médicaments stimulant l'ovulation et la fécondation in vitro sont associés à une augmentation du risque du cancer de l'ovaire (en particulier pour les tumeurs ayant un comportement borderline).
Endométriose → Cancer de l'ovaire	(Brilhante, 2017) [89]	L'endométriose augmente le risque de cancer de l'ovaire, car celle-ci peut entraîner la transformation des cellules de l'endomètre se retrouvant à l'extérieur de la cavité utérine en cellules précancéreuses et cancéreuses. Cette transformation pourrait être causée par les hauts niveaux d'estrogènes associés à l'endométriose ;

	(Worley, 2013) [90]	<p>De plus, la libération cyclique du fer contenu dans le sang à partir de ces tissus (ceux-ci sont sensibles aux variations hormonales comme les tissus de l'endomètre) pourrait causer un stress oxydatif et éventuellement causer des mutations génétiques dans les cellules avoisinantes.</p> <p>//</p> <p>Les femmes souffrant d'endométriose ont un risque plus élevé de développer un cancer de l'ovaire épithélial (surtout pour les sous-types histologiques à cellules claires et endométrioïde). De plus, les femmes ayant souffert de cette condition plus longtemps avaient un risque plus important que celle ayant un diagnostic plus récent ;</p> <p>L'endométriose est observée sur la partie inférieure du péritoine (région pelvienne) et sur les ovaires. L'endométriose progresse en se répandant sur les tissus avoisinants et en les endommageant, comme le feraient des cellules cancéreuses. Cette condition est associée à l'infertilité, à des douleurs pelviennes chroniques et à de l'inflammation ;</p> <p>Certaines mutations génétiques reliées au cancer de l'ovaire ont été détectées dans le tissu endométrial ectopique (ou lésions d'endométriose); il est donc possible que ce type de mutations contribue à la transformation des cellules composant ce tissu. Des lésions d'endométriose peuvent avoir un profil histologique « typique » (forme bénigne) ou « atypique » (cellules qui ne ressemblent plus à des cellules saines). Le profil atypique est associé à un plus grand risque de cancer de l'ovaire (cellules claires et endométrioïdes) ;</p> <p>Hypothèse 1 : les saignements provenant des lésions d'endométriose libèrent de l'hème et du fer inorganique, qui eux forment des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS causent des dommages à l'ADN des cellules ;</p> <p>Hypothèse 2 : l'endométriose est associée à l'inflammation au niveau pelvien. Les marqueurs inflammatoires reliés à l'endométriose sont similaires à ceux reliés au cancer de l'ovaire. Ces composantes immunitaires pourraient favoriser le développement du cancer (ex. via angiogenèse) ;</p> <p>Hypothèse 3 : des niveaux élevés d'estrogène ont été observés pour certains cancers, comme le cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre. Des niveaux élevés d'estrogène se retrouvent dans les lésions d'endométriose (les tissus ectopiques la produisent plus et l'éliminent moins que les tissus de l'endomètre de la cavité utérine). L'estrogène stimule la prolifération cellulaire; des niveaux élevés d'estrogène peuvent ainsi augmenter le risque d'erreurs durant la réplication fréquente (hausse des chances de mutations).</p>
--	---------------------	--

Indice de masse corporelle (IMC) → Cancer de l'ovaire	(Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2012) [91] (National Cancer Institute, 2017) [92]	Le fait d'avoir un IMC plus élevé est associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire ; Cependant, cette association est moins forte pour les femmes ayant utilisé l'hormonothérapie substitutive (HTS) durant la ménopause. En effet, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé l'HTS, celles l'ayant déjà utilisé ont un risque plus faible de cancer de l'ovaire si elles ont un IMC plus élevé ; Mécanisme : les niveaux plus élevés d'estrogène associé à un surpoids pourraient être modulé par l'utilisation de l'HTS. // Mécanisme possible : le fait d'avoir un IMC plus élevé peut augmenter le risque de cancer de l'ovaire. Les tissus adipeux sécrètent des estrogènes. En concentration importante, ceux-ci peuvent augmenter le risque de cancers comme le cancer de l'ovaire, du sein et de l'endomètre, puisqu'ils peuvent induire la prolifération cellulaire.
Éducation → Cancer de l'ovaire	(Momenimovahed, 2019) [2]	Les personnes ayant un statut socio-économique plus haut ont plus tendance à adopter des meilleures habitudes de vie et à consulter un médecin ; Un plus haut niveau d'éducation réduirait l'incidence du cancer de l'ovaire.
Consommation d'alcool au cours de la vie → Cancer de l'ovaire	(Cook, 2016) [93]	Plusieurs études suggèrent que la consommation d'alcool n'aurait pas d'impact sur le risque du cancer de l'ovaire. Cependant, la majorité de celles-ci ont considéré la consommation d'alcool au moment de la participation au lieu de la consommation d'alcool au cours de la vie. La consommation d'alcool pourrait augmenter le risque du cancer de l'ovaire en élevant les niveaux d'estrogènes dans le sang. Ces hauts niveaux d'estrogènes pourraient mener à la prolifération et à la transformation des cellules épithéliales des ovaires.
Consommation de cigarette au cours de la vie → Cancer de l'ovaire	(American Cancer Society, 2021) [88]	Le tabagisme augmente le risque de cancer de l'ovaire (le sous-type mucineux uniquement).
Activité physique au cours de la vie → Cancer de l'ovaire	(Biller, 2021) [75] (Grundy, 2020) [94, p.1805-1806]	Certaines études ont montré que la pratique d'activité physique semblait accroître le risque du cancer de l'ovaire. // De faibles concentrations de progestérone ont été associées avec le cancer de l'ovaire; l'activité physique à intensité élevée pourrait abaisser les niveaux de progestérone.

<p>Travail par quarts ? Cancer de l'ovaire</p>	<p>(Leung, 2019) [95]</p>	<p>Le travail par quarts effectué sur une longue période a été associé au débalancement des rythmes circadiens (l'exposition à la lumière durant la nuit abaisserait les niveaux de mélatonine, ce qui nuirait au bon fonctionnement des rythmes circadiens) et à la hausse des niveaux d'estrogènes. Ces éléments pourraient contribuer à l'incidence de certains cancers, dont le cancer de l'ovaire;</p> <p>Néanmoins, les résultats d'études épidémiologiques s'intéressant à l'association entre le travail par quarts et le risque du cancer de l'ovaire demeurent inconsistants.</p>
--	---------------------------	---

		<p>Le fait d'avoir des enfants plus vieux (≥ 6 ans) permet de rallonger la durée de sommeil (comparativement à des adultes sans enfant) ;</p> <p>Comme la durée de sommeil diminue avec l'âge, l'observation précédente montrent bien qu'avoir des enfants plus vieux permet une plus longue durée de sommeil.</p> <p>« Based on our results, raising a child from infancy through the end of the 18th year results in approximately 645 hours of “lost sleep” relative to not having a child. » (p.398)</p>
Allaitement ? Durée de sommeil au cours de la vie adulte	(Ritchter, 2019) [67]	Les études s'intéressant à cette association ont rapporté des conclusions variables.
Hormonothérapie substitutive ? Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Cintron, 2017) [97]</p> <p>(Hill, 2016) [98]</p> <p>(Avis, 2015) [99]</p> <p>(Martin, 2021) [100]</p>	<p>Les femmes <u>ayant des symptômes vasomoteurs</u> associés à la ménopause ont un meilleur sommeil en utilisant l'HTS.</p> <p>//</p> <p>Les symptômes vasomoteurs surviennent chez 70% des femmes; les traitements d'HTS sont prescrits pour traiter ces pour une durée de <u>3-5 ans</u>.</p> <p>//</p> <p>Les symptômes vasomoteurs peuvent durer plusieurs années (>5 ans).</p> <p>//</p> <p>Parmi les femmes atteintes de symptômes vasomoteurs importants, seul le quart consultent un médecin pour remédier à ceux-ci.</p> <p><i>Ces éléments nous portent à croire que l'HTS pas n'a pas un effet prolongé sur la durée de sommeil durant la vie adulte</i></p>
Endométriose → Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Brilhante, 2017) [89]</p> <p>(Youseflu, 2020) [101]</p>	<p>L'infertilité et la douleur sont des symptômes pouvant affecter (sérieusement) le quotidien des femmes atteintes d'endométriose ;</p> <p>L'endométriose peut durer plusieurs années (la prévalence de la maladie est plus importante entre 25 et 40 ans, mais celle-ci peut survenir à n'importe quel moment).</p> <p>//</p> <p>L'endométriose touche de 0,7 à 8,6 % des femmes. Celle-ci est associée à l'infertilité, à des douleurs durant les menstruations et pendant les relations sexuelles, à des douleurs pelviennes, à des symptômes reliés à la dépression et à une diminution de la qualité de vie ;</p>

		<p>Pour les cas, le seuil de la douleur est plus bas pour la région abdominale et à l'extrémité supérieure du fémur. Cette perception plus intense de la douleur serait causée par l'endométriose (celle-ci pourrait contribuer à la sensibilisation des nerfs).</p> <p><i>Les évidences sont nouvelles, mais le lien entre l'endométriose et le sommeil est probable. À considérer dans les analyses de sensibilité.</i></p> <p><i>Nous avons également cherché à savoir si d'autres conditions causant des douleurs pelviennes comme le Syndrome des ovaires polykystiques ou la Maladie inflammatoire pelvienne pouvaient avoir un lien avec le sommeil. Cependant, nous n'avons pas pu identifier de sources pour établir ces liens.</i></p>
<p>IMC durant de la vie adulte ↔ Durée de sommeil au cours de la vie adulte</p>	<p>(Cappuccio, 2017) [3]</p> <p>(Jehan, 2018) [65]</p> <p>(Garfield, 2019) [105]</p>	<p>Le fait de dormir peu de façon prolongée est associé à un changement hormonal qui contribue à augmenter la faim et à diminuer les dépenses énergétiques : les cellules de l'estomac produisent plus de ghréline (hormone de la faim) et les adipocytes produisent moins de leptine (hormone de la satiété et de la régulation de l'énergie) ;</p> <p>De plus, le fait d'être éveillé plus longtemps peut entraîner des comportements plus sédentaires pendant lesquels on mange davantage ;</p> <p>Causalité inverse possible : une courte durée de sommeil peut également être causée par le fait d'être obèse; être obèse peut causer des troubles respiratoires et une inflammation pouvant influencer les rythmes circadiens (cependant, l'hypothèse inverse est plus forte).</p> <p>//</p> <p>Le fait d'avoir un surplus de poids augmente le risque de dormir peu, soit <6 h par nuit ;</p> <p>Les comorbidités associées à l'obésité pourraient être responsables de la diminution de sommeil.</p> <p>//</p> <p>Il existe bien une association entre la durée de sommeil et l'IMC, mais les études épidémiologiques portant sur ce sujet n'ont pas pu démontrer avec certitude un lien causal dans un sens ou dans l'autre ;</p> <p>De plus, cette association serait plus marquée chez les enfants.</p>
<p>Consommation de café au cours de la vie ↔→ Durée de sommeil au cours de la vie adulte</p>	<p>(Clark, 2017) [106]</p>	<p>Des études effectuées de façon contrôlée en laboratoire montrent que la caféine diminue la durée, la qualité et l'efficacité du sommeil en plus d'augmenter le temps nécessaire pour s'endormir ;</p> <p>Des études ont également montré une relation dose-réponse (+ caféine = moins bon sommeil) ;</p> <p>Des études ayant étudié l'effet de l'arrêt de la consommation de caféine ont noté une meilleure qualité de sommeil chez les participants et une recrudescence de la phase 4 du sommeil non-paradoxal ;</p>

	(Jehan, 2018) [65]	<p>Fumer la cigarette augmente le risque de souffrir de troubles du sommeil. Fumer altère la qualité et la durée de sommeil (les fumeurs dorment moins longtemps) ;</p> <p>Le fait de fumer en grande quantité et de façon prolongée affecte le sommeil plus gravement (comparativement au fait de fumer moins intensément et moins longtemps).</p>
Activité physique au cours de la vie ↔→ Durée de sommeil au cours de la vie adulte	(Kline, 2014) [110]	<p>L'activité physique semble contribuer à améliorer le sommeil, particulièrement pour des personnes souffrant d'insomnie ou d'apnée du sommeil ;</p> <p>Les études évaluant le rôle de l'activité physique sur le sommeil comportent des limites (ex. petits échantillons de participants, absence de preuve démontrant une relation dose-réponse, peu d'information par rapport au moment et à l'intensité de l'activité physique qui aurait le « meilleur » effet sur le sommeil, etc.) ;</p> <p>Les personnes souffrant d'insomnie ou de troubles respiratoires du sommeil (SBD) sont moins actifs. Ce qui peut être dû, entre autres, à la fatigue ou au manque d'énergie qu'elles ressentent durant le jour ;</p> <p>Quelques études ont montré que le lien entre les perturbations de sommeil (incluant une courte durée de sommeil) et l'activité physique était bidirectionnel. Par contre, à ce jour, le fait d'améliorer le sommeil n'est pas associé à une augmentation de l'activité physique.</p>
Consommation d'alcool au cours de la vie ↔→ Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(He, 2019) [111]</p> <p>(Chaput, 2012) [112]</p>	<p>Consommer de l'alcool peut affecter la régulation normale des rythmes circadiens (ex. en limitant la production de mélatonine). De plus, la consommation d'alcool pourrait être plus importante chez les personnes qui sont du type couche-tard ;</p> <p>Des courtes durées de sommeil (<6 h/nuit) sont observées chez les personnes consommant de l'alcool et celles souffrant de troubles liés à l'utilisation d'alcool ;</p> <p>Le fait de consommer de l'alcool peut contribuer aux troubles respiratoires du sommeil (ex. ronflement, apnée du sommeil) ;</p> <p>Il existe une relation bidirectionnelle entre la consommation d'alcool excessive et l'insomnie. Les symptômes d'insomnie peuvent diminuer si la consommation d'alcool est stoppée, mais si les symptômes persistent, le risque de recommencer à consommer de l'alcool sont plus grands.</p> <p>//</p> <p>Une étude transversale a montré que les personnes (hommes et femmes de la région de Québec) dormant ≤6 h/nuit consomment plus d'alcool que les personnes dormant >6h par nuit (OR ajustés pour plusieurs variables de confusion pertinentes ex. IMC, âge, consommation de cigarette...)</p>

	(Jehan, 2018) [65, p.69]	<p>Ces personnes ont aussi un plus grand risque de dépasser la limite hebdomadaire recommandée pour la consommation d'alcool ;</p> <p>Mécanisme possible : les personnes ayant des troubles de sommeil utilisent l'alcool comme une aide pour initier le sommeil.</p> <p>//</p> <p>« Alcohol use has a bidirectional relationship with disturbed sleep: alcohol can cause poor sleep and poor sleep can predispose people to self-medicate with alcohol. »</p>
Ascendance → Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Jehan, 2018) [65]</p> <p>(Khubchandani, 2020) [113]</p> <p>(Dudley, 2015) [114]</p>	<p>Aux États-Unis, les personnes d'origine caucasienne ont un meilleur sommeil (durée de sommeil plus longue et sommeil de meilleure qualité) que les personnes de race noire. Malgré cela, les personnes de race blanche prennent davantage de médicaments pour le sommeil et se plaignent plus de troubles du sommeil ;</p> <p>L'une des raisons expliquant cette différence de sommeil serait associée à la prévalence de l'apnée du sommeil (qui toucherait plus des personnes de race noire que les caucasiens) ;</p> <p>Autres facteurs qui affectent le sommeil des femmes noires vs femmes blanches aux États-Unis : faible SSE, plus haut risque de maladies chroniques, de maladies mentales et de troubles liés aux menstruations.</p> <p>//</p> <p>Ex. la prévalence de courtes durées de sommeil est plus importante chez les personnes de race noire et multiraciale comparativement aux personnes de race blanche aux États-Unis.</p> <p>//</p> <p>Aux États-Unis, les personnes noires, hispaniques et les autochtones sont plus fréquemment atteintes d'apnée du sommeil obstructive que les caucasiens et les asiatiques. Des caractéristiques génétiques, physiques et métaboliques (obésité) de ces groupes affectent le risque de la maladie pour ces derniers.</p>

Éducation/SSE → Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Khubchandani, 2020) [113]</p> <p>(Bilxer, 2009) [7]</p> <p>(Jehan, 2018) [65]</p> <p>(Khubchandani, 2020) [113]</p>	<p>Plus le niveau de scolarité est élevé, plus la prévalence d'une courte durée de sommeil diminue.</p> <p>//</p> <p>Le SSE (race, éducation et revenu) a été associé à un plus haut risque de courtes durées de sommeil par une étude de cohorte réalisée en Californie dont la durée du suivi était de 34 ans. Ainsi, les personnes ayant un faible salaire, un faible niveau d'éducation et qui n'étaient pas d'origine caucasienne ont eu un plus grand risque de manque de sommeil. Le type d'emploi et l'état de santé des personnes pourraient expliquer la variation du risque de courtes durées de sommeil à travers différentes strates de SSE.</p> <p>//</p> <p>Le fait de travailler de nuit et d'effectuer de longs quarts de travail sont des réalités plus communes chez les personnes ayant un SSE plus faible ;</p> <p>Le SSE du quartier habité peut moduler le sommeil. Certains quartiers défavorisés sont plus dangereux et moins paisibles (son).</p> <p>//</p> <p>Les emplois associés à de courtes durées de sommeil entre 2010 et 2018 sont les suivants :</p> <p>Métiers semi-spécialisés dans le domaine de la santé (ex. assistant technique en soins de santé, préposé aux bénéficiaires), emplois reliés à la production et aux transports, emplois du secteur de la sécurité publique (ex. policiers, pompiers, garde de sécurité).</p>
Travail par quarts → Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Jehan, 2018) [65]</p> <p>(Haus et Smolensky, 2013) [30]</p>	<p>Le fait de travailler par quarts (et surtout durant la nuit) est associé avec un débalancement des rythmes circadiens, ce qui augmente le risque de troubles du sommeil.</p> <p>//</p> <p>En comparaison aux personnes travaillant de jour, les personnes qui travaillent très tôt le matin ou qui travaillent de nuit dorment de 2 à 4 heures de moins par jour.</p>
Médication pour le sommeil → Durée de sommeil au cours de la vie adulte	<p>(Leggett, 2016) [96]</p> <p>(Lie, 2015) [115]</p>	<p>La médication pour le sommeil peut être utilisée de façon prolongée : certaines études ont rapporté que parmi les utilisateurs, certains avaient pris cette médication toute leur vie (19 %). De plus, l'utilisation de ces médicaments est importante chez les personnes de 60 ans et plus (16 % comparé à environ 10 % dans la population adulte).</p> <p>//</p> <p>La médication pour traiter l'insomnie est utilisée, entre autres, pour améliorer la durée et la qualité du sommeil.</p>

		<p>Ex. de médication</p> <p><i>Benzodiazepine receptor agonist</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Cible le récepteur de l'acide γ-aminobutyrique (GABA)- Diminue l'anxiété, calme les muscles, favorise l'endormissement- Études ont démontré l'efficacité de ces médicaments : augmentation de la durée de sommeil et diminution du temps d'endormissement <p><i>Melatonin agonist (Rameleton)</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Cible les récepteurs de mélatonine (MT1 et MT2)- Études ont démontré une diminution du temps d'endormissement <p><i>Tricyclic antidepressant</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Cible le récepteur de l'histamine (H1)- Études ont démontré une augmentation de la durée de sommeil et une diminution du nombre de moments d'éveil après l'endormissement
--	--	---

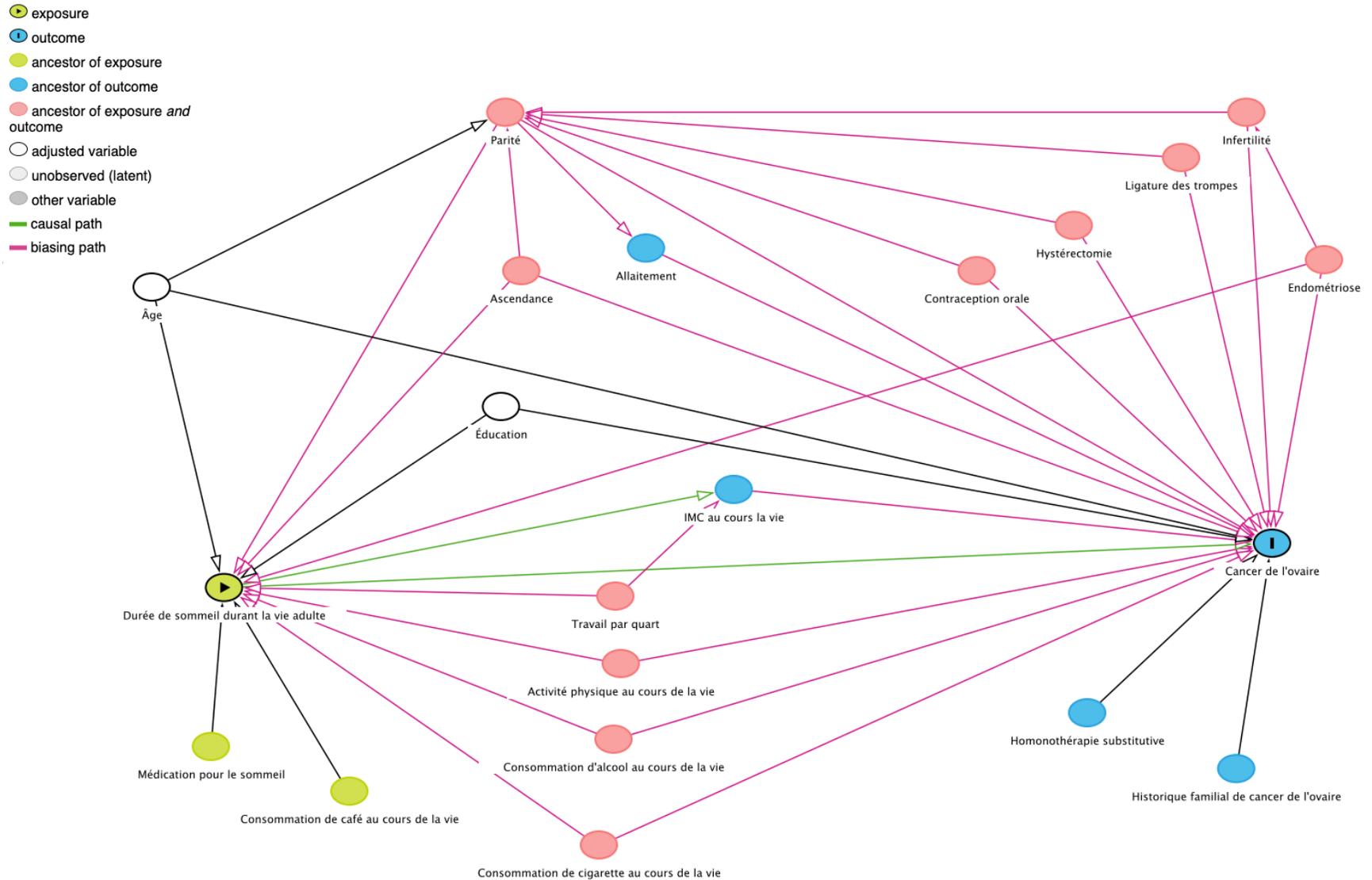
		<p>sanguin (données expérimentales). Ainsi, les fumeurs pourraient nécessiter plus de caféine (et donc boiraient plus de café) que les non-fumeurs; il est aussi possible que le fait de fumer soit associé à un moment de « pause » qui favoriserait la consommation de café ;</p> <p>Dans cette étude, chez les fumeurs, la consommation de café n'a pas affecté le nombre de cigarettes fumées, ce qui pourrait suggérer que la consommation de café ne cause pas le fait de fumer.</p>
Ascendance/race ? endométriose	(Bougie, 2019) [128, 129]	<p>Dans les années 1950s, l'endométriose était observée chez les femmes de race blanche qui appartenaient à la classe moyenne et qui avaient des enfants à un âge plus avancé. Des médecins avaient donc supposé que les femmes de race noire et celles ayant un faible statut socioéconomique ne pouvaient pas être atteintes de cette maladie. Ce biais racial est toujours présent aujourd'hui ;</p> <p>Mécanisme relié au diagnostic : la race pourrait avoir un impact sur les trois éléments suivants : l'accès aux soins de santé, l'acceptabilité culturelle et sociale reliée aux méthodes diagnostiques chirurgicales et les manifestations cliniques.</p> <p>//</p> <p>Les femmes de race blanches sont plus souvent diagnostiquées avec l'endométriose que les femmes de race noire. Cependant, la qualité des études incluses dans cette revue systématique est souvent faible. De plus, la race/ethnicité pourrait modifier la présentation des symptômes; on pourrait donc passer à côté de cas chez les femmes de race noire si leurs symptômes diffèrent. Il est donc impossible de conclure que les femmes de race blanches ont un plus grand risque de la maladie.</p>
Éducation → Consommation d'alcool au cours de la vie	(Rosoff_2019) [130]	<p>Chez les participants (personnes ayant des ancêtres européens) le niveau d'éducation modifie les habitudes de consommation d'alcool ;</p> <p>Par exemple, le fait de boire plusieurs consommations le même jour, le fait de boire des produits ayant une plus forte teneur en alcool et la dépendance à l'alcool est plus fréquent chez les personnes ayant un niveau d'éducation plus faible ;</p> <p>Cependant, la consommation totale d'alcool ne semble pas affectée par le niveau d'éducation. De plus, le fait de boire moins fréquemment est associé à un niveau d'éducation plus élevé.</p>
Éducation → Consommation de cigarettes au cours de la vie	(Gilman, 2008) [131]	<p>Cette étude de cohorte suggère qu'un niveau d'éducation plus élevé serait associé, entre autres, à un nombre plus élevé de tentatives de cessation tabagique, à de meilleures chances d'arrêt tabagique et à un nombre plus faible de paquet-année fumés.</p> <p>Mécanisme : certains les éléments pourraient différer selon le niveau d'éducation : l'accès à des méthodes pour arrêter de fumer qui fonctionnent, les méthodes utilisées pour la gestion du stress et la perception du des effets du tabagisme sur la santé.</p>

	(Maralani, 2014) [132]	// <p>Les personnes qui ont un niveau d'éducation bas sont plus enclins à fumer que les personnes ayant un plus haut niveau d'éducation. Cependant, certains éléments de contexte reliés à l'enfance et à l'adolescence (et non à la vie adulte) pourraient être responsables de l'association entre le fait de fumer à l'âge adulte et le niveau d'éducation.</p> <p>Le niveau d'éducation à l'âge adulte pourrait influencer la capacité à cesser de fumer ou non; certaines caractéristiques individuelles/familiales de l'enfance et de l'adolescence pourraient expliquer le fait de commencer à fumer ou non.</p>
Éducation → Allaitement	(Heck, 2006) [133]	Plusieurs études ont montré que le fait d'allaiter est plus fréquent chez les femmes ayant un plus haut SSE. <p>Selon cette étude (sondage réalisé auprès de parents en Californie), le niveau d'éducation des deux parents modifie le fait d'allaiter ou non. De plus, l'éducation de la mère constitue l'élément du SSE qui prédit le mieux le fait d'allaiter ou non (Autres éléments considérés: le statut d'emploi des parents, le revenu familial).</p> <p>Mécanismes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les personnes plus éduquées sont plus nombreuses à comprendre/à connaître l'importance de l'allaitement pour l'enfant, puisqu'elles ont plus facilement accès à certaines ressources (ex. médicales ou informatives) ; - L'environnement social des femmes ayant un SSE plus élevé pourrait valoriser l'allaitement et donc encourager et faciliter cette pratique ; - Certaines caractéristiques associées à certains types d'emplois occupés par des femmes ayant un SSE plus bas pourraient rendre plus difficile l'allaitement (ex. le fait de travailler avec des composés chimiques nocifs, le manque d'opportunité pour tirer son lait au travail).
Travail par quarts → IMC	(Souza, 2015) [134]	Dans plusieurs études, le travail par quarts est associé à des valeurs anthropométriques plus élevées. <p>Mécanisme: le fait de travailler par quarts pourrait altérer les rythmes circadiens reliés au métabolisme et moduler les comportements des individus (ceux-ci seraient moins actifs et mangeraient selon un horaire variable).</p>

Annexe B

Le DAG relié aux analyses de sensibilité

Figure 2. DAG considérant certaines variables additionnelles entre la durée de sommeil au cours de la vie adulte et le cancer ovarien



Annexe C

Les informations reliées au calcul de puissance statistique

Ce calcul a été effectué durant le développement du protocole pour ce projet de recherche.

Tableau 27. Paramètres utilisés pour effectuer le calcul de puissance statistique à l'aide du calculateur web de l'université Vanderbilt [135]

Taille d'échantillon	498 cas et 908 témoins
Exposition	Durée de sommeil <7 h/nuit vs. ≥7 h/nuit
Prévalence de l'exposition dans la population source	29 % (Canadiennes de 2007-2013) [8]
Puissance	80 %
Probabilité de l'erreur de type 1	0,05

Figure 3. Résultat du calcul de puissance statistique : OR minimalement détectable

