



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

05 304

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

29 NOV. 2005



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

Discipline : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Par

Stéphanie BOINI

Le 30 mai 2005

DETERMINANTS DE LA QUALITE DE VIE LIEE A LA  
SANTE ET DE SON EVOLUTION DANS UNE  
POPULATION A PRIORI SAINTE.

LA COHORTE SU.VI.MAX.

Directeur de thèse

Professeur Serge Briançon

JURY

Pr. Pascal Auquier (rapporteur)

Pr. François Blanchard (président)

Pr. Serge Briançon

Pr. Francis Guillemin

Pr. Yves Juillière

Pr. Mariette Mercier (rapporteur)

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 251416 1



UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

Discipline : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Par

Stéphanie BOINI

Le 30 mai 2005



DETERMINANTS DE LA QUALITE DE VIE LIEE A LA  
SANTE ET DE SON EVOLUTION DANS UNE  
POPULATION A PRIORI SAINTE.

LA COHORTE SU.VI.MAX.

Directeur de thèse

Professeur Serge Briançon

JURY

Pr. Pascal Auquier (rapporteur)

Pr. François Blanchard (président)

Pr. Serge Briançon

Pr. Francis Guillemin

Pr. Yves Juillièrè

Pr. Mariette Mercier (rapporteur)



## **Je tiens à remercier les membres du jury**

*Monsieur le Professeur Pascal Auquier*

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. Que ce travail soit à la hauteur de vos attentes. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

*Monsieur le Professeur François Blanchard*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Trouvez ici l'expression de ma respectueuse considération.

*Monsieur le Professeur Serge Briançon,*

Je vous remercie de m'avoir guidé par vos conseils et votre expérience au cours de la réalisation de ce travail, ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordée. Soyez assuré de toute ma gratitude.

*Monsieur le Professeur Francis Guillemain*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Trouvez ici le témoignage de toute ma reconnaissance pour votre aide et vos conseils au cours de ces dernières années.

*Monsieur le Professeur Yves Juillièrre*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance.

*Madame le Professeur Mariette Mercier*

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant le rôle de rapporteur pour juger ce travail. Trouvez ici le témoignage de mes remerciements les plus sincères.

## **J'adresse mes plus sincères remerciements**

*A Serge Hercberg et Pilar Galan, ainsi qu'à l'équipe de SU.VI.MAX, pour leur aide précieuse lors de la réalisation des différents travaux de recherche.*

*Aux membres des comités de validation des événements de santé dans SU.VI.MAX.*

*A tous ceux et celles qui ont accepté de participer à cette « formidable expérience humaine » qu'est SU.VI.MAX.*

*A Véronique Vaimbois, pour le temps et le travail qu'elle a consacré à SU.VI.MAX.*

*Au personnel de l'École de Santé Publique et du service d'épidémiologie et évaluation cliniques, pour le soutien et l'amitié accordés tout au long de ces années.*

*A Etienne Le Bihan et Etienne Rozé, pour leur assistance statistique et informatique. Merci de m'avoir toujours prêté une oreille attentive.*

*A Stéphanie Régat, Carole Loos-Ayav, Cédric Baumann. Merci également de m'avoir toujours prêté une oreille attentive.*

*Merci à tous ceux qui d'une manière ou d'une autre m'ont soutenue dans ce travail.*

*À Thomas, qui a supporté avec patience mes soirées de travail,*

*À mes filles, Clémence et Lise,*

*À ma mère, À mes sœurs,*

*À toute ma famille, présente ou absente. À ma grand-mère, à mon père.*

---

## SOMMAIRE

---

<b>CHAPITRE I : INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
LES DIFFERENTS CHAMPS DE L'EPIDEMIOLOGIE : .....	8
<i>Les études d'observation</i> .....	9
<i>Les expériences</i> .....	10
<i>Epidémiologie clinique</i> .....	11
UNE NOUVELLE APPROCHE EN EPIDEMIOLOGIE .....	12
<i>Le point de vue de la personne considérée pour la mesure</i> .....	13
<i>Le caractère multidimensionnel</i> .....	14
<i>Le caractère dynamique</i> .....	14
OBJECTIF GENERAL .....	14
<b>CHAPITRE II : PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SUR LE THEME.....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE III : LA QUALITE DE VIE LIEE A LA SANTE: CONCEPT, MESURE ET UTILISATION .....</b>	<b>20</b>
CONCEPTS ABORDES .....	21
<i>La santé</i> .....	21
<i>La qualité de vie et la qualité de vie liée à la santé</i> .....	23
INTERET PORTE A LA QUALITE DE VIE LIEE A LA SANTE .....	26
L'ETUDE DE LA QUALITE DE VIE LIEE A LA SANTE .....	27
<i>Modèles psychométriques de mesure</i> .....	27
<i>La mesure de la qualité de vie liée à la santé</i> .....	29
<i>Les déterminants de la qualité de vie liée à la santé</i> .....	47
<i>Aspects épidémiologiques et méthodologiques</i> .....	54
<i>Utilisation des mesures de qualité de vie liée à la santé</i> .....	62
<i>Interprétation des données de qualité de vie liée à la santé</i> .....	67
<b>CHAPITRE IV : CADRE METHODOLOGIQUE : LA COHORTE SU.VI.MAX.....</b>	<b>74</b>
OBJECTIFS .....	75
<i>Principal</i> .....	75
<i>Secondaire</i> .....	75
METHODOLOGIE GENERALE .....	75
<i>Déroulement de l'étude</i> .....	75
<i>Mesure des caractéristiques générales et de la morbidité</i> .....	76
<i>Mesure de l'activité physique</i> .....	79

<i>Mesure de la qualité de vie liée à la santé</i> .....	80
<i>Schéma récapitulatif des investigations menées</i> .....	86
<b>CHAPITRE V : PRESENTATION DES DIFFERENTS TRAVAUX</b> .....	<b>87</b>
STRATEGIES ET CHOIX REALISES.....	89
<i>Choix des questionnaires pour les différents travaux</i> .....	89
<i>Choix des temps de mesure pour les différents travaux de recherche</i> .....	90
<i>Gestion des données manquantes</i> .....	90
<i>L'analyse des scores de qualité de vie liée à la santé</i> .....	90
LES RESULTATS DES DIFFERENTES RECHERCHES.....	92
<i>Genre, statut matrimonial et qualité de vie liée à la santé</i> .....	92
<i>Activité physique de loisir et qualité de vie liée à la santé</i> .....	111
<i>Impact de la survenue d'un cancer sur la qualité de vie liée à la santé : une étude longitudinale</i> .....	129
<i>Impact de la survenue d'une maladie coronarienne sur la qualité de vie liée à la santé : une étude longitudinale</i> .....	154
<i>Qualité de vie liée à la santé et supplémentation à long terme en antioxydants : Pas plus qu'un effet placebo ?</i> .....	174
<b>SYNTHESE ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>195</b>
SYNTHESE.....	196
PERSPECTIVES .....	197
<i>Perspectives méthodologiques</i> .....	197
<i>Perspectives en Santé Publique</i> .....	199
<i>Perspectives en recherche</i> .....	199
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>202</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>214</b>
A. 1 : LISTE DES QUESTIONNAIRES GENERIQUES DE QUALITE DE VIE .....	215
A. 2 : LISTE DES VILLES ETAPES POUR LA REALISATION DES BILANS DE SANTE DANS SU.VI.MAX .....	217
A. 3 : CHAPITRE II TUMEURS (C00-D48) DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES 10EME REVISION (CIM 10).....	219
A. 4 : CLASSIFICATION DES EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES DE L'ETUDE SU.VI.MAX .....	223
A. 5 : QUESTIONNAIRE D'ACTIVITE PHYSIQUE : MODIFIABLE ACTIVITY QUESTIONNAIRE.....	226
A. 6 : LE QUESTIONNAIRE MOS SF-36.....	231
A. 7 : COMPOSITION DES DIMENSIONS ET CODAGE DES ITEMS DU MOS SF-36 .....	237
A. 8 : PROGRAMME SAS POUR LE CALCUL DES SCORES DU MOS SF-36.....	240

A. 9 : LE QUESTIONNAIRE DE SANTE GHQ-12 .....	245
A. 10 : CONSTRUCTION DU SCORE DU GHQ-12 ET PROGRAMME SAS CORRESPONDANT .....	248
A. 11 : LE QUESTIONNAIRE DUKE HEALTH PROFILE .....	250
A. 12 : COMPOSITION DES DIMENSIONS ET CODAGE DES ITEMS DU DUKE HEALTH PROFILE.....	252
A. 13 : PROGRAMME SAS POUR LE CALCUL DES SCORES DU DUKE HEALTH PROFILE .....	254

---

## TABLE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau 1: Caractéristiques des dimensions du MOS SF-36.....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 2: Chronologie de réalisation des différents Baromètres Santé depuis 1992 .....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 3: Principales caractéristiques des 13 017 sujets inclus dans SU.VI.MAX.....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 4: Descriptif du MOS SF-36 pour les 3 temps de mesure effectués .....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 5: Descriptif du GHQ-12 pour les 3 temps de mesure effectués .....</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 6: Descriptif du Duke Health Profile pour les 3 temps de mesures effectués .....</i>	<i>84</i>

---

## TABLE DES FIGURES

---

<i>Figure 1: Les différents champs de l'épidémiologie.....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2: Epidémiologie générale et épidémiologie clinique.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 3: Distinction entre instrument générique et instrument spécifique.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 4: Les différentes sources de variabilité des résultats et propriétés correspondantes</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5: Graphiques de Bland et Altman pour les dimensions physique, mentale et sociale du Duke et du MOS SF-36 .....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 6: Histogrammes pour les dimensions physique, mentale et santé perçue du SF-36 ..</i>	<i>60</i>
<i>Figure 7: Interprétation basée sur le contenu ; exemple pour un item de la dimension Activité physique du MOS SF-36 (score divisé en 10 classes).....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 8: Schéma récapitulatif des investigations menées dans SU.VI.MAX .....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 9: Modèle d'évolution de la qualité de vie liée à la santé selon la survenue ou non d'un événement de santé .....</i>	<i>198</i>

## **Résumé**

Ce travail visait à améliorer les connaissances sur le niveau de l'état de santé perçue en population générale, dans sa composante de bien être physique, mentale et sociale, ainsi que sur ses déterminants. Les sujets faisaient partie de la cohorte SU.VI.MAX, essai contrôlé randomisé dont l'objectif était de tester, chez 13017 sujets présumés sains, l'efficacité à long terme d'un apport quotidien de vitamines et minéraux antioxydants à dose nutritionnelle sur la réduction de la mortalité, de l'incidence des cardiopathies ischémiques et des cancers. La qualité de vie liée à la santé (QV) des femmes est systématiquement plus faible que celle des hommes. La survenue d'un cancer ou d'une maladie coronarienne a un impact négatif sur l'évolution de la QV dans les dimensions physiques et santé générale. La pratique d'une activité physique de loisir améliore la QV dans toutes les dimensions. L'apport quotidien sur 7 ans en vitamines et minéraux antioxydants ne modifie pas l'évolution de la QV.

## **Mots clés :**

Qualité de vie liée à la santé, population générale, déterminants, cancer, maladie coronarienne, antioxydants, activité physique.

## **Chapitre I : Introduction**

Définition étymologique : *Epi demos logos* : Science de ce qui s'abat sur le peuple.

La première fois que je suis venue à l'Ecole de Santé Publique de Nancy, on m'a demandé ce que signifiait, pour moi, l'épidémiologie. Ma réponse fut : « c'est l'étude des épidémies. ». S'il est vrai que ma réponse n'est pas totalement fautive, il est vrai également que l'épidémiologie représente beaucoup plus que l'étude des épidémies.

On peut citer pour illustration la définition de Mac Mahon [1] : « **Etude de la distribution et des déterminants d'une maladie dans des populations données, et application des résultats de cette étude dans la lutte contre cette maladie.** » et celle de Jeniceck [2] : « **L'épidémiologie est un raisonnement et une méthode propres au travail objectif en médecine et dans d'autres sciences de la santé, appliqués à la description des phénomènes de santé, à l'explication de leur étiologie, et à la recherche des méthodes d'intervention les plus efficaces** ».

Les différentes branches de l'épidémiologie se caractérisent par la nature des questions auxquelles il s'agit d'apporter des réponses, ainsi que par les méthodes utilisées à cet effet. L'épidémiologie a été conçue pour répondre à la question: « *Qui a quoi, quand, où et pourquoi?* »

### **Les différents champs de l'épidémiologie :**

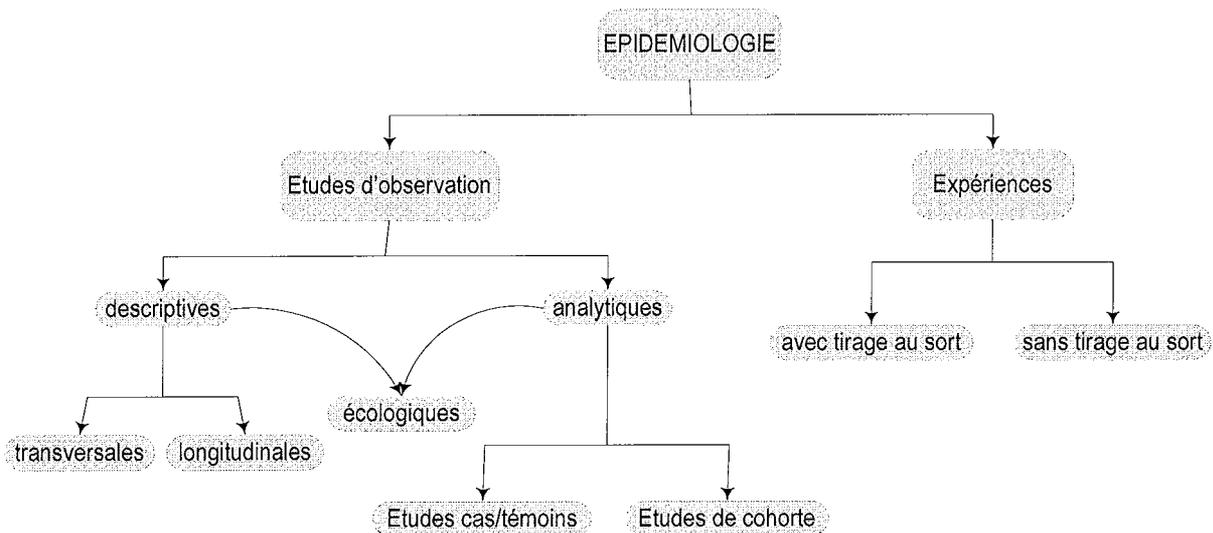


Figure 1: Les différents champs de l'épidémiologie

La finalité de l'épidémiologie est d'évaluer l'effet d'un facteur (ou d'une intervention) sur l'état de santé des populations. Les expériences correspondent au design optimal pour répondre à cet objectif. Elles sont mises en place quand les facteurs (ou intervention) qui influencent la survenue de la maladie (ou le phénomène de santé plus largement) peuvent être contrôlés (c'est-à-dire que l'attribution de l'intervention ou de l'exposition à un facteur se fera par les chercheurs): le chercheur décide qui va prendre un médicament ou un placebo par exemple. On est dans le champ de l'épidémiologie évaluative. Parfois (assez souvent d'ailleurs), les chercheurs ne peuvent pas contrôler le facteur (ou intervention) pour des raisons éthiques ou de pratiques. C'est le cas par exemple quand on étudie le lien entre le tabac et le cancer. Les chercheurs ne peuvent pas choisir qui sera fumeur et qui sera non fumeur ; ainsi cette partie-là de l'épidémiologie évaluative utilise les études d'observation pour répondre à son objectif.

## **Les études d'observation**

### **Epidémiologie descriptive**

Il s'agit de la partie de l'épidémiologie qui a pour objet de décrire la fréquence et la répartition de phénomènes de santé ou de déterminants de santé dans les populations, en fonction de caractéristiques humaines, spatiales, temporelles. Il s'agit donc d'apporter des réponses pour les questions suivantes : chez qui? Où? Quand?

Le principe général de l'épidémiologie descriptive est basé sur l'utilisation d'indicateurs: par exemple, on calcule des taux de mortalité lorsque l'on s'intéresse aux décès, des taux de prévalence et d'incidence lorsque l'on s'intéresse aux maladies. Ces taux correspondent aux nombres de décès (ou malades) ramené à la population où ils surviennent.

Les données utilisées par l'épidémiologie descriptive peuvent être issues des statistiques sanitaires (statistiques de mortalité, registres de cancers, ou registres pour d'autres maladies, données issues des déclarations obligatoires pour les maladies transmissibles) ou d'études qui sont réalisées dans le but de fournir une information spécifique adaptée à un objectif particulier (enquêtes *ad hoc*). Les études mises en place peuvent être transversales (à un temps donné) ou longitudinales.

## Epidémiologie analytique

Il s'agit de la partie de l'épidémiologie dont l'objet est de mettre en évidence et d'estimer le lien entre l'exposition à certains facteurs et la survenue ultérieure de maladie (ou événement de santé) au moyen d'enquêtes réalisées chez des individus. La question à laquelle on veut répondre ici est « **pourquoi ?** »

Les études d'observation mises en place (cas-témoins, ou exposés-non exposés) permettent de comparer les groupes d'individus définis en fonction de la maladie (malade et non malade) et d'un facteur d'exposition (exposé ou non exposé à ce facteur), en estimant un risque (=probabilité) associé. On peut ainsi déterminer par combien est multipliée<sup>1</sup> (ou divisée<sup>2</sup>) la probabilité de survenue de la maladie chez les sujets exposés au facteur par rapport aux sujets non exposés à ce facteur.

Selon le champ d'application considéré, on parle d'épidémiologie étiologique (on s'intéresse à l'étude des causes des maladies), qui peut être déclinée par exemple en épidémiologie génétique, épidémiologie sociale, épidémiologie environnementale.

## Etudes écologiques

Ces études utilisent les méthodes de l'épidémiologie descriptive et cherchent à mettre en relation deux facteurs dans un objectif analytique, explicatif. Par exemple, grâce à l'étude des corrélations entre les taux d'incidence du cancer du poumon et la vente de cigarettes au cours du temps, des hypothèses ont été formulées sur le lien entre tabac et cancer, ces hypothèses ayant été vérifiées par la suite grâce aux méthodes de l'épidémiologie analytique.

## Les expériences

Cette partie de l'épidémiologie a pour objet de démontrer l'efficacité de l'intervention. On se place dans les conditions optimales qui permettent de conclure sur la relation entre la maladie et une intervention en terme de causalité.

On distingue d'une part les **essais contrôlés randomisés** (expériences avec tirage au sort), où l'intervention est attribuée aléatoirement entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle (témoin). Par exemple, l'étude SU.VI.MAX (SUPplémentation en VITamines et MINéraux

---

<sup>1</sup> On parle alors de facteur de risque

<sup>2</sup> On parle dans ce cas de facteur protecteur

Antioxydants ) avait pour objectif de démontrer l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la réduction des cancers et maladie cardiovasculaires.

D'autre part les **essais contrôlés non randomisés** (expériences sans tirage au sort) sont généralement mis en place quand le tirage au sort n'est pas possible. Il s'agit, par exemple, de l'évaluation médico-économique du robot Da Vinci mis en place depuis 2001 pour les services de chirurgie cardiaque, urologique, digestive et oncologique de Nancy. Cette nouvelle technologie étant considérée par les cliniciens comme meilleure que la chirurgie conventionnelle, il devient impossible de mettre en place un tirage au sort pour l'attribution du type de chirurgie.

### Epidémiologie clinique

Il s'agit d'une extension de l'épidémiologie générale dans le domaine de la recherche clinique. L'épidémiologie clinique utilise les méthodes de la statistique et de l'épidémiologie générale pour fournir au clinicien des éléments de réponse aux questions qu'il se pose face à son patient : est-il malade ? Quelle est sa maladie ? Pourquoi est-il malade ? Quelle est l'évolution prévisible de sa maladie ?

La limite entre l'épidémiologie générale et l'épidémiologie clinique se situe quelque part entre l'apparition de la maladie (état asymptomatique) et l'apparition des symptômes (état symptomatique).

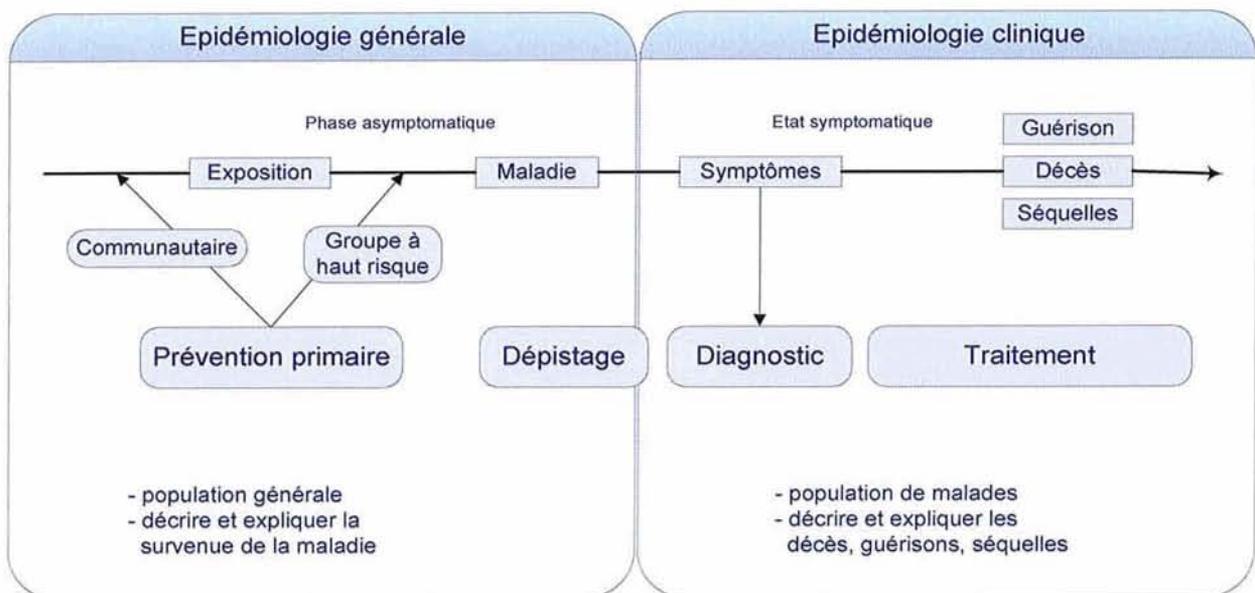


Figure 2: Epidémiologie générale et épidémiologie clinique

## ***Une nouvelle approche en épidémiologie***

L'épidémiologie générale consiste à décrire et expliquer la survenue de la maladie : il s'agit donc de déterminer les risques de développer une maladie, d'identifier les facteurs qui augmentent ou diminuent ces risques, afin de définir des axes d'actions, de prévention pour améliorer la santé des populations. En épidémiologie clinique, la population d'étude est une population de malades, l'objectif est donc de décrire et d'expliquer la survenue de décès, guérison, ou séquelles.

Ainsi, la surveillance de l'état de santé de la population repose pour l'essentiel sur des indicateurs de mortalité et de morbidité. Ces mesures indispensables restent insuffisantes pour rendre compte de façon exhaustive de l'état de santé de la population, notamment dans sa composante de bien être physique, mentale et sociale. La connaissance du niveau de l'état de santé dans la population générale s'avère nécessaire :

- Parce que certains comportements, attitudes, expositions à des facteurs de risque peuvent avoir un retentissement sur l'état de santé et sur les individus sans obligatoirement conduire jusqu'à des états pathologiques,
- Parce que les maladies chroniques peuvent être de plus en plus fréquentes dans la population, ne serait-ce qu'en raison du vieillissement démographique,
- Parce que certains progrès, dont l'efficacité est reconnue par ailleurs, n'arrivent plus à prouver leurs bienfaits vis-à-vis de ces indices classiquement utilisés. En outre, certains traitements ne sont pas donnés dans un but curatif [3], c'est le cas des maladies chroniques par exemple.

Ainsi, au fur et à mesure que l'espérance de vie augmente, plus que sa quantité, c'est la qualité de cette vie qui devient importante [4].

Nombreux sont les auteurs qui insistent sur la nécessité de s'appuyer sur d'autres critères que les conditions objectives de vie [5-9]. Cette autre réalité doit être envisagée dans une vision globale de l'être humain considéré comme un tout en osmose avec son environnement, faisant appel à des domaines aussi variés que la médecine, l'économie, la philosophie, l'environnement. Cette volonté de prise en compte de la subjectivité des sujets dans une approche globale se traduit dans le concept de Qualité de Vie. Un nouveau critère est né : le

score de qualité de vie, critère de jugement basé sur la perception qu'ont les personnes de leur état de santé. Mais du fait de ses spécificités, cette nouvelle approche n'est pas sans rencontrer certaines difficultés

### **Le point de vue de la personne considéré pour la mesure**

L'approche classique en épidémiologie, on l'a vu précédemment, est de calculer des risques de survenue de maladie. Ce calcul, basé sur la fréquence de la maladie, utilise des indicateurs tels que l'incidence ou la prévalence, qui correspondent à un nombre de malades ramené à la population où ils surviennent. La mesure du nombre de malades se fait grâce à des critères qui vont permettre d'établir un diagnostic, défini selon la classification internationale des maladies (CIM). Par exemple, on utilisera les résultats obtenus par la radiographie des poumons et/ou par le scanner pour établir le diagnostic de cancer du poumon. Pour diagnostiquer des personnes qui souffrent de problèmes cardiaques, on utilisera les résultats de l'électrocardiogramme ou de dosages biologiques (taux de cholestérol par exemple). Le terme de critère objectif est (trop) souvent utilisé pour qualifier ces critères qui sont obtenus grâce à des instruments de mesures qui sont des machines.

Quand on étudie la qualité de vie liée à la santé, c'est l'appréciation de la personne interrogée qui va permettre d'évaluer un traitement ou toute autre intervention en santé. L'instrument qui va permettre d'obtenir le critère de jugement principal n'est plus une machine, mais une personne, qui va donner son jugement en remplissant un questionnaire. Cette approche a longtemps été considérée par les cliniciens comme une approche non valide. D'où la nécessité de disposer d'outils adaptés, qui tiennent compte du contexte socio-culturel des personnes, et qui permettent de standardiser cette mesure, comme on le fait par ailleurs pour des mesures qui utilisent des machines.

Au final, la différence qui existe entre ces deux approches réside dans le point de vue qui est considéré pour obtenir le critère de jugement. Quand on réalise une mesure, on veut, entre autre, que cette mesure soit fiable (précise) donc avec une variabilité la plus faible possible : quand on utilise une machine, on est capable de décomposer la variabilité dite analytique (liée à l'instrument de mesure) de la variabilité dite biologique (liée à la personne sur laquelle on effectue la mesure) pour mieux la contrôler. Avec la qualité de vie, on est incapable de différencier les différentes sources de variabilité parce que l'instrument, c'est la personne.

## **Le caractère multidimensionnel**

Lorsque l'on utilise des questionnaires pour mesurer la qualité de vie, la plupart explore plusieurs domaines distincts : il peut s'agir de mesurer l'état physique, mental, social ou encore la santé générale... On n'est plus dans le cadre d'un critère de jugement unique, où il s'agit de déterminer le risque de survenue d'une maladie par exemple, on se retrouve face à 1, 2, voire 10 critères de jugement qui explorent les nombreuses dimensions de la qualité de vie liée à la santé. Face à cette multitude de critères de jugement se posent donc des questions sur la stratégie d'analyse à mettre en œuvre et surtout sur l'interprétation de telles données.

## **Le caractère dynamique**

L'individu au cours de sa vie est soumis à de très nombreux et divers événements ; il peut s'agir d'événements de santé (le caractère aigu ou chronique fera évoluer la qualité de vie de façon différente), d'événements de vie (mariage, divorce, décès), d'événements professionnels (promotion, mutation, licenciement, réduction du temps de travail), des conditions de travail, de la présence ou non de relations (qu'elles soient familiales, sociales ou professionnelles). La qualité de vie est donc le résultat d'un processus en évolution permanente, rendant ainsi son étude plus complexe.

## ***Objectif général***

Je l'ai évoqué un peu plus haut, la mesure de la qualité de vie devient un critère incontournable, mais encore trop peu exploité, dans l'évaluation de l'état de santé de la population. L'intérêt grandissant pour la qualité de vie se traduit, en France par exemple, par la mise en place, en 2005, d'un plan qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques [10]. Les anglophones intègrent désormais la qualité de vie dans un ensemble de résultats qui correspondent au point de vue du patient (ou plus largement de la personne) : *the Patient (Subjects) Reported Outcomes*.

L'objectif général de ce travail était donc d'améliorer les connaissances sur l'état de santé de la population générale française, notamment dans sa composante de bien être physique, mentale et sociale. Chaque travail de recherche réalisé avait pour objectif de déterminer l'influence d'un facteur sur la qualité de vie liée à la santé ou sur son évolution, en population générale. Pour l'essentiel, les facteurs qui ont été étudiés sont des facteurs modifiables (ou tout du moins améliorables), pouvant être ainsi potentiellement intéressants pour la mise en

place d'intervention en population générale ou sur des groupes particuliers identifiés suite à ces études comme plus à risque. Les résultats de ces travaux sont présentés en dernière partie de ce document, sous forme d'articles de recherche rédigés en anglais.

Mais avant cela, un chapitre important est consacré aux aspects théoriques et pratiques de l'étude de la qualité de vie liée à la santé. Ce chapitre permet de définir les concepts propres à l'étude de la qualité de vie liée à la santé, ainsi que les facilités et les difficultés que j'ai pu rencontrer lors de la réalisation de ces différents travaux. Un chapitre particulier est réservé à la présentation de l'étude SU.VI.MAX, cadre commun à tous mes travaux de recherche. Enfin, suite au chapitre de présentation des résultats, un dernier chapitre permet de faire le point sur mon travail.

## **Chapitre II : Publications et communications sur le thème**

## ARTICLES PUBLIÉS

- Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of cancer occurrence on health-related quality of life : A longitudinal pre-post assessment.  
*Health and Quality of Life Outcomes*. 2004; 2(1): 4-<http://www.hqlo.com/content/2/1/4>.
- Vuillemin A, Boini S, Bertrais S, Tessier S, Oppert JM, Hercberg S, Guillemin F, Briançon S. Leisure time physical activity and health-related quality of life.  
*Preventive Medicine*. 2005 Aug; 41(2):562-9.
- Roux C, Guillemin F, Boini S, Longuetaud F, Arnault N, Hercberg S, Briançon S. Impact of the onset of musculoskeletal disorders on quality of life : an inception cohort study.  
*Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 Dec 2; [Epub ahead of print].

## COMMUNICATION AVEC PUBLICATION

- Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact de la survenue d'un cancer sur la qualité de vie: une approche longitudinale.  
*Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2002; 50 (S4): 1S131.  
**Congrès: Congrès de l'Association des Épidémiologistes de Langue Française (ADELF), Toulouse, France, 18-20 septembre 2002.**  
(Communication affichée).
- Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of cancer on quality of life (QoL) : a longitudinal assessment.  
*Quality of Life Research*, 2002; 11 (7): 675.  
**Congrès: 9th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), Orlando, Floride, États-Unis, October 30-November 2 2002.**  
(Communication affichée).
- Briançon S, Boini S, Galan P, Hercberg S. Quality of life difference between gender : assessment within married couples.  
*Quality of Life Research*, 2002; 11 (7): 644.  
**Congrès: 9th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), Orlando, Floride, USA, October 30-November 2002.**  
(Communication orale).
- Briançon S., Boini S., Bertrais S., Guillemin F., Preziosi P., and Mennen L. Health related quality of life and long term supplementation with nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals: Not more than a placebo effect ? The SU.VI.MAX Study.  
**Congrès: The 9<sup>th</sup> European Nutrition Conference, Rome, Italie, 1-4 octobre 2003.**  
(Communication affichée).
- Briançon S, Boini S, Bertrais S, Guillemin F, Hercberg S. Health related quality of life and long term supplementation with nutritional doses of vitamins and minerals. The placebo-controlled randomized "Su-Vi-Max" trial.  
*Quality of Life Research*, 2003; 12 (7): 807.  
**Congrès: ISOQUOL, Prague, Czech Republic, 12-15 novembre 2003.**  
(Communication affichée).

Vuillemin A, Boini S, Briançon S, Guillemin F, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Hercberg S. Relationship between past 12-month physical activity and quality of life in the SUVIMAX study.

*Quality of Life Research*, 2003; 12 (7): 840.

**Congrès: 10th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), Prague, Czech Republic, 12-15 novembre 2003.**

*(Communication affichée).*

Roux C, Guillemin F, Boini S, Languetaud F, Arnault N, Hercberg S, Briançon S. Impact de la survenue d'atteintes ostéo-articulaires sur la qualité de vie : une étude longitudinale sur des sujets initialement sains.

*Revue du Rhumatisme*, 2003; 70 (10-11): 907-908.

**Congrès: 16<sup>ème</sup> Congrès Français de Rhumatologie, Paris, 17-19 novembre 2003.**

*(Communication Orale).*

Vuillemin A, Boini S, Bertrais S, Oppert JM, Guillemin F, Galan P, Hercberg S, Briançon S. Physical activity and health-related quality of life in the SU.VI.MAX. study.

**Congrès: 9<sup>th</sup> Annual Congress European College of Sport Science, Clermont-Ferrand, France, 3-6 july 2004.**

*(Communication Orale).*

Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact de la survenue d'un événement coronarien sur la Qualité de vie : une approche longitudinale.

*ADELFF*, 2004; 52 (Hors Série 1): 1S103.

**Congrès: Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELFF), Bordeaux, 15-17 septembre 2004.**

*(Communication affichée).*

Briançon S, Boini S, Bertrais S, Guillemin F, Preziosi P, Mennen L, Galan P, Hercberg S. Qualité de vie et supplémentation à long terme en vitamines et minéraux antioxydants à dose nutritionnelle : pas plus qu'un effet placebo ?

*Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2004; 52 (Hors Série 1): 1S116-1S117.

**Congrès: Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELFF), Bordeaux, 15-17 septembre 2004.**

*(Communication affichée).*

Boini S., Briançon S., Guillemin F., Galan P., and Hercberg S. Impact of coronary heart disease occurrence on health-related quality of life : a longitudinal assessment.

**Congrès: 11th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), Hong-Kong, Chine, 16-19 octobre 2004.**

*(Communication affichée).*

**Présentation récompensée 'ISOQOL New Investigator Award'** (17 meilleures présentations du congrès, parmi les jeunes chercheurs).

## COMMUNICATION AVEC ACTES

Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of cancer on quality of life (QoL). Longitudinal assessment from the "SUPplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants" (SU.VI.MAX) cohort.

**Congrès: 18th UICC International Cancer Congress, Oslo, Norvège, 30 juin-5 juillet 2002.**

*(Communication affichée).*

Roux C, Guillemin F, Boini S, Longuetaud F, Arnault N, Hercberg S, Briançon S. Impact of the onset of musculoskeletal disorders on quality of life : an inception cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003; 62 (S1): 76.

**Congrès: EULAR 2003, Lisbon, Portugal, June 18-21 2003.**

*(Communication orale).*

## COMMUNICATION SANS PUBLICATION

Boini S., Briançon S., Guillemin F., Galan P., and Hercberg S. Qualité de vie des patients atteints de cancer dans l'étude Suvimax.

**Congrès: Ecole de Formation Européenne en Cancérologie, Nancy, 18 mars 2004.**

*(Communication orale).*

## RESUME PUBLIE DANS UNE REVUE

Boini S. Impact de la survenue d'un cancer sur la qualité de vie. Approche longitudinale à partir de la cohorte SU.VI.MAX. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2002;98-99.

**Certaines parties de la thèse sont rédigées sous forme d'Articles soumis à des journaux internationaux avec comité de lecture :**

Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Gender, marital status and health-related quality of life.

Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of coronary heart disease occurrence on health-related quality of life : A longitudinal study.

Briançon S, Boini S, Bertrais S, Guillemin F, Preziosi P, Mennen L, Galan P, Hercberg S. Health related quality of life and long-term supplementation with nutritional doses of antioxydant vitamins and minerals : not more effect than placebo ? "The SU.VI.MAX study".

**Chapitre III : La qualité de vie liée à la santé:  
Concept, Mesure et Utilisation**

## **Concepts abordés**

### **La santé**

#### **Évolution du concept**

Au Moyen-Âge, quand on demandait « Comment allez-vous? » (parce qu'à l'époque une simple appendicite entraînait fréquemment la mort), la réponse qui venait était du type : « Bien, je ne suis pas malade, grâce à Dieu ». Aujourd'hui, la même question entraîne plutôt une réponse du type: « Ça va, mais j'ai des soucis professionnels...». La maladie n'est donc plus (ou pas) seule en cause dans la notion de santé.

La 1<sup>ère</sup> édition du Dictionnaire de l'Académie française, en 1694 définit la santé comme un « Estat de celuy qui est sain, qui se porte bien »<sup>3</sup>. Dans la 6<sup>ème</sup> édition (1832-5), si la définition reste la même, on trouve également : « SANTÉ se dit quelquefois en parlant du moral ».

Au 18<sup>ème</sup> siècle, la découverte des microbes va modifier l'approche des risques de la vie: l'hygiène individuelle et les actions sociales contre la diffusion de microbes permettaient d'entrevoir une vie sans maladie physique. En 1885, le premier vaccin artificiel contre la rage fut inoculé à l'homme. Le formidable retentissement de cette première déclencha de très nombreuses recherches menées par les pastoriens dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. La vaccination prophylactique contre les maladies infectieuses (choléra, diphtérie, tétanos, etc.) se généralisa et la lutte contre les maladies virales (variole, coqueluche, rougeole, poliomyélite) enregistra, pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, de grands succès au 20<sup>ème</sup> siècle grâce aux vaccinations systématiques obligatoires.

De même, la découverte des antibiotiques (au 20<sup>ème</sup> siècle) fut une véritable révolution dans le domaine de la médecine. Ils ont grandement contribué à combattre les maladies infectieuses et ainsi, sauver un très grand nombre de vies. Grâce aux antibiotiques, la durée moyenne de vie de l'Homme a ainsi été prolongée d'une dizaine d'années.

Alors que la préoccupation principale de l'homme à l'aube des temps était de se nourrir, trouver un abri et rester en vie, l'accumulation d'expériences et de savoirs au cours du temps a fait évoluer le concept de santé. L'urbanisation croissante et les différences de développement économique en fonction des lieux géographiques, vont amener à reconsidérer le rôle de

---

<sup>3</sup> <http://www.lib.uchicago.edu/efts/ARTFL/projects/dicos/ACADEMIE/>

l'environnement, qui, initialement n'était pas pris en compte dans la définition de la santé. La notion de qualité de la vie fait son entrée.

### **Définition de la santé**

La santé est une ressource individuelle et collective. Elle se définit d'abord en négatif par rapport aux notions de mal-être, maladie, morbidité, douleur, déficience<sup>4</sup>. Si l'on y introduit une dimension sociale et psychologique, alors la santé s'oppose également à l'incapacité<sup>5</sup>, au désavantage et au handicap<sup>6</sup>.

La santé inclut une perception plus positive, elle recouvre désormais les notions de bien-être et d'adaptation à l'environnement physique et social. Cette approche dite perceptuelle renvoie au ressenti. Elle est éminemment subjective et variable suivant l'époque, le lieu, le sexe, la catégorie sociale et l'âge.

La santé fait également référence à une recherche de mieux-être. La demande de santé devient aussi une demande de corps performant beau, jeune, sportif... C'est ainsi qu'apparaissent les techniques d'assistance médicale à la procréation et la chirurgie esthétique.

Selon l'OMS (1948)<sup>7</sup>, la santé est un « état de bien-être complet physique, mental et social », dépassant « l'absence de maladies ou d'infirmités »<sup>8</sup>. Cette définition universelle implique des facteurs qui vont largement au-delà des capacités de la médecine : contexte éducatif, régimes de protection sociale, situation géographique et politique... Une telle acception de la santé implique que c'est le sujet qui se dit ou non en bonne santé, puisque c'est son 'bien-être' personnel qui définit la santé. Cette subjectivisation peut aboutir parfois à des incohérences apparentes (on peut se sentir en complet bien-être physique, psychique, social et être atteint d'un cancer débutant), mais cette définition reste toutefois une définition de référence.

---

<sup>4</sup> Altération d'une structure ou fonction anatomique (déficience physique), physiologique (déficience sensorielle ou viscérale) ou psychologique (déficience mentale). Il s'agit d'un état temporaire ou permanent en référence à une norme biomédicale

<sup>5</sup> Réduction partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité d'une façon considérée comme normale pour un être humain

<sup>6</sup> Désavantage social conféré par l'incapacité et la déficience mais aussi par un environnement défaillant : pour un individu, le handicap est fonction des altérations de l'état de santé, des ressources personnelles, de l'environnement personnel et collectif

<sup>7</sup> Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, n°. 2, p. 100) et entré en vigueur le 7 avril 1948

<sup>8</sup> Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.

## La qualité de vie et la qualité de vie liée à la santé

Depuis une trentaine d'années, le nombre des recherches portant sur l'étude de la qualité de vie grandit sans cesse. Medline fournit, avec le mot-clé 'Quality of Life', 2 références en 1970 contre 1229 en 1980, 6201 en 1990 et 26 593 en 2000. Comme le disent très justement Thomas Gill et Alvan R. Feinstein : « Depuis les années 70, la mesure de la qualité de vie est passée de la petite industrie familiale au niveau de l'entreprise universitaire » [11]. Curieusement, cette augmentation ne semble pas s'accompagner d'une stabilisation de la définition du champ. Tirée du sens commun, l'expression 'qualité de vie' présente l'avantage trompeur d'une immédiate familiarité. Chacun voit, entend bien ce que c'est. Cette multitude de définition fait donc régner une certaine confusion autour de ce concept. On trouve ainsi des termes comme 'Health status', 'Quality of life', ou 'Health-related quality of life', utilisés de façon interchangeable alors que parfois le concept sous-jacent peut être totalement différent, pour désigner les études portant sur la qualité de vie.

Peu de chercheurs dans le domaine échappent à la citation des nombreuses définitions de la qualité de vie, si tant est qu'ils proposent eux-mêmes une définition. Pour ne pas déroger à la règle, je vous donnerai pour exemple quelques unes de ces définitions :

Introduit en 1977 comme mot clé de l'Index Medicus en 1977, la '*National Library of Medicine*' définit la qualité de vie comme « A generic concept reflecting concern with the modification and enhancement of life attributes, e.g. physical, political, moral and social environment; the overall condition of a human life ».

Selon la définition de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)<sup>9</sup>, la qualité de vie est définie comme la « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lesquels il vit, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement ».

Pour Shin, il s'agit de la « possession des ressources nécessaires pour satisfaire les besoins, les demandes et les désirs individuels, les envies naturelles et participer à des activités permettant le développement de soi et la comparaison satisfaisante avec autrui ».

---

<sup>9</sup> <http://www.who.int/fr/>

« La qualité de vie, sous l'angle individuel, c'est ce qu'on se souhaite au nouvel an : non pas la simple survie, mais ce qui fait la vie bonne santé, amour, succès, confort, jouissances bref, le bonheur... » (Fagot-Largeault, 1991).

La mesure de la qualité de vie est une « mesure composite du bien-être physique, mental, social tel qu'il est perçu par chaque individu ou groupe d'individus. Cette notion regroupe des notions touchant au bonheur, aux satisfactions et gratifications en rapport avec la santé, le mariage, la famille, le travail, la situation financière, les filières d'éducation, l'estime de soi, le sens d'appartenance à un groupe social ou encore la confiance en autrui » (Nappal).

Pour Pellegrini, il s'agit « d'une atteinte individuelle d'une situation sociale satisfaisante dans les limites des capacités physiques perçues par l'individu ».

Quant à Patrick, la qualité de vie correspond à la « valeur attribuée à la durée de vie en fonction des déficiences, de l'état fonctionnel, des perceptions et des opportunités sociales influencés par la maladie, les accidents, les traitements ou les politiques de santé » [6]

Launois & Reboul-Marty définissent la qualité de vie liée à la santé comme « les retentissements physiques, psychologiques et sociaux d'une pathologie sur la vie d'un patient. », notant toutefois qu'elle « dépend de multiples facteurs », parfois « indépendants de la santé » [12]. Ils introduisent ainsi le terme de qualité de vie lié à la santé, qui considère uniquement les facteurs « qui ont trait à l'état de santé du malade et à son évolution sous traitement ». Cette définition est basée sur le fait qu'un traitement est censé faire disparaître la morbidité et la mortalité d'une maladie de telle sorte qu'il laisserait le malade comme non atteint.

Bucquet, quant à lui, estime que la qualité de vie correspond simplement au versant de la santé qui est perçue par le malade. Il introduit ainsi la notion de santé perceptuelle [13] : « la santé perceptuelle appartient à la trilogie décrivant l'état de santé : la morbidité réelle, la morbidité objectivée ou diagnostiquée et la morbidité ressentie ». Il en est de même pour Guillemin : « ...il s'agit d'une approche du vécu du sujet dans le domaine de la santé et des domaines qui y sont directement liés que l'on va tenter de mesurer dans une démarche systématisée. » [14].

## En résumé

On évoque la qualité de vie en termes très généraux, dépendant de facteurs aussi divers que l'environnement, les ressources économiques, l'habitat, les loisirs, l'éducation ou l'état de santé. Ainsi, même si elle ne se présente pas comme explicitement reliée à la santé, la qualité de vie est fréquemment conçue comme un critère de mesure pour la santé perçue, dans la lignée de la définition de l'OMS. Dans le domaine de la médecine clinique et des services de santé, on préfère ainsi le terme qualité de vie liée à la santé à celui, trop générique, de qualité de vie, qui fixe le cadre de cette nouvelle façon d'aborder la perception du sujet, bien que celle-ci subisse des influences externes au champ de la santé.

De ces différentes et nombreuses définitions ressort tout de même une certaine unanimité :

La qualité de vie est un concept :

- ↪ Universel
- ↪ Qui explore le point de vue de la personne,
- ↪ Dynamique (qui évolue en fonction de la survenue d'une maladie, perte de travail, perte d'un proche, mariage...),
- ↪ A caractère multidimensionnel, d'où émergent toutefois quelques dimensions clés : physique, mentale et sociale.

## ***Intérêt porté à la qualité de vie liée à la santé***

Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer cet intérêt :

### ***↻ Les progrès thérapeutiques :***

Ils ont participé à l'augmentation de la quantité de vie, et par-là même à la recrudescence des maladies de nature dégénérative, contre lesquelles la médecine ne dispose pas toujours d'un traitement curatif. Dans ce cas, les traitements disponibles sont jugés à partir de leur capacité à limiter les conséquences, non seulement physiques, mais aussi mentales et sociales des maladies chroniques. En d'autres termes : les traitements mis en œuvre doivent être capables de rétablir ou du moins de préserver la qualité de vie.

### ***↻ Maîtrise économique du système de santé :***

L'explosion des budgets médicaux et la nécessité pressante de maîtriser les coûts, tout en maintenant la qualité des soins, sont de bons arguments pour expliquer l'intérêt pour les mesures de qualité de vie liée à la santé.

### ***↻ Les patients eux-mêmes :***

Les personnes se veulent de plus en plus attentives aux décisions les concernant, et en conséquence, ils sont désireux de participer aux choix décisionnels qui sont pris à leur égard. Dans la mesure où les perceptions des patients déterminent de façon cruciale l'utilisation des services et des traitements, et l'impact que ceux-ci auront sur leur état de santé, ces perceptions doivent être prises en compte directement.

### ***↻ L'accélération de l'innovation médicale :***

Parce que le bénéfice pour les patients n'est pas toujours apparent, certains finissent par mettre en doute la pertinence de l'excellence technique à tout prix.

### ***↻ Phénomène de mode autour de ce concept.***

## ***L'étude de la qualité de vie liée à la santé***

### **Modèles psychométriques de mesure**

Intégrer à part entière des concepts comme la qualité de vie liée à la santé dans un protocole de recherche impose en premier lieu de pouvoir les mesurer. Selon Nunnally [15], mesurer c'est « attribuer des nombres, selon un ensemble de règles<sup>10</sup>, à des objets, de telle sorte que ces nombres quantifient un attribut<sup>11</sup> ». Il y a bien entendu un paradoxe à penser que l'on puisse quantifier des états tels que la santé ou la qualité de vie en se basant sur des éléments d'information tels que les perceptions des personnes.

Quand on cherche à attribuer des nombres, il est indispensable de caractériser les propriétés de ces nombres. Ces propriétés peuvent être hiérarchisées et permettent ainsi de distinguer différents niveaux de mesure:

- ✎ Dans les *échelles nominales*, les nombres assignés aux objets ne définissent aucune relation quantitative. Il s'agit par exemple de la couleur des yeux. Les seules statistiques autorisées sont les tableaux de contingence.
- ✎ Dans les *échelles ordinales*, les nombres assignés doivent être rangés dans le même ordre d'intensité que l'objet mesuré. Par exemple, quand on mesure la capacité à monter plusieurs étages par l'escalier (question 3d du questionnaire MOS SF-36, cf annexe 7), 1 correspond à 'beaucoup limité', 2 correspond à 'un peu limité' et 3 correspond à 'pas du tout limité'. Pour ce type d'échelle, les statistiques non paramétriques sont utilisables.
- ✎ Dans les *échelles d'intervalles*, les nombres assignés doivent être rangés dans le même ordre d'intensité que l'objet mesuré, et doivent respecter la distance existant au niveau de l'objet mesuré. L'utilisation de statistiques paramétriques est applicable à ce type d'échelle.

L'utilisation des échelles de qualité de vie liée à la santé requiert le calcul de statistiques paramétriques (moyenne, écart-type) et donc ces échelles doivent être des échelles quantitatives d'intervalle.

---

<sup>10</sup> Dans le but de standardiser la mesure

<sup>11</sup> Caractéristique des objets pour laquelle ceux-ci peuvent être ordonnés

Nous l'avons vu précédemment, la qualité de vie liée à la santé est multidimensionnelle. La qualité de vie liée à la santé est donc un objet multi attributs, où chaque attribut (ici chaque dimension) représente une facette de cet objet.

Dans les modèles psychométriques [16], plusieurs modèles de mesure existent pour les instruments à plusieurs items<sup>12</sup>. Dans la théorie des tests classiques, on considère que l'attribut est, en réalité, la traduction d'une multitude de caractères observables. Ces caractères que l'on peut transformer en items représentent « l'univers d'items » relatif à l'attribut que l'on souhaite mesurer. Par exemple, le fonctionnement physique de la qualité de vie liée à la santé du MOS SF-36 (annexes 6 et 7) comporte des informations sur l'autonomie, les capacités physiques, les aspects de la vie quotidienne. Ces nombreux renseignements, une fois transformés en items, forment l'univers d'items relatifs au fonctionnement physique du sujet.

Partant de cet univers d'items, il est postulé que si l'on pouvait quantifier chacun de ces éléments, la somme des résultats obtenus constituerait la mesure exacte de l'attribut à mesurer, dans notre exemple le fonctionnement physique d'un individu. En pratique, il est impossible de quantifier la totalité de ces items, on ne peut donc envisager de quantifier qu'un échantillon de ces items, qui va finalement constituer l'instrument de mesure. Si on suppose que le tirage au sort de cet échantillon d'items est aléatoire, alors on peut déterminer le niveau d'imprécision que l'on introduit en ne considérant pas tous les items qui constituent l'univers d'items. C'est un élément qui est central à la théorie classique des tests. En pratique, on sait bien que le choix des items n'est pas aléatoire, ils sont choisis par rapport à leur représentativité supposée par rapport à l'univers d'items.

Une deuxième théorie développée en psychométrie met au premier plan le concept de variable latente (ou encore trait latent). Une variable latente n'est pas mesurable directement, il faut passer par plusieurs caractères qui sont, eux, directement observables (on retrouve en substance cette notion de variable latente dans le premier modèle de mesure présenté). L'hypothèse avancée dans les modèles avec des variables latentes est que la réponse à un item peut être décomposée en 2 termes : un terme qui est la caractéristique commune à tous les items (= le véritable niveau de la variable latente que l'on cherche à mesurer) et un terme qui

---

<sup>12</sup> Phrases courtes

est propre à chaque item (= la difficulté<sup>13</sup> de l'item). Cette théorie fait appel à des méthodes statistiques complexes, telles que les modèles de réponse à l'item, dont le modèle de Rasch utilisé pour des items dichotomiques [17].

Ces modèles psychométriques de mesure permettent non seulement de tester l'existence d'une variable latente, mais aussi d'en estimer la valeur à partir des mesures réalisées sur les caractères observables qui y sont associés.

## **La mesure de la qualité de vie liée à la santé**

### **L'instrument de mesure : le questionnaire**

Le questionnaire est constitué d'un ensemble d'items qui sont regroupés en domaines (ou dimensions). Un domaine n'est pas mesurable directement (il s'agit d'une variable latente), il est mesuré via une ou plusieurs questions. Plus on pose de questions pertinentes liées à ce domaine, mieux on va mesurer le domaine sous-jacent. Il s'agit donc de s'assurer que tout le champ de la dimension que l'on veut explorer est bien couvert sans omission importante, que tous les items sont appropriés, et qu'il n'y a pas de redondance. Ceci doit être jugé en fonction du concept sous-jacent et non du label attribué à la dimension [18].

Les dimensions les plus souvent explorées sont :

- ↻ *L'état physique* des sujets (souvent désigné par le label *fonctionnement physique*) : autonomie, capacités physiques, les aspects de la vie quotidienne doivent être pris en compte
- ↻ *L'état psychologique* (ou *fonctionnement mental*) : émotivité, humeur (dépression, anxiété), sentiment de bien-être,
- ↻ *Les relations sociales* (ou *fonctionnement social*) : participation aux événements sociaux, qualité des relations amicales, familiales et sociales, satisfaction de la vie maritale et/ou professionnelle
- ↻ *Les sensations somatiques* : douleur, symptômes
- ↻ *La santé globale* (un item) ou *la santé générale* (combinaison de plusieurs items)

---

<sup>13</sup> Lorsque la fréquence de succès d'un item (réponse oui ou vrai, dans le cas d'item dichotomique) est systématiquement plus faible que celle d'un deuxième, on dit que cet item est moins difficile que le deuxième item.

## Typologie des instruments

### *En fonction de l'approche conceptuelle*

- Un instrument est dit psychométrique s'il mesure un phénomène qui a une expression psychologique (liée à la perception par le sujet) et/ou comportementale (liée à des comportements dans la vie quotidienne). L'approche psychométrique suppose que le concept de qualité de vie liée à la santé est trop complexe pour être mesuré par une seule question ou même par un petit nombre de questions simples.
  
- La notion de qualité de vie en économie est traitée à travers le concept d'utilité<sup>14</sup>. Il s'agit donc de maximiser le bien-être des personnes, tout en minimisant le volume des ressources mises en œuvre pour parvenir à cet objectif. Par exemple, les *Quality Adjusted Life Years* (QUALYs) constituent la tentative la plus achevée d'introduire la notion d'utilité dans le domaine de la santé [19,20]. Le concept de QUALYs consiste à traiter la qualité de vie comme une variable unique définie sur un continuum variant de 0 à 1 : 0 correspond au pire état de santé possible, 1 correspond au meilleur état de santé possible. On assigne à chaque année de vie le coefficient qui correspond à sa qualité de vie et on évalue un état de santé par la somme des années de vie ajustées par ces coefficients de qualité de vie. On tient ainsi compte de la quantité et de la qualité de la vie.

### *En fonction de l'origine des questions*

La source des questions et du système de recueil des réponses peut provenir :

- Des experts
- Des groupes de patients
- Des médecins
- D'autres travailleurs sociaux ou médicaux

### *En fonction du mode de recueil*

- Auto-administration avec ou sans supervision
- Administration par un enquêteur
- Administration par ordinateur

---

<sup>14</sup> Mesure quantitative des préférences sur les éléments d'un ensemble de consommation

### *En fonction du type de mesure obtenue*

- Les index, qui aboutissent à un score global unique.
- Les profils (= ensemble de scores standardisés), qui aboutissent à un score par dimension de la qualité de vie explorée, sans les combiner en un score unique.

### *En fonction des méthodes de pondération*

- Pas de pondération : il peut s'agir de la simple somme des valeurs des réponses aux questions.

Par exemple pour les items qui constituent la dimension 'Activité physique' du MOS SF-36 (annexe 7, question 3), on attribue 1 point si le sujet répond '*oui, beaucoup limité(e)*', 2 points si le sujet répond '*oui, un peu limité(e)*', 3 points si le sujet répond '*non, pas du tout limité(e)*'. Dans ce cas toutes les questions d'une même dimension ont le même poids.

- Pondération statistique : un score correspond à la combinaison linéaire des items qui constituent ce score. Pour obtenir les poids, on utilise des méthodes statistiques telles que l'analyse en composantes principales (ACP) par exemple. Brièvement, l'ACP permet une réduction des données par construction de facteurs principaux représentant les dimensions de l'instrument. Il s'agit de projeter les variables sur un axe, cet axe (appelé axe vectoriel) représentant une combinaison linéaire des variables projetées. Le poids de la variable est défini par la corrélation avec cet axe.

Par exemple, pour la question 7 du MOS SF-36 (annexe 7), en fonction de la réponse à cette question (1-2-3-4-5 ou 6), on attribue un poids différent (6-5,4-4,2-3,1-2,2 ou 1). De la même façon, les scores résumés physique et mental du MOS SF-36 (annexe 8) sont calculés en utilisant les coefficients obtenus par analyse en composante principale normée (en utilisant les scores moyens ( $\pm$  écart-type) de chaque dimension observés dans la population générale américaine).

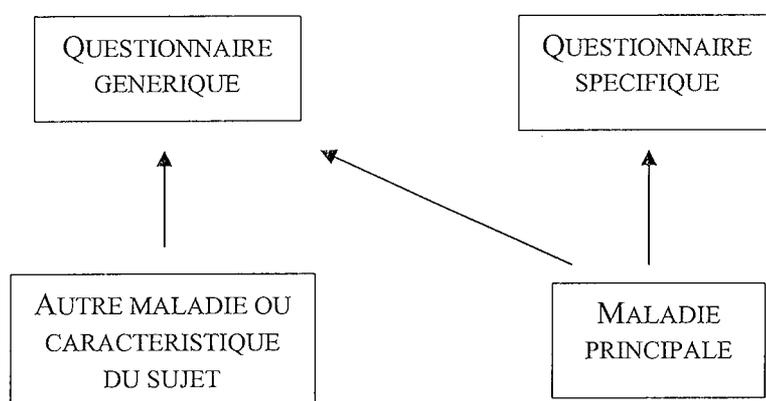
- Pondération par les préférences (notion d'utilité) : dans ce cas, les scores correspondent à une somme pondérée par les utilités. Les préférences sont définies soit par les patients eux-mêmes, soit par un groupe d'experts, soit par tout autre

groupe de la société. Ce type de pondération complexe à obtenir, est utilisé dans le cadre des instruments dits économétriques.

### *En fonction de la population visée*

- 🔩 Instruments génériques : ils sont applicables à toute personne, quelle que soit sa condition. La liste des instruments génériques est présentée en annexe 1 (source : <http://www.proqolid.org>).
- 🔩 Instruments spécifiques : ils s'appliquent pour une maladie particulière, une population particulière et dans des conditions particulières. Ils servent soit à explorer des domaines spécifiques affectés par la maladie ou les conditions (étant connues pour être affectées par la maladie), soit à demander au patient de faire la relation entre son fonctionnement et la maladie dont il est atteint. Ce sont par exemple les questionnaires pour la cancérologie (FACT, FLIC<sup>15</sup>), pour la polyarthrite rhumatoïde (AIMS-2<sup>16</sup>). Il peut théoriquement exister un questionnaire spécifique à chaque maladie. Ce type de questionnaire n'a pas fait l'objet de mon travail de thèse, la liste n'est donc pas présentée ici.

### *Quelle est l'hypothèse sous-jacente à la distinction générique/spécifique ?*



**Figure 3: Distinction entre instrument générique et instrument spécifique**

Le questionnaire générique est capable de détecter des changements dans plusieurs domaines, il permet la comparaison de maladies ou déterminants mais il est généralement long et non correctement ciblé par rapport à la maladie ou condition étudiée, il est donc hors champs de

<sup>15</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy, Functional Living Index Cancer

<sup>16</sup> Arthritis Impact Measurement Scale

l'intérêt du patient. Les effets observés grâce à un questionnaire générique sont plus difficiles à interpréter.

Le questionnaire spécifique est plus sensible aux changements, plus proche du jugement clinique et plus acceptable par le sujet ; il a l'inconvénient de ne pas permettre de comparaison entre les maladies et ne peut pas détecter les effets non prévus.

### ***Quel questionnaire choisir ?***

Patrick a proposé plusieurs solutions pour choisir ou concilier les avantages respectifs de chaque instrument [21] :

- Faire le choix d'un seul instrument générique ou spécifique
- Associer un instrument générique et un instrument spécifique
- Utiliser un instrument générique et lui ajouter des dimensions spécifiques d'un autre instrument
- Utiliser une batterie de dimensions extraites de différents instruments afin de rassembler les mesures les plus pertinentes

La première solution nécessite de faire un choix, les deux dernières propositions peuvent remettre en cause la validité d'un instrument conçu initialement comme un tout, l'association des deux types de questionnaires semble donc la plus pertinente, puisqu'elle permet de combiner les avantages des instruments génériques et spécifiques.

Il n'y a pas de questionnaire de référence, le choix reste basé sur les propriétés psychométriques de l'instrument, ainsi que sur l'objectif de recherche et le design de l'étude [22-24].

### **Elaboration des instruments psychométriques**

L'élaboration d'un instrument de qualité de vie est un travail long et fastidieux. On distingue deux étapes principales : le développement et la validation du questionnaire [25]. Le développement consiste en une construction, si l'instrument n'existe pas, et en une adaptation s'il existe.

## *Les principaux cadres méthodologiques*

### La méthode séquentielle

On élabore un questionnaire dans un pays donné, puis on traduit et on adapte dans la langue cible et dans le contexte culturel et social. Les versions françaises du MOS SF-36 (projet IQOLA<sup>17</sup>) [26,27] et du DUKE [28] par exemple résultent de cette méthodologie.

### La méthode parallèle

Cette méthode a été mise en œuvre par l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement des Cancers (EORTC<sup>18</sup>). Ce groupe d'étude a élaboré un questionnaire central, commun ('core questionnaire') de 30 items : l'EORTC QLQ-C30 [29]. Ce questionnaire est complété par des modules spécifiques des différentes localisations cancéreuses sous la responsabilité d'équipes spécialisées qui travaillent en parallèle (d'où le nom de la méthode) et en suivant des méthodes de travail communes.

### La méthode simultanée

Ce type d'approche a été mis au point dans le cadre du groupe 'World Health Organisation Quality Of Life assessment' (WHOQOL) [30]. L'élaboration et la validation du questionnaire ont été faites dans 15 pays (dont la France) simultanément.

## ***Construction d'un instrument***

### Une étape conceptuelle

L'objectif est de clarifier le cadre conceptuel et théorique ainsi que les objectifs de la mesure. Cette étape est indispensable car elle permet d'avoir une définition claire et fonctionnelle de ce que l'on veut mesurer, condition nécessaire pour obtenir une mesure de bonne qualité. L'obtention de cette définition est basée sur la revue des informations disponibles : on étudie la littérature, les instruments disponibles, on fait appel à des experts.

### Une étape qualitative

L'objectif est de recueillir, du point de vue du sujet, les informations relatives au concept que l'on veut mesurer et de permettre la constitution d'une collection d'items qui paraissent pertinents par rapport au problème posé. Brièvement, les questions sont formulées à partir des

---

<sup>17</sup> International Quality Of Life Assessment

<sup>18</sup> European Organisation Research Treatment of Cancer

résultats des analyses de contenu d'entretiens avec des sujets appartenant à la population cible.

### *Principales phases :*

- Mise au point d'une stratégie d'entretiens et d'analyse de contenu
- Identification et recrutement des sujets
- Réalisation des entretiens et analyse de leur contenu
- Formulation d'hypothèse sur la structure du concept évalué
- Elaboration d'une liste de verbatims (i. e. items)
- Rédaction d'un ensemble de questions candidates à partir de ces verbatims

### *Quelques considérations...*

*La formulation des questions* doit être simple : le langage doit être celui d'un enfant de 14 ans, avec les mots utilisés par les sujets lors des entretiens, sans tournure compliquée (double négation par exemple). Cela va conditionner l'acceptabilité du futur questionnaire.

*Le format d'administration* des questionnaires est généralement de type auto-évaluation : c'est le sujet qui remplit seul le questionnaire. Cela limite l'influence d'une personne extérieure, mais entraîne d'autres difficultés : quand une personne remplit le questionnaire chez lui, on ne connaît pas toujours les conditions de remplissage : est-elle seule au moment du remplissage ? Est-ce cette personne qui répond au questionnaire ? Quel est son degré d'attention ?... Un des moyens de contrôler ces conditions est de prévoir un endroit pour le remplissage par exemple. Par contre, les sujets non-coopérants, illettrés, ne comprenant pas le sens des questions ne peuvent (ou ne veulent) pas remplir le questionnaire, ce qui peut entraîner un biais de sélection de la population étudiée.

*Le nombre de questions et la longueur du questionnaire* sont essentiels à l'acceptabilité par le sujet. Il est préférable d'avoir les questionnaires les plus courts possibles, sans, bien sûr, nuire aux propriétés métrologiques de cet instrument.

*La graduation des items* est également un aspect important à prendre en considération. Les items à réponses dichotomiques (de type oui/non) sont simples mais peuvent conduire à ne pas prendre en compte les situations intermédiaires. Les items à réponses ordonnées<sup>19</sup>

---

<sup>19</sup> Réponse de type un peu, beaucoup, passionnément, à la folie...

(échelles de Lykert) permettent de graduer les réponses. Dans ce cas, il faut tenir compte de l'espacement entre les modalités, du nombre de modalités (un nombre impair conduit les personnes à répondre 'au milieu').

### *Adaptation transculturelle*

Lorsque l'instrument existe déjà mais dans une autre langue, il faut le traduire avant de l'utiliser. Les deux phases qui constituent le développement (i.e. l'étape conceptuelle et l'étape qualitative) sont donc économisées, cependant toute traduction doit faire l'objet d'une adaptation culturelle [31]. Il n'existe aucun standard de qualité de vie liée à la santé qui puisse être appliqué de façon indistincte à toutes les cultures. L'objectif est d'obtenir un instrument qui soit conceptuellement identique à la version originale, appelée encore version source. L'instrument adapté est appelé également cible.

#### La traduction ('forward translation')

Il faut au moins 2 traductions réalisées par des équipes de traducteurs indépendants, ceci pour repérer les erreurs et/ou les divergences d'interprétation. Les qualifications et caractéristiques des traducteurs sont très importantes. Il faut que les traducteurs soient informés quant au(x) concept(s) mesuré(s) par l'instrument source [31]. Un traducteur trop 'éduqué' pourrait ne pas être représentatif de la population cible et utiliser un vocabulaire non approprié. Il est également recommandé que l'un des traducteurs ait pour langue maternelle la même que celle de l'instrument d'origine, et que l'autre traducteur ait la même que celle de l'instrument cible.

#### La contre-traduction ('backward translation')

Il faut faire autant de version de contre-traduction qu'il y a eu de traduction. Cette étape améliore la qualité de l'outil adapté. Cette étape permet d'amplifier les erreurs d'interprétations. Les contre-traductions doivent être faites indépendamment les unes des autres et les personnes requises pour ce type d'exercice doivent connaître les expressions familières du langage d'origine. A contrario, les contre-traducteurs ne sont pas forcément au fait du concept mesuré par l'instrument.

#### L'étude de l'équivalence

Cette phase nécessite la constitution d'un comité qui sera chargé de comparer la version source et les versions cibles issues des traductions et contre-traductions, afin d'obtenir la version finale de l'instrument adapté. Ce comité doit être pluridisciplinaire, il peut être

constitué d'experts dans la maladie, d'experts dans le concept à explorer, de méthodologistes, de personnes de la population cible, du concepteur de l'instrument source, de toute personne qui pourra éclairer la traduction. Quel est le rôle de ce comité ?

- ↻ Modifier les instructions, le format, supprimer des items, en générer
- ↻ S'assurer que la traduction est totalement compréhensible
- ↻ Vérifier l'équivalence culturelle entre la source et la cible, d'un point de vue sémantique, idiomatique, conceptuel, en fonction des situations
- ↻ Demander de nouvelles traductions/contre-traductions pour résoudre les décalages et jusqu'à obtention d'une version jugée satisfaisante. Parfois, même la version source peut être modifiée.

Puis, l'étape de pré-test du questionnaire permet de tester la compréhension du questionnaire, soit auprès d'un échantillon de personnes issues de la population cible en leur demandant après une ou plusieurs questions ce qu'elles ont compris, soit auprès d'un groupe de personnes bilingues en leur demandant l'équivalence de chaque item entre les 2 versions.

### *Validation des instruments de mesure*

La phase de développement consiste à choisir les items les plus pertinents à partir de tous les items candidats générés lors de l'étape qualitative. A l'issue de cette phase, on dispose d'une version préliminaire du questionnaire ainsi que d'une première version de la méthode de calcul des scores. Les analyses réalisées portent essentiellement sur les items eux-mêmes. Au moment de la phase de validation, les analyses effectuées portent sur les scores. La version préliminaire du questionnaire doit être administrée à un échantillon représentatif de la population cible, suffisamment grand pour l'application de méthodes statistiques adaptées.

Dans le cas d'un instrument adapté, la phase de validation doit se faire de la même façon que lors du développement d'un nouvel instrument. Parfois, certaines phases de cette étape peuvent nécessiter quelques ajustements. Si l'algorithme de calcul des scores de l'instrument était bâti sur un système de pondération, il faudra vérifier que celui-ci est adapté au contexte culturel cible.

L'étape de validation permet donc de vérifier les propriétés psychométriques des instruments de mesure. Dans le modèle métrologique classique, les concepts de fiabilité (*reliability*) et de validité (*validity*) sont des concepts clés. La fiabilité peut être définie comme le rapport entre

la variance des sujets d'un échantillon et la variance totale, qui correspond à la somme de la variance des sujets ( $\sigma_s^2$ ), de la variance des observateurs ( $\sigma_o^2$ ) et de la variance des erreurs ( $\sigma_e^2$ ) :

$$Fiabilité = \frac{\sigma_s^2}{\sigma_s^2 + \sigma_o^2 + \sigma_e^2}$$

La validité, quant à elle, correspond au degré avec lequel l'instrument mesure effectivement ce qu'il est censé mesurer. La validité d'un instrument est très dépendante de la façon dont le concept que l'on veut mesurer a été défini : plus cette définition sera imprécise, moins l'instrument sera valide.

Une des limites de ce modèle métrologique classique vient du fait qu'il existe des terminologies variables, parfois ambiguës et qui ne recouvrent pas forcément les mêmes concepts pour qualifier les différentes propriétés à vérifier lors de l'élaboration d'un instrument [32]. Par exemple, on trouve des termes comme validité de contenu, validité de critère, validité de construit, qui, de prime abord, laisseraient supposer qu'il s'agit dans ce cas de vérifier la capacité de l'instrument à mesurer ce qu'il est censé mesurer. Or cela n'est vrai que pour les validités de construit et de critère, pas pour la validité de contenu. De la même façon, il existe un flou autour du concept de fiabilité : sous ce même terme, on étudie tour à tour la variabilité liée à l'utilisation de l'outil (qui sera évaluée en terme de concordance entre les différents résultats observés) et celle liée à la structure de l'instrument (qui sera évaluée en terme de corrélation au sein de l'instrument de mesure). Il existe des terminologies différentes suivant qu'on se place au niveau des items ou au niveau des dimensions.

J'ai choisi de présenter ici le cadre conceptuel proposé par Philippe Michel [32], qui a l'avantage de clarifier les différents concepts, en faisant tout de même le lien avec le modèle métrologique classique, car c'est celui utilisé pour la validation du MOS SF-36 [9,33]. Au final, la comparaison des deux modèles montre que les propriétés à vérifier sont les mêmes et les méthodes utilisées pour vérifier ces propriétés aussi.

### *La sensibilité aux changements*

Souvent individualisée comme une propriété importante à vérifier, la sensibilité aux changements<sup>20</sup> n'est finalement, conceptuellement parlant, qu'une autre déclinaison de la validité. Dans le modèle proposé par Philippe Michel, cette propriété n'apparaît plus individuellement.

Grâce à des techniques telles que le test t pour série appariée (dans le cas d'items quantitatifs), le test de Mac Némard et le test de Wilcoxon apparié (pour les items binaires et ordinaux, respectivement), on peut sélectionner les items les plus sensibles et ainsi rendre une échelle plus sensible. On peut également utiliser des indicateurs de mesure d' 'Effect Size' comme par exemple l'indicateur de mesure de changement<sup>21</sup>, ou encore le 'Standardised Response Mean'<sup>22</sup> (SRM).

### Les différentes sources de variabilité des résultats

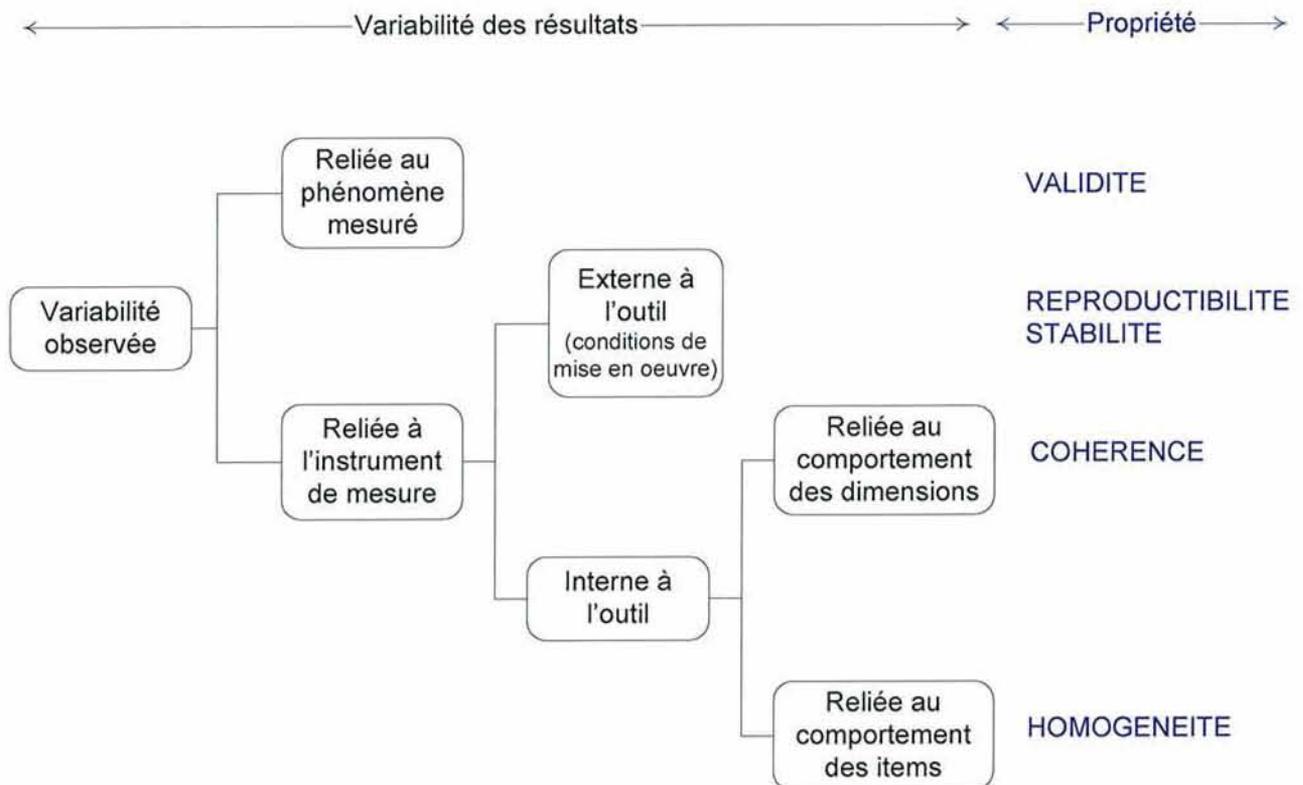


Figure 4: Les différentes sources de variabilité des résultats et propriétés correspondantes

(Source : L. Rachid Salmi, Institut de Santé publique, d'épidémiologie et de développement, Bordeaux – congrès de l' Association Des Epidémiologistes de Langue Française - sept 2004).

<sup>20</sup> Capacité d'un instrument à mettre en évidence les changements

<sup>21</sup> Rapport entre la moyenne des différences des scores et l'écart type du score au temps initial.

<sup>22</sup> Rapport entre la moyenne des différences des scores et l'écart type de la différence des scores

D'après les auteurs, la variabilité d'un résultat s'explique par la variabilité du phénomène que l'on mesure, et par la variabilité liée aux erreurs de mesure. Si les propriétés de validité, de stabilité (reproductibilité), de cohérence et d'homogénéité sont satisfaisantes, alors l'instrument de mesure est fiable (dans ce sens, fiable ne correspond pas à la définition du modèle classique, pouvant être aussi source de confusion quand on n'explique pas le terme employé), c'est-à-dire quand les défauts de stabilité, de cohérence et d'homogénéité sont petits par rapport à la variabilité du phénomène mesuré ; l'instrument est donc utilisable. Est ajoutée à ces 4 propriétés essentielles une autre propriété<sup>23</sup> appelée **convenance** qui est la capacité d'un indicateur à être ou à apparaître adaptée à son usage. Sous ce terme peuvent figurer les propriétés qu'on connaît plus volontiers sous le terme de validité de contenu (phase essentiellement qualitative, qui consiste en un examen attentif des items et de leur modalité de réponses par un groupe d'experts) et de validité d'apparence (*face validity*) où peut être attaché la notion d'acceptabilité de l'instrument.

#### *Quelques mots sur l'acceptabilité :*

Que ce soit au niveau des items ou de la dimension, calculer le taux de réponse manquante (score manquant) pour chaque item (dimension) donne une bonne idée de l'acceptation par les sujets. Il faut que ce taux soit faible (en général, inférieur à 5%), car la non-réponse est rarement le fait du hasard [34].

Une autre façon pour estimer l'acceptabilité est de déterminer le pourcentage de réponse incohérente. Par exemple, deux des items qui constituent la dimension 'Activité physique' du MOS SF-36 (annexe 6, question 3) sont '*Monter un étage par l'escalier*' et '*Monter plusieurs étages par l'escalier*' : une personne qui est '*beaucoup limitée*' pour monter un étage le sera forcément pour en monter plusieurs. De même, au niveau de l'échelle, les différents scores définis comme score à dominance physique par exemple, doivent être cohérents entre eux.

Le niveau de mesure des items est un point important également pour l'acceptation du questionnaire :

➤ Le format des réponses (dichotomique, ordinal, continu) doit être adapté à l'information attendue et à sa précision.

---

<sup>23</sup> N'est pas mentionnée sur le schéma

- Effets plafond et plancher : pour chaque item, on détermine le pourcentage de réponse avec la modalité la plus haute (plafond) et avec la modalité la plus basse (plancher). Un item qui apporte trop souvent la même réponse n'est pas très informatif.
- La difficulté des items doit être répartie de façon homogène sur toute l'étendue du trait latent que l'on souhaite mesurer (de la plus mauvaise à la meilleure qualité de vie liée à la santé). On cherche à obtenir des items qui permettent de mesurer toute l'étendue du concept que l'on cherche à mesurer (ici une dimension de la qualité de vie liée à la santé), et qui permettent également de discriminer au mieux les sujets entre eux. L'utilisation de modèles de réponse à l'item permet de vérifier cela [9].

### La validité

La validité est la capacité d'un instrument à refléter la variabilité du phénomène mesuré : les items reflètent-ils les attributs qu'ils sont censés mesurer ? Elle se vérifie par la concordance des résultats de l'instrument et ceux d'un autre instrument. Cela correspond aux propriétés de validité de critère (lorsqu'il existe un Gold standard) et validité de construit ou validité de structure externe (lorsqu'il n'existe pas de Gold standard) du modèle métrologique classique.

Pour vérifier la validité de critère, on compare les résultats obtenus avec l'instrument à valider et ceux obtenus avec le Gold standard appliqué dans la même population. On calcule généralement des corrélations entre les deux types de mesures.

Pour vérifier la validité de structure externe, il faut s'assurer qu'il existe des proximités entre des instruments qui sont censés mesurer la même chose (validité convergente), et des distances entre des instruments qui sont censés mesurer des concepts différents (validité divergente). Cette propriété est vérifiée par l'analyse des corrélations (analyse multitrait-multiméthode) : on calcule des corrélations homotrait-hétérométhode : une mesure par deux instruments différents qui mesurent le même concept doit aboutir au même résultat ; mais on détermine également des corrélations hétérotrait-homométhode : une mesure par deux instruments différents qui mesurent un concept différent doit aboutir à un résultat différent.

### La reproductibilité, la stabilité

Il s'agit de la capacité d'un instrument à produire des résultats similaires dans des conditions similaires. On administre deux fois le questionnaire à des sujets et on compare les réponses données aux items lors de ces 2 passations : les résultats doivent être similaires, c'est le test-retest. La période entre les 2 mesures doit être suffisamment grande pour éviter le biais de mémoire, mais pas trop longue non plus pour pouvoir considérer que le sujet est dans le même état (sous entendu de santé) que lors du premier remplissage.

Pour estimer cette reproductibilité, on utilise le coefficient Kappa<sup>24</sup> [35] dans le cas de réponses binaires ou ordinales, le coefficient de corrélation intra-classe<sup>25</sup> [36]. En pratique, on estime que la reproductibilité est bonne si la valeur obtenue du Kappa ou du coefficient de corrélation intra-classe est supérieure à 0,80.

La méthode de Bland et Altman<sup>26</sup> [37,38] apporte une information complémentaire aux résultats obtenus en calculant un coefficient de corrélation intra-classe : en représentant la moyenne des différences d'une variable continue ainsi que l'intervalle de confiance à 95%, on peut mettre en évidence et quantifier les erreurs de mesure. La moyenne des différences de cette variable doit être proche de 0, car les sujets sont considérés comme stables. Il faut que les différences observées entre les 2 mesures se répartissent de façon uniforme autour de la moyenne et cela pour toutes les valeurs des moyennes observées pour cette variable. Tous les points contenus dans l'intervalle de confiance autour de la moyenne sont considérés comme acceptables, ceux à l'extérieur doivent être rares (inférieur à 5%).

Les trois graphiques suivants représentent la concordance des dimensions physique, mentale et sociale entre le MOS SF-36 et le Duke Health Profile. Les données sont issues de SU.VI.MAX, lors de la mesure de la qualité de vie liée à la santé en 2001.

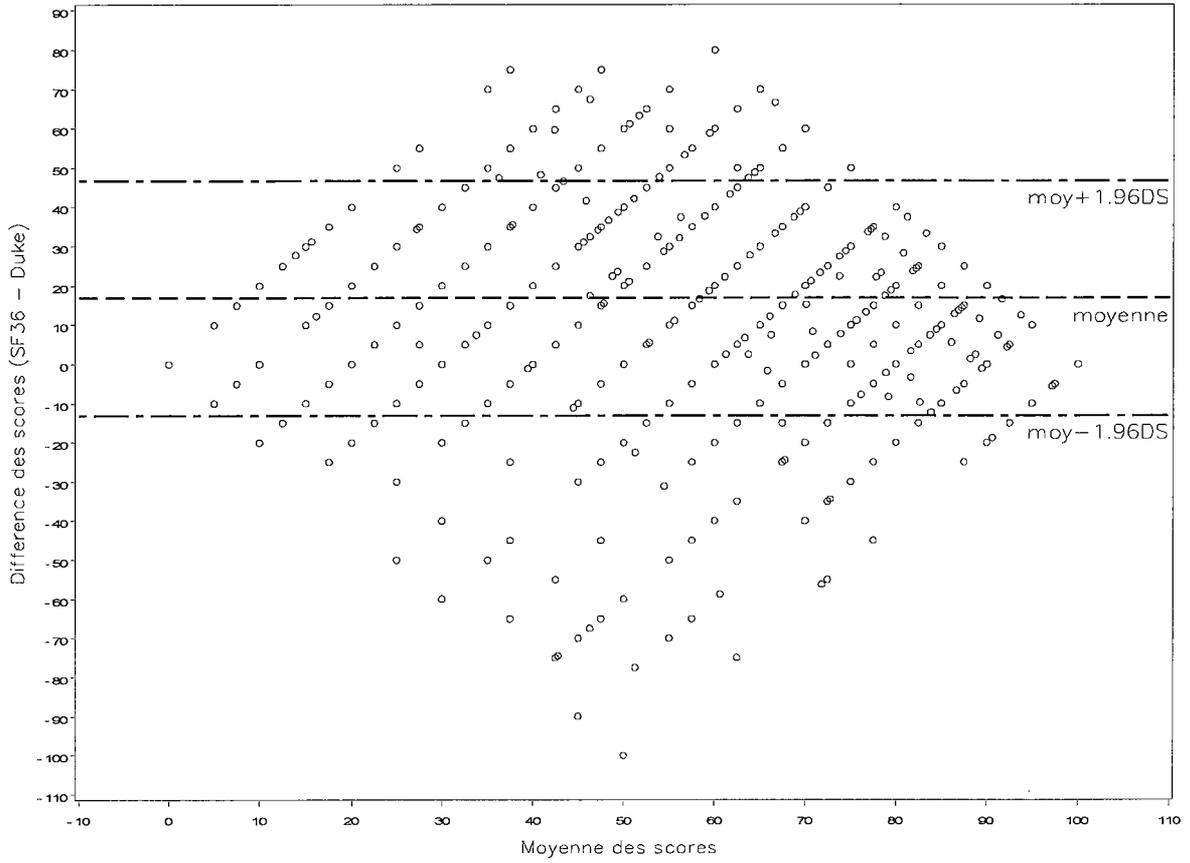
---

<sup>24</sup> Kappa= (concordance observée - concordance attendue si c'était le seul fait du hasard) / (1 - concordance attendue si c'était le seul fait du hasard)

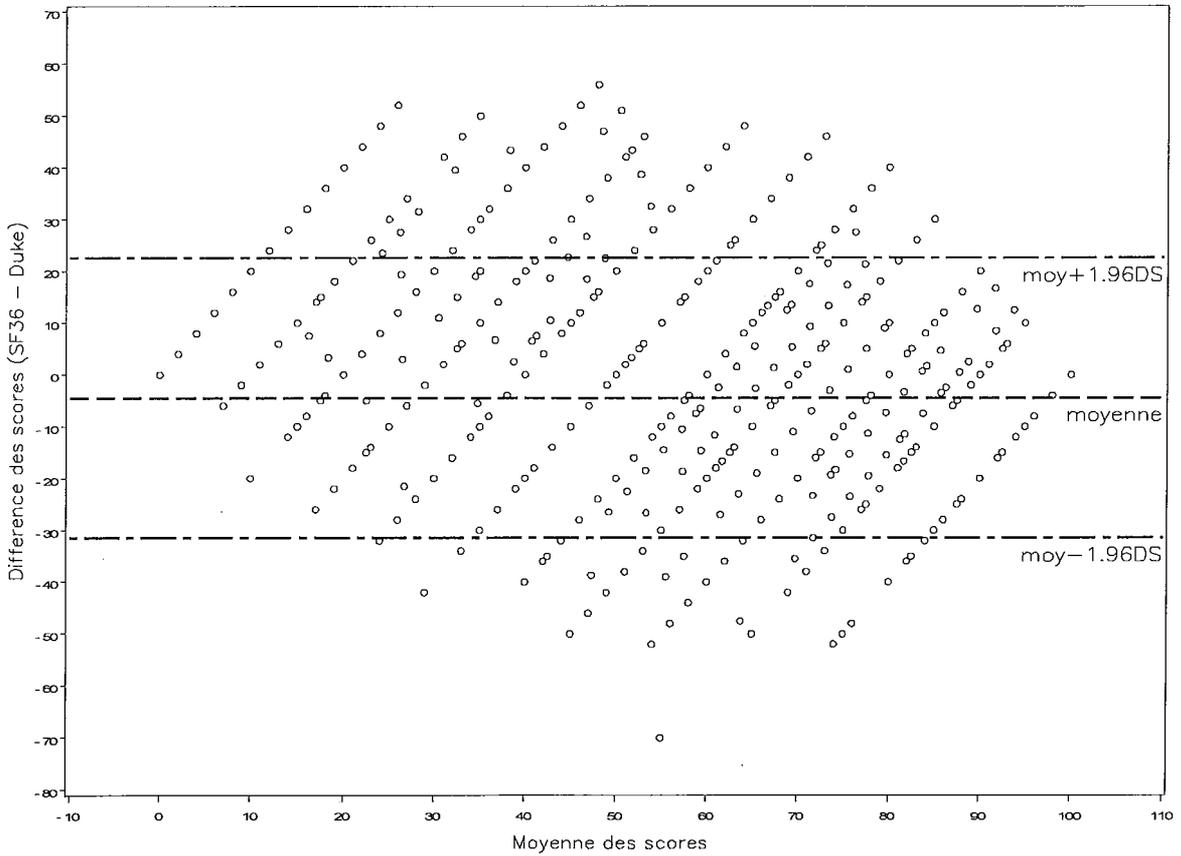
<sup>25</sup> Estimé par analyse de variance, ou modèle linéaire général, il mesure la corrélation entre 2 variables continues

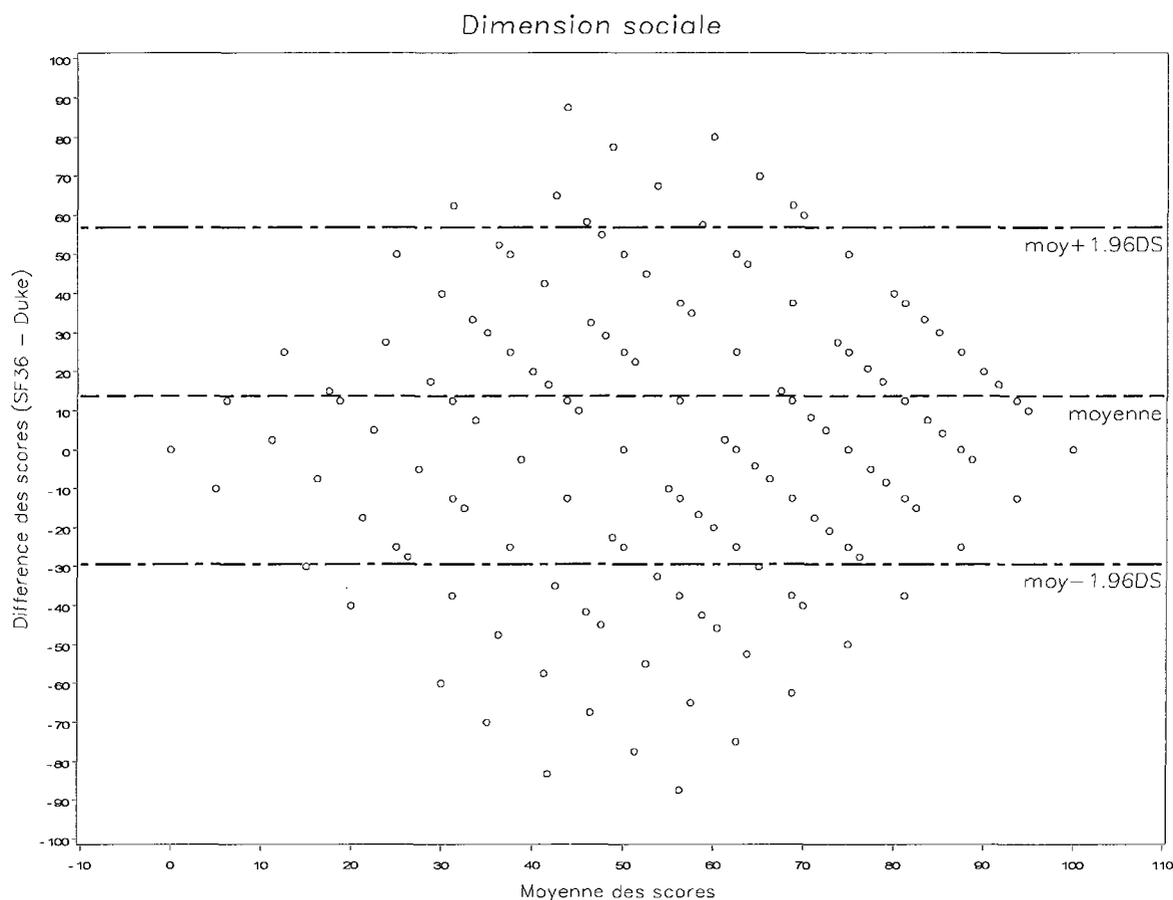
<sup>26</sup> Consiste à représenter graphiquement la différence des réponses entre les 2 mesures en fonction de la moyenne des réponses pour les 2 mesures.

### Dimension physique



### Dimension mentale





**Figure 5: Graphiques de Bland et Altman pour les dimensions physique, mentale et sociale du Duke et du MOS SF-36**

8682 sujets ont des données complètes pour la dimension physique du SF-36 et du Duke Health Profile, 8586 sujets pour la dimension mentale et 8603 sujets pour la dimension sociale.

On observe une forme en losange, caractéristique, qui s'explique par le fait que les scores sont bornés entre 0 et 100. Dans le cas de la dimension physique et sociale, la différence observée entre les scores du MOS SF-36 et du Duke est positive (en moyenne 16,8 points et 13,7 points, respectivement), les scores obtenus par le MOS SF-36 sont donc en moyenne supérieurs à ceux du Duke Health Profile. Dans le cas de la dimension mentale, c'est le contraire, la différence est négative, elle vaut - 4,5 points ; ce sont donc les scores du Duke Health Profile qui sont en moyenne supérieurs à ceux du MOS SF-36. On note également que la variabilité observée entre le SF-36 et le Duke Health Profile est maximale pour des scores de qualité de vie liée à la santé compris entre 40 et 60 (moins vrai pour la dimension mentale) et minimale pour des scores faibles (proches de 0) ou élevés (proches de 100). On remarque également que tous les niveaux de qualité de vie liée à la santé sont représentés (moyenne des

scores variant de 0 à 100) et se répartissent de façon acceptable autour de la moyenne de la différence. Cependant, le pourcentage de points à l'extérieur de l'intervalle de confiance de la moyenne de la différence des scores vaut 4,2 pour la dimension physique, 5,7 pour la dimension mentale et 5,9 pour la dimension sociale.

La concordance entre les deux instruments est donc moyennement acceptable pour la dimension physique, mentale et sociale de ces deux instruments.

#### La cohérence

Cette propriété ne concerne que les instruments multi items multidimensionnels. Il s'agit de la capacité d'un instrument à plusieurs dimensions à être composé de dimensions dont les résultats se comportent de façon concordante. La cohérence correspond dans le modèle métrologique classique à la validité de structure interne [39,40]. Pour vérifier la cohérence interne de l'échelle, on a coutume de calculer une matrice de corrélation (pour vérifier si un item est bien corrélé avec sa dimension, et l'est moins avec les autres dimensions), de réaliser des analyses factorielles exploratoires<sup>27</sup>, ainsi que de calculer le coefficient  $\alpha$  de Cronbach<sup>28</sup> [41,42] pour vérifier l'unidimensionnalité des dimensions. Cependant, l'utilisation du coefficient  $\alpha$  de Cronbach doit être tempérée par le fait que 1- on ne peut le calculer que pour les dimensions qui ont au moins deux items, et 2- d'un point de vue mathématique, plus le nombre d'items augmente, plus ce coefficient tend vers 1. Pour vérifier la dimensionnalité d'une échelle, on peut également utiliser des méthodes basées sur les modèles de réponse à l'item (modèle de Rasch par exemple pour les items à 2 modalités de réponse).

#### L'homogénéité

Cette propriété n'est applicable que pour les instruments à plusieurs items, avec une ou plusieurs dimensions. Il s'agit de la capacité d'un instrument à avoir des items concordants. Si l'instrument est constitué de plusieurs dimensions, l'homogénéité correspond à la capacité à avoir, au sein de chaque dimension, des items concordants.

L'homogénéité correspond dans le modèle métrologique classique à la validité de structure interne [39,40]. Elle est vérifiée par l'étude des corrélations et les analyses factorielles

---

<sup>27</sup> On projette les items sur un ou plusieurs axes (ou facteurs). Chaque facteur correspond à une combinaison linéaire des items et représente une dimension explorée.

<sup>28</sup> Calculé à partir des techniques d'analyse de variance, il correspond au rapport : (variation inter sujet – variation résiduelle) / variation inter sujet.

exploratoires. Ces méthodes sont utilisées pour vérifier si les items sont proches du concept théorique étudié et s'ils se regroupent clairement en fonction des dimensions que l'on souhaite mesurer. Grâce à ces méthodes, on peut identifier les items qui posent problème. On peut être amené à reformuler un item, à en supprimer pour alléger les dimensions (en cas de corrélation trop forte), ou à en ajouter pour enrichir les dimensions pauvres.

## **Les déterminants de la qualité de vie liée à la santé**

### **Définition**

On appelle déterminant de la qualité de vie liée à la santé, tout facteur qui influence le niveau de celle-ci par le seul fait de sa présence. Ces déterminants peuvent être d'origine culturelle, comportementale, psychologique, environnementale, sociale, éducationnelle, économique.

L'identification des déterminants permet d'améliorer les connaissances sur la qualité de vie liée à la santé. Parce qu'ils font varier le niveau de qualité de vie liée à la santé, les déterminants doivent être pris en compte pour l'établissement de valeurs de référence. Mais aussi, parce qu'ils sont parfois aussi des facteurs de risque pour les maladies et donc parce qu'ils peuvent entraîner un biais de confusion, les déterminants doivent être pris en compte pour l'étude de la relation entre la qualité de vie liée à la santé et d'autres variables d'intérêt.

### **Principaux déterminants**

Quels sont les déterminants qui sont connus pour influencer la qualité de vie liée à la santé ? Au travers de quelques exemples issus de la littérature, je vais tenter de dresser un portrait de ces déterminants 'clés'.

#### *Les caractéristiques sociodémographiques*

##### L'âge, le sexe

De nombreuses études, si ce n'est la totalité, ont montré que les femmes avaient une moins bonne qualité de vie liée à la santé que les hommes [43-50]. Cette différence a même été observée dès l'enfance [51]. Généralement, sur une échelle variant de 0 à 100, 5 à 10 points de qualité de vie liée à la santé séparent les hommes des femmes. Ceci peut paraître paradoxal, car il est reconnu par ailleurs que les femmes vivent plus longtemps, même si elles déclarent une moins bonne santé que les hommes. Ces différences s'expliquent par des variations qui sont liées au sexe : les comportements par rapport à la santé, les facteurs de risque, ainsi que les variables psychologiques et socio-économiques [52].

De la même façon, pour l'âge, on retrouve un effet quasi-systématique (peut-être moins systématique que l'effet du sexe) sur la qualité de vie liée à la santé. Les valeurs observées en population, lors de la validation du questionnaire MOS SF-36<sup>29</sup> en France [33], montrent que

---

<sup>29</sup> Ce questionnaire générique est décrit en détail dans le chapitre suivant (Mes travaux personnels).

la qualité de vie liée à la santé entre les personnes de 18-24 ans et celles de plus de 74 ans baisse de plus de 30 points pour les dimensions 'Activité physique', et 'Limitations dues à l'état physique', d'environ 20 points pour les dimensions 'Douleurs physiques', 'Santé perçue' et 'Limitations dues à l'état psychique', et d'une dizaine de points pour les dimensions 'Vitalité' et 'Vie et relations avec les autres'. La 'santé psychique, quant à elle ne bouge pas (baisse de 3 points). Les valeurs observées aux Etats-Unis lors de la validation du SF-36 montrent de résultats comparables, les dimensions à dominante physique et la dimension 'Santé perçue' sont les plus dégradées quand l'âge augmente, la dimension 'Santé psychique' perd 0,7 points quand on vieillit de 55 ans [48]. L'âge avancé associé à une moins bonne qualité de vie liée à la santé a également été retrouvé dans d'autres situations [50,53].

#### La catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'éducation

Lors de cette même étude de validation [33], la catégorie socioprofessionnelle a été mise en relation avec la qualité de vie liée à la santé. Mais les résultats sont difficiles à interpréter : comparer les scores obtenus pour des personnes qui travaillent, avec ceux obtenus pour des chômeurs, ou pour des personnes à la retraite, ou des personnes n'ayant jamais travaillé semble inapproprié, ces situations étant très liées à d'autres caractéristiques, comme l'âge ou le sexe. Dès lors, les scores observés pour des personnes qui travaillent seront forcément supérieurs à ceux des retraités ou des femmes au foyer ! On lui préfère donc généralement le niveau d'éducation en terme de diplôme obtenu ou de nombre d'années d'étude, qui peut être un bon reflet de la situation professionnelle. Les valeurs rapportées par rapport au niveau d'étude montrent que plus le niveau d'étude est élevé, meilleure est la qualité de vie liée à la santé : entre les personnes qui possèdent un niveau baccalauréat et celle qui ont un niveau primaire, les différences varient entre 4 et 8 points dans les dimensions à composante plutôt mentale, et de plus de 10 points dans les dimensions à composante physique.

Selon les données issues du BRFSS <sup>30,31</sup>, le fait d'être au chômage est associé à une mauvaise qualité de vie liée à la santé dans sa dimension mentale, exprimée en nombre de jours 'en mauvaise santé mentale' [54].

D'autres études, qui étudient la relation entre la qualité de vie liée à la santé et le niveau d'éducation ou encore avec le fait de travailler, ont montré des résultats allant dans le même sens que les exemples précédemment cités [46,50,55].

---

<sup>30</sup> Behavioral Risk Factor System Surveillance

<sup>31</sup> <http://www.cdc.gov/hrqol/methods.htm>

### Le statut matrimonial, la situation familiale

La situation familiale est généralement étudiée par un indicateur qui précise si la personne vit seule ou non. Sprangers et collaborateurs ont démontré que vivre sans partenaire diminue la qualité de vie liée à la santé [50]. Chez des patients atteints de cancer, le fait d'être marié est associé à une meilleure qualité de vie liée à la santé dans sa dimension mentale [46]. En milieu rural, le statut matrimonial prédit les scores de qualité de vie liée à la santé chez des sujets atteints de cancer [49].

### Mais aussi...

On peut également citer le lieu de résidence [56-58], la race, l'ethnicité [55] comme déterminants de la qualité de vie liée à la santé.

### ***Les facteurs comportementaux***

#### La consommation d'alcool et de tabac

L'effet de la consommation d'alcool sur la santé est bien connue, il s'agit de la fameuse courbe 'en U', qui montre que les non consommateurs et les consommateurs excessifs ont des risques plus importants que les consommateurs modérés (30 et 20 grammes d'alcool par jour pour les hommes et les femmes, respectivement), que ce soit en terme de mortalité ou de morbidité (notamment dans le domaine cardiovasculaire). C'est ce qu'ont montré, par exemple, San Jose et collaborateurs, qui ont étudié la relation entre la consommation d'alcool et la mortalité, ainsi que d'autres mesures de la santé, comme les scores du Nottingham Health Profile<sup>32</sup> [59].

Dans le domaine de la santé perçue, une étude a montré que la diminution d'au moins 30% par mois de la consommation d'alcool est associée à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par les scores résumés physique et mental du SF-36 [60]. Une autre étude issue du BRFSS montre que les personnes qui boivent fréquemment plus de 5 boissons alcoolisées lors d'une seule occasion ont une plus mauvaise qualité de vie liée à la santé physique et mentale que celles qui ne le font pas [61]. Dans une étude Hollandaise, les auteurs ont montré une relation curvilinéaire (courbe J inversée) entre les dimensions du SF-36 et la consommation d'alcool (non buveurs (= groupe de référence), buveurs 'légers', modérés, importants et excessifs). La qualité de vie liée à la santé des anciens buveurs est intermédiaire

---

<sup>32</sup> Questionnaire générique de qualité de vie liée à la santé.

à celle des non buveurs et celle des buveurs sauf dans la dimensions Limitations dues à l'état physique et santé psychique [62].

Une étude transversale a montré qu'une consommation modérée d'alcool est associée à une bonne qualité de vie liée à la santé, de même qu'une interaction entre la consommation d'alcool et celle de tabac existe [63].

La qualité de vie liée à la santé a également été étudiée en fonction du statut tabagique. Dans une étude transversale chez des étudiants brésiliens *a priori* sains, les scores moyens du SF-36 dans les dimensions Activité physique (86.5 vs. 93.4), Santé perçue (64.3 vs 79.2), Vitalité (58.4 vs 64.6), Vie et relation avec les autres (59.3 vs 76.3) et Santé psychique (66.4 vs 71.9), sont plus mauvais chez les fumeurs que chez ceux qui n'ont jamais fumé [64]. En utilisant le même questionnaire, Wilson et collaborateurs ont montré que les fumeurs avaient une moins bonne qualité de vie que les non fumeurs. De plus, au sein du groupe des fumeurs, ils ont montré que les gros fumeurs avaient une moins bonne qualité de vie liée à la santé que les fumeurs 'modérés' et 'légers' [65]. Ces résultats pourraient servir de message de santé publique pour sensibiliser les gros fumeurs à l'arrêt progressif du tabac. Dans cette même optique, Mulder et collaborateurs ont étudié chez des anciens fumeurs et des fumeurs actuels l'influence de la quantité de tabac fumé ainsi que du délai écoulé depuis l'arrêt du tabac sur la qualité de vie liée à la santé. Ils ont montré que plus la quantité de tabac était importante, plus les différences de qualité de vie liée à la santé entre les anciens fumeurs et les fumeurs actuels étaient importantes. Le délai écoulé depuis l'arrêt du tabac ne semble pas influencer la qualité de vie liée à la santé [66].

D'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires, mais insistent quand même sur le poids relativement modeste du statut tabagique sur la qualité de vie liée à la santé, comparé à d'autres déterminants comme les comorbidités ou autres caractéristiques sociodémographiques [67].

#### Le poids, l'obésité

L'obésité est également un déterminant de la qualité de vie liée à la santé, d'ailleurs des questionnaires spécifiques ont été développés [68,69], montrant ainsi l'intérêt porté à ce domaine. Les personnes obèses ont une mauvaise qualité de vie dans la plupart des domaines étudiés, surtout chez les jeunes et chez les femmes [70]. Larson et collaborateurs ont montré qu'il n'y avait pas seulement le niveau d'obésité qui affectait la qualité de vie liée à la santé, il

y avait aussi des différences en fonction de l'âge et du sexe [71]. Dans le cadre du BRFSS (avec 109076 personnes de la population générale qui ont répondu lors de la vague de 1996 !), un indice de masse corporelle <sup>33</sup> trop faible (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) ou trop élevé (>=30 kg/m<sup>2</sup>) entraîne une moins bonne qualité de vie liée à la santé, plus fortement dans les composantes physiques que mentales [72]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le cadre de ce même système avec des données issues de la vague de 2000 chez des personnes asthmatiques [55].

### L'activité physique

L'activité physique fait partie des facteurs comportementaux modifiables. Les bienfaits de l'activité physique sur la santé sont prouvés, par exemple pour la réduction des problèmes cardiovasculaires. Il existe même des recommandations américaines pour une pratique régulière de l'activité physique (au moins 30 minutes par jour et si possible tous les jours de la semaine) [73]. Son association avec la qualité de vie liée à la santé a été montrée par de nombreux auteurs : la pratique régulière d'activité physique est associée à une meilleure qualité de vie [74-78], plutôt dans les domaines physiques avec une approche transversale et plutôt dans les domaines mentaux avec une approche longitudinale [79]. Chez des femmes de plus de 70 ans, la pratique d'une activité physique est associée à une meilleure qualité de vie liée à la santé, mesurée par les dimensions mentales du SF-36 [80]. Cette association a également été retrouvée chez des femmes âgées de 18 à 45 ans, en utilisant entre autre le 'General Health Questionnaire' [81]. Il reste cependant encore quelques 'flous' à préciser grâce à d'autres études en ce qui concerne les associations transversales ou longitudinales et l'intensité de la pratique de l'activité physique, afin de promouvoir des messages clairs pour la santé.

### *La maladie, les comorbidités*

Les études de qualité de vie s'intéressant à la maladie, on l'a vu lors du chapitre précédent, sont les plus nombreuses. Et dans ces études, cancer, maladie cardiovasculaire et maladie articulaire invalidante ont une place prépondérante.

Dans le domaine de la cancérologie, la qualité de vie liée à la santé est de plus en plus souvent intégrée comme critère de jugement. Les études s'intéressent à déterminer la qualité de vie liée à la santé en fonction du stade de cancer (les sujets ayant un cancer plus avancé ont une moins bonne qualité de vie que les sujets ayant un cancer plus précoce) [82,83], du pronostic

---

<sup>33</sup> Poids (kg) divisé par la taille (m) au carré.

du cancer (les sujets qui ont un cancer de meilleur pronostic ont une meilleure qualité de vie liée à la santé) [84], et en large majorité en fonction du type de traitement [85-87] pour déterminer lequel est plus efficace en terme de 'qualité' de vie. La qualité de vie liée à la santé est également utilisée comme facteur prédictif de la survie [88,89].

Dans le domaine du cardiovasculaire, l'objectif des études peut être de déterminer l'impact d'une intervention (qu'elle soit médicamenteuse ou non) [90-92]. La comparaison de la qualité de vie liée à la santé avec des sujets qui ne souffrent pas de problèmes cardiaques montre un effet négatif de la maladie, notamment dans les dimensions physique et mentale, que le design de l'étude soit transversal ou longitudinal [93-95].

Arnold et collaborateurs ont comparé les scores de qualité de vie des dimensions physique, mentale et sociale du SF-36 de personnes souffrant d'une condition morbide chronique à ceux de personnes considérées comme saines [96]. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le statut matrimonial, ils ont montré que ces trois dimensions étaient altérées par la présence de problèmes respiratoires (lung disorders), de problèmes de cœur (sauf la dimension mentale), de problèmes de dos (sauf la dimension mentale), de polyarthrite rhumatoïde (sauf la dimension mentale), et de migraine. Les différences de scores entre les sujets sains et les sujets souffrant d'une condition morbide varient de 6 à plus de 25 points (sur une échelle de 0 à 100). Les problèmes dermatologiques de type psoriasis ou eczéma ainsi que l'hypertension, ne modifient pas les valeurs dans ces trois dimensions.

Dans le cadre du projet IQOLA, l'influence de conditions chroniques sur la qualité de vie liée à la santé a été étudiée à partir de résultats obtenus dans 8 pays différents [97]. Toutes les conditions morbides étudiées dans le cadre de cette enquête (i.e. allergie, arthrite, maladie respiratoire chronique, insuffisance cardiaque, diabète, hypertension, maladie ischémique) ont un effet néfaste sur la qualité de vie liée à la santé et ce, dans tous les aspects explorés par le SF-36. Les écarts observés par rapport aux personnes ne déclarant aucune condition morbide sont d'au moins 5 points en cas d'arthrite, de maladie respiratoire chronique, d'insuffisance cardiaque, ou de maladie ischémique.

L'existence de diabète a également un effet délétère sur le niveau de qualité de vie liée à la santé, comme le montrent Rubin et Peyrot dans une revue de la littérature [98]. Grâce au BRFSS, Brown et collaborateurs ont montré que les personnes qui avaient du diabète avaient une moins bonne qualité de vie liée à la santé dans les dimensions physique et mentale [99].

La présence de comorbidités doit être considérée comme un déterminant de la qualité de vie liée à la santé, car sa présence entraîne une moins bonne qualité de vie liée à la santé, mesurée avec un questionnaire générique et spécifique, chez des personnes souffrant d'asthme. En outre, plus nombreuses sont les comorbidités, moins bonne est la qualité de vie [100]. D'autres auteurs ont montré que la présence d'au moins une morbidité entraîne une moins bonne qualité de vie liée à la santé [33,50].

### **En conclusion**

Au travers de ces quelques illustrations (la liste pourrait être beaucoup plus longue), on peut se rendre compte à quel point l'étude de la qualité de vie liée à la santé est complexe : les déterminants sont nombreux, ils peuvent interagir entre eux, et ils n'influencent pas forcément tous toutes les dimensions explorées par l'instrument utilisé, à part peut-être l'âge et le sexe, qui sont, de fait, quasiment systématiquement prises en compte dans les stratégies d'analyse. On voit également qu'un système de recueil d'information permanent comme le BRFSS est un outil essentiel pour améliorer les connaissances sur les déterminants de la qualité de vie liée à la santé en population générale ou spécifique, puisqu'il permet de faire des études *ad hoc*.

## **Aspects épidémiologiques et méthodologiques**

### **Comparaison avec des témoins**

L'étude des déterminants de la qualité de vie liée à la santé a d'autant plus de sens que l'on peut comparer les résultats à un groupe témoin (un groupe contrôle).

En épidémiologie, deux notions sont généralement entendues pour définir un groupe contrôle : il s'agit soit des valeurs habituelles observées en population générale (normes), soit des valeurs observées chez des sujets sains hors grands facteurs de variation dans le but d'établir une population de référence. Il s'agit donc de baser l'interprétation des données de qualité de vie liée à la santé sur les écarts entre les sujets étudiés et les normes (références) disponibles, ce qui nécessite l'accumulation des données. Les normes (références) sont également utiles pour apprécier les changements au cours du temps tant pour des personnes bien portantes que pour des personnes atteintes de maladie chronique : voir le déclin naturel (en l'absence de traitement) de la qualité de vie liée à la santé.

Le projet IQOLA s'inscrit dans cette optique : fournir des valeurs de références internationales en population générale, en fonction de la présence ou non des déterminants majeurs, comme les conditions morbides [97]. Dans la même optique, le projet WHOQOL permettra de disposer de données comparatives internationales. Les valeurs de référence dont on dispose sont d'ailleurs généralement issues des travaux de validation des instruments de qualité de vie liée à la santé.

### ***Problèmes liés à la comparaison avec des normes***

Les valeurs des scores observés en population générale et qui sont publiées, sont généralement exprimées en fonction de l'âge, du sexe, de certaines conditions morbides reconnues comme importantes. L'avantage principal d'utiliser ce type de valeurs normatives, c'est qu'on n'a pas besoin de sélectionner, de recruter, et de collecter les données pour le groupe des témoins [101]. Par contre, il y a aussi des inconvénients comme par exemple l'impossibilité d'avoir les données brutes pour le groupe des témoins pour l'exploitation statistique des résultats. Dès lors, la prise en compte de tous ces facteurs de variation (qu'ils soient connus ou non) est impossible, limitant l'interprétation qu'on pourrait tirer de la comparaison avec ces normes. Malgré la volonté d'avoir des outils de mesure internationaux, il n'en reste pas moins que ces outils ont été créés pour un contexte culturel donné et qu'il

n'est donc pas forcément judicieux de comparer les résultats obtenus dans un cadre particulier avec des normes issues d'autres pays. Néanmoins, en l'absence de références propres à chacun...

La possibilité d'avoir un groupe témoin issu de la même population que celle pour lequel on mesure la qualité de vie est donc un atout majeur. Cela permet en effet de diminuer la variabilité inter-individu, et donc d'augmenter la précision de la mesure, et donc de gagner en terme de puissance statistique.

### **Moment de la mesure**

Chaque questionnaire de qualité de vie liée à la santé porte sur l'état de santé perçue par la personne interrogée à un moment donné : ce moment peut être relativement court (*'au cours des 8 derniers jours...'* pour le Duke Health Profile ou pour le MOS SF-36, version 'Aigu'), plus long (*'au cours des 4 dernières semaines...'* pour le MOS SF-36), voire même plus tellement précis (*'Récemment et en particulier ces dernières semaines...'* pour le GHQ-12). En fonction de l'objectif de l'étude, il est donc essentiel de savoir à quel moment le questionnaire sera passé.

Dans le cadre d'une étude où la qualité de vie est un critère de jugement principal, le moment de passation peut être choisi. Par exemple, si on essaie de déterminer l'impact d'un traitement de chimiothérapie sur la qualité de vie liée à la santé, il faudra passer les questionnaires avant le début du traitement, et après la fin du traitement en tenant compte de la période de rappel du questionnaire qui a été choisi. En résumé, le moment de la mesure est variable pour chaque sujet (en fonction du démarrage du traitement). Le délai entre la mesure de la qualité de vie et la fin du traitement est le même pour tous. On peut penser que c'est l'effet du traitement qu'on quantifie dans ce cas.

Dans des études où la qualité de vie liée à la santé n'est pas un critère de jugement principal, le moment de la mesure est généralement fixe. Tous les sujets ont la mesure de la qualité de vie liée à la santé en même temps. Si on s'intéresse à l'impact du traitement sur la qualité de vie liée à la santé, le délai entre la mesure de la qualité de vie et la fin du traitement sera dans ce cas là variable en fonction des sujets, rendant l'interprétation sur l'impact du traitement plus délicate, d'autant plus que le délai est long. Est-ce réellement l'effet du traitement que l'on mesure dans ce cas-là ?

## **Approche transversale/longitudinale**

Lors de l'étude de la qualité de vie liée à la santé et de ses déterminants, deux types d'approche peuvent être réalisés : étude transversale ou étude longitudinale.

Dans les approches transversales, les mesures réalisées reflètent la qualité de vie liée à la santé à un moment donné, puisque par définition une étude transversale est basée sur une seule mesure. D'où l'importance de disposer d'outils validés qui permettent une mesure standardisée dans une population donnée. Un des avantages d'une étude transversale réside dans la simplification de la logistique de l'étude : pas de suivi des sujets, donc les moyens financiers et humains (en terme de personnel) sont moindres. L'inconvénient de ce type d'étude est que la mesure réalisée ne concerne que les survivants, on ne connaît rien des non répondants. En général la non-réponse est due à la mortalité ou à la morbidité, c'est rarement le fait du hasard. On sélectionne donc généralement les personnes en meilleure santé que ce soit quand on étudie des groupes de malades (par exemple, seuls les sujets atteints de cancers avec les meilleurs pronostics restent) ou même en population générale (les personnes malades ou en mauvaise santé participent rarement à des enquêtes en population).

Dans les approches longitudinales, au contraire, on dispose d'au moins deux mesures de qualité de vie liée à la santé, avec une mesure initiale pour chaque sujet. Mais se pose alors le problème du suivi des sujets : qui répond au questionnaire de qualité de vie liée à la santé ? Dans les études de qualité de vie liée à la santé, les données manquantes sont courantes et parfois importantes. Un des problèmes méthodologiques de ce type d'études est la gestion des données manquantes. Quelles raisons peuvent expliquer ces données manquantes ? Une mauvaise logistique pour l'envoi et/ou la récupération des questionnaires de qualité de vie liée à la santé, des investigateurs pas assez investis (motivés) dans la récupération de ce type de données, les sujets eux-mêmes que ce soit en raison de leur état de santé ou parce qu'il ne se sentent pas vraiment concernés, ou encore le questionnaire de qualité de vie utilisé...

Il existe deux grands types de données manquantes : celui où seuls des items du questionnaire peuvent être manquants et celui où tout le questionnaire est manquant. Lorsque certains items sont manquants, on peut penser que, soit le sujet a oublié de renseigner cet item, soit il n'a pas voulu y répondre (à cause de son état de santé ou parce qu'il trouve la question trop gênante), soit il n'a pas compris la question ou cette question ne le concernait pas [102]. Lorsqu'on ne dispose pas du questionnaire, trois 'mécanismes' peuvent être invoqués [103] :

- Les données manquantes complètement dues au hasard '*Missing completely at random*' : ce sont des données manquantes dites non informatives, la probabilité de non-réponse est la même pour tous les individus. Elles ne portent pas à confusion lors de l'interprétation des résultats, les résultats sont plus ou moins précis en fonction de l'importance des données manquantes.
- Les données manquantes dues au hasard '*Missing at random*' : ce sont également des données manquantes non informatives, le mécanisme est le même que le mécanisme précédent mais il tient compte des valeurs observées : le type de réponse est le même pour les répondants et les non-répondants d'une même catégorie (par exemple, pour les sujets fatigués, les répondants et les non-répondants auront des réponses similaires, mais ils auront des réponses différentes de celles des sujets en pleine forme.
- Les données manquantes non dues au hasard '*Missing not at random*' : dans ce cas, la connaissance des valeurs observées ne suffit pas à contrôler l'impact des données manquantes sur les résultats obtenus. Ce type de données manquantes est appelé donnée manquante informative. Ne pas en tenir compte biaise les résultats obtenus.

La difficulté est donc d'identifier le mécanisme qui est à l'origine des données manquantes [104], et c'est rarement le fait du hasard [105]. Il existe des méthodes d'imputation des données manquantes en fonction du mécanisme sous-jacent [34]. En pratique, les données manquantes sont peu abordées dans l'analyse statistique et dans l'interprétation des résultats. Dans le cas du MOS SF-36, lorsqu'il y a des items manquants, on montre que si le pourcentage d'items manquants est inférieur à 5%, alors remplacer les valeurs manquantes par la moyenne des valeurs observées est une bonne méthode d'estimation des données manquantes [34], et c'est celle qui est utilisée pour le calcul des scores (on calcule un score si plus de la moitié des items qui constituent la dimension sont présents) [33].

## **Analyse statistique**

### *Nature du score de qualité de vie liée à la santé*

On l'a vu précédemment, la mesure de la qualité de vie liée à la santé se fait via un questionnaire, où chaque question possède un nombre variable de modalités de réponse. Dans le cas du MOS SF-36, les questions peuvent avoir 2, 3, 5 ou 6 modalités de réponse (cf. annexe 6) ; pour le GHQ-12, 4 modalités de réponse sont possibles pour les 12 items (cf. annexe 9). Ainsi, pour chaque score, on obtient une valeur qui correspond à la combinaison

des réponses aux items qui constituent la dimension considérée. Le nombre possible de valeurs pour un score varie donc en fonction du nombre d'items et du nombre de modalités de réponse des items.

Le tableau suivant résume les valeurs obtenues pour les scores du MOS SF-36 des 8800 sujets de SU.VI.MAX qui ont répondu au questionnaire MOS SF-36 en 2001.

**Tableau 1: Caractéristiques des dimensions du MOS SF-36**

Dimensions	Nombre d'items	Nombre de modalités de réponse	Nombre théorique de valeurs pour les scores*	Nombre de valeurs observées pour les scores <sup>†</sup>
MOS SF-36				
<i>Activité physique</i>	10	3	21	45
<i>Limitations dues à l'état physique</i>	4	2	5	7
<i>Douleurs physiques</i>	2	5 et 6	11	29
<i>Santé psychique</i>	5	6	26	42
<i>Limitations dues à l'état psychique</i>	3	2	4	5
<i>Vie et relation avec les autres</i>	2	5	9	9
<i>Vitalité</i>	4	6	21	30
<i>Santé perçue</i>	5	5	21	61

\* en l'absence de données manquantes

† calculés si au moins la moitié des items d'une dimension sont présents

Les scores varient de 0 à 100

Ce tableau souligne le fait que plus il y a d'items avec un nombre plus grand de modalités de réponse, plus le nombre de valeurs possibles pour le score est grand. De même, le fait d'autoriser le calcul du score même si certains items qui constituent la dimension sont manquants, permet d'observer un nombre plus important de valeurs pour les différents scores. Pour le questionnaire MOS SF-36, les scores sont traités en variables quantitatives, comme indiqué par les auteurs dans les différents guides de l'utilisateur (en anglais ou en français). Traiter un score qui peut prendre au moins 61 valeurs différentes sur une échelle de 0 à 100 (dimension Santé perçue du MOS SF-36) ne pose a priori pas question ; par contre pour d'autres scores (comme celui de la dimension limitations dues à l'état psychique), on aurait plutôt tendance à les considérer comme des variables ordinales que comme des variables quantitatives. Ce choix implique pour la suite des contraintes en terme de modélisation statistique.

En effet si on considère ces scores comme des variables qualitatives, on n'utilise plus les modèles d'analyse de variance, mais on utilise des modèles de régression logistique simple

(critère de jugement à 2 classes) ou multinomiale (critère de jugement à plus de 2 classes). En fonction du nombre de classe qui constitue le score (ici le nombre de valeur possible), l'interprétation des résultats peut devenir plus que difficile. Le score associé à la dimension 'Limitations dues à l'état physique' comporte 7 valeurs. En utilisant un modèle de régression logistique multinomiale, on estime 6 probabilités d'appartenance à un groupe (ici un groupe correspond à une valeur du score observé) par rapport à un groupe de référence.

### *Distribution des scores*

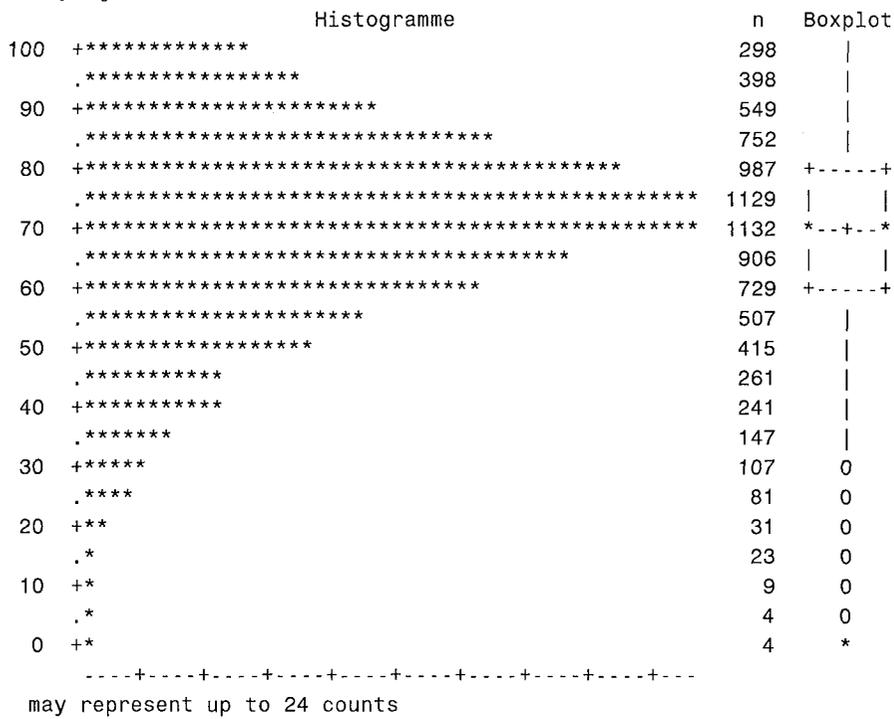
Lors de leur élaboration, les questionnaires de qualité de vie liée à la santé doivent être des échelles quantitatives d'intervalles, afin de pouvoir utiliser les statistiques paramétriques permettant de traiter ce type de données. L'utilisation de questionnaires de qualité de vie en population générale peut avoir une influence sur la distribution des scores. Ce sont les effets plancher et plafond.

En fonction du type de dimensions explorées, les valeurs des scores sont plus ou moins fixées : si on prend par exemple la dimension 'Activité physique', les items (question 3 du questionnaire MOS SF-36, cf. annexe 6) portent sur des activités qui a priori ne posent aucun problème pour quelqu'un qui n'a pas de problèmes de santé particulier. Une grande partie des scores se retrouve alors plus vers 100 (meilleure qualité de vie liée à la santé) que vers 0 (pire qualité de vie liée à la santé). Si on prend maintenant l'exemple de la dimension 'Santé psychique' (question 9 du questionnaire MOS SF-36) ou 'Santé perçue' (questions 1 et 11 du questionnaire MOS SF-36), les items portent sur des notions beaucoup plus génériques (par exemple, '*vous êtes-vous senti(e) dynamique ?*') ; on observe ainsi plus facilement toutes les valeurs possibles pour ces scores.

Pour illustration de mes propos, les graphiques suivants représentent l'histogramme de la distribution et la box plot des scores des dimensions 'Activité physique', 'Santé psychique' et 'Santé perçue' du MOS SF-36 pour les 8800 sujets de SU.VI.MAX qui ont répondu à ce questionnaire en 2001.



Santé perçue



## **Utilisation des mesures de qualité de vie liée à la santé**

En France, la prise en compte de la qualité de vie est très variable; d'une part on a recours à une multitude d'instruments de mesure relatifs à la qualité de vie; d'autre part il existe une réticence de la communauté médicale à s'approprier ces instruments: qu'est ce que la qualité de vie ? A quoi cela sert-il ? Quels instruments sont disponibles et lesquels choisir ? Comment utiliser en pratique ces mesures ? Comment interpréter les données de qualité de vie ? [106]

### **Dans le cadre de la recherche clinique**

La recherche clinique peut être définie comme une recherche ayant une problématique de pratique clinique : elle est de fait centrée sur la maladie [107]. C'est dans le cadre de la recherche clinique que les mesures de qualité de vie liée à la santé ont été, jusqu'à présent, les plus utilisées.

#### *Les différents champs d'utilisation*

Dans le cadre des essais thérapeutiques, les mesures de qualité de vie liée à la santé, considérées de plus en plus souvent comme critère de jugement, peuvent participer à l'évaluation de thérapeutiques ou de technologies nouvelles. L'objectif est de mesurer les modifications de la qualité de vie liée à la santé dont est responsable la thérapeutique étudiée, c'est-à-dire de mesurer l'évolution de la qualité de vie liée à la santé après le traitement par rapport à la même évolution sans thérapeutique et d'obtenir ainsi une estimation du bénéfice entre ces deux groupes de traitements comparés.

Dans le domaine de la pratique médicale et de la décision individuelle, les mesures de qualité de vie liée à la santé, s'il y a peu de chance qu'elles puissent un jour servir à diagnostiquer des maladies, peuvent aider à dépister précocement des problèmes liés à la santé du patient. Par exemple, l'utilisation du DUSOCS<sup>34</sup> pour dépister les troubles mentaux (anxiété, dépression) se révèle tout à fait appropriée. Elles peuvent être importantes pour une aide à la décision quand les différentes possibilités de traitements sont équivalentes, ou pour le choix de la prise en charge paramédicale.

---

<sup>34</sup> Duke Social Support and Stress Scale

Dans le cadre des études pronostiques, la mesure de la qualité de vie liée à la santé a également sa place, nombreuses sont les études, notamment en cancérologie, qui ont montré qu'une mauvaise qualité de vie initiale entraînait une survie moins longue [108-112].

### *Quelques domaines d'application*

L'utilisation des mesures de qualité de vie ne peut pas être appliquée pour toutes les maladies. Dans les maladies qui mettent en jeu le pronostic vital, comme en réanimation ou en hématologie, l'objectif de curabilité est essentiel, la qualité de vie liée à la santé n'a pas la meilleure place. Il est usuel de recommander le recours à la qualité de vie liée à la santé dans les maladies chroniques évoluant à long terme. En cancérologie, par exemple, où l'objectif est parfois d'augmenter la survie des sujets plutôt que de les guérir (pour les cancers à mauvais pronostic ou en phase avancée), la qualité de cette survie devient primordiale. Pour d'autres maladies chroniques, comme les maladies articulaires invalidantes ou les maladies cardiovasculaires par exemple, c'est la disparition des symptômes fonctionnels ou la normalisation d'un facteur de risque qui devient critère de jugement principal.

Les domaines pour lesquels l'utilisation de mesures de qualité de vie liée à la santé est la plus fréquente sont donc des domaines pour lesquels les bénéfices des traitements deviennent marginaux ou pour lesquels il n'y a pas (encore) de solution curative. Il s'agit principalement des domaines des maladies cardiovasculaires, ostéo-articulaires, néoplasiques, neurologiques, mais aussi pour le VIH<sup>35</sup> ainsi que dans les domaines de la gériatrie et de la pédiatrie.

### *Evaluation individualisée de la qualité de vie liée à la santé*

L'utilisation des questionnaires usuels 'standardisés' s'applique aux individus d'une population donnée, aptes à fournir des informations valables en moyenne pour l'ensemble du groupe pris comme référence. Dans certaines situations, comme en phase terminale de cancer, ces questionnaires ne sont plus utilisables car ils ne sont pas assez sensibles au niveau individuel pour prendre les décisions nécessaires. C'est ainsi que se sont développés les instruments centrés sur le patient (ou appelé aussi questionnaire personnalisé), comme le 'Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life' (SEIQoL) [113].

---

<sup>35</sup> Virus de l'immunodéficience humaine

## **En population**

Contrairement à la recherche clinique, l'utilisation de la qualité de vie liée à la santé en population aussi bien générale que spécifique (i.e. les enfants, les personnes âgées), reste encore trop peu fréquente. Les critères de qualité de vie liée à la santé peuvent être utilisés pour distinguer les individus entre eux en fonction de leur état de santé, pour essayer de prédire un événement ultérieur, par exemple la survenue d'un événement de santé, ou pour mesurer l'évolution de l'état de santé au cours du temps spontanément (afin d'améliorer la connaissance de l'histoire naturelle des maladies) ou sous l'effet d'une intervention médicale (programme de dépistage par exemple). Les mesures de qualité de vie liée à la santé peuvent donc contribuer à la surveillance de l'état de santé des personnes. Elles peuvent également permettre d'élaborer des stratégies de prévention et d'anticiper la demande de service et de soins [39].

Dans une optique de Santé Publique, l'utilisation des mesures de qualité de vie liée à la santé doit avoir sa place [114]. Comprendre les comportements de santé est une condition nécessaire pour mettre en œuvre une politique de santé publique ciblée, pertinente et efficace.

Par exemple, le test de dépistage du cancer du sein, qui est reconnu efficace en terme de réduction de la mortalité, doit pouvoir également être évalué en terme de qualité de vie liée à la santé. Quels sont les retentissements d'une telle pratique ? Si celle-ci est mal perçue, elle perdra en efficacité car les femmes ne voudront pas s'y soumettre. Aux Pays-Bas, des études ont été mises en place pour déterminer l'impact à court terme sur la qualité de vie liée à la santé de tests de dépistage du cancer du sein [115], ou encore du cancer de la prostate [116]. En France, (à ma connaissance) de telles études n'ont pas encore été mises en œuvre.

Dans le cadre de la prévention primaire, SU.VI.MAX est une première en France, puisqu'elle est la seule étude qui inclut des mesures de qualité de vie liée à la santé comme critère de jugement et qu'elle permet ainsi de prendre en compte les perceptions de l'individu sur son état de santé ou sur ses préférences en ce qui concerne les conséquences de l'intervention.

Enfin, la prise en compte des mesures de qualité de vie dans le champ de la planification sanitaire suppose que celles-ci soient réalisées régulièrement par la mise en place de systèmes d'information permanents, à l'image du 'Behavioral Risk Factor Surveillance System'

(BRFSS)<sup>36</sup>. Les Etats-Unis utilisent ainsi les données collectées par téléphone grâce à un questionnaire standardisé (modulable chaque année en fonction des préoccupations du moment) pour identifier les problèmes de santé émergents, pour établir des objectifs de santé et suivre leurs progrès au travers des enquêtes ultérieures, ainsi que pour développer et évaluer les programmes de Santé Publique. En France, un système d'information de cette ampleur n'existe pas. Cependant, depuis 1992, le Centre Français d'Education pour la Santé (CFES), la Caisse Nationale d'Assurance maladie (CNAM) et le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, ont mis en place un système d'enquête périodique, sur le même principe que le BRFSS, le 'Baromètre Santé', qui permet d'analyser les opinions, les attitudes et les comportements de santé des adultes de 18 à 75 ans, des médecins généralistes ayant une activité libérale, et des jeunes (12-25 ans). C'est dans l'enquête 'Adultes' de 1995-96 [117] qu'a été introduite une mesure de la qualité de vie liée à la santé, en utilisant l'instrument générique DUKE Health profile (annexe 11). Il existe également un baromètre santé adultes nutrition, et pharmaciens en officine. Le tableau suivant reprend les différentes enquêtes qui ont été menées depuis 1992 [118] :

**Tableau 2: Chronologie de réalisation des différents Baromètres Santé depuis 1992**

Année du terrain	Baromètre santé	Effectif interrogé
1992	Adultes	2 099
	Médecins généralistes	252
1993	Adultes	1 950
	Médecins généralistes	494
1994	Médecins généralistes	1 013
1995	Adultes	1 993
1996	Adultes nutrition	1 984
1997	Jeunes (12-19 ans)	4 115
1998	Médecins généralistes	2 073
	Enquête pharmaciens en officine	1 001
1999	Jeunes et adultes (12-75 ans)	13 685
	12-25 ans Alsace	1 237
	12-25 ans Nord-Pas-de-Calais	1 038
	12-25 ans Pays de Loire	1 091
	12-25 ans Picardie	1 267
	12-25 ans Poitou-Charentes	1 032

(Source : Baromètre Santé 2000. Méthodes)

La dernière enquête baromètre adultes et jeunes, réalisée en 2004-05, inclut en plus du Duke Health Profile, le WHOQoL, questionnaire générique de l'OMS.

<sup>36</sup> <http://www.cdc.gov/brfss/pdf/userguide.pdf>

### **Dans le cadre d'évaluations économiques**

Les mesures de qualité de vie liée à la santé peuvent être intégrées dans les processus d'évaluation de l'efficacité<sup>37</sup> d'un traitement, d'une stratégie thérapeutique, d'un service de santé. Cela consiste à évaluer les coûts et les conséquences de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. Le développement d'instruments de qualité de vie liés à la santé économétriques tente de répondre à ce type de problématique [119,120].

---

<sup>37</sup> Résultat favorable d'une action appliquée à un groupe d'individu dans les conditions réelles, compte tenu de son acceptabilité, des possibilités de mise en œuvre et des interactions diverses qui peuvent se produire à la suite de multiples situations non contrôlées.

## Interprétation des données de qualité de vie liée à la santé

‘Interpréter, c’est donner du sens aux différences<sup>38</sup>’ [121].

La capacité d’interprétation est définie comme le degré auquel on peut assigner facilement une signification claire et explicite aux scores quantitatifs d’un instrument. Plusieurs types d’information peuvent aider à l’interprétation des scores [122]. Il peut s’agir :

- De données comparatives sur la distribution de scores obtenus à partir des diverses populations, incluant si possible un échantillon représentatif de la population générale.
- De résultats de nombreuses études qui utilisent l’instrument en question, permettant ainsi une familiarisation avec l’outil et donc en facilitant l’interprétation.
- Du niveau des scores de qualité de vie liée à la santé dans des conditions reconnues comme cliniquement importantes, dans le cas de traitements spécifiques ou d’interventions avec une efficacité reconnue.
- De la relation entre les scores (ou les changements de scores) et des conditions reconnues comme socialement importantes (la perte d’un emploi par exemple).
- De la relation entre les scores (ou les changements de scores) et la notion de différence minimale cliniquement significative du point de vue du patient, de la famille, du clinicien.
- De la valeur pronostique des scores pour des événements reconnus comme importants (par exemple la mort, le besoin d’aller en institution).

Deux types de stratégies découlent de cette liste pour interpréter les résultats de qualité de vie liée à la santé : une stratégie qui est basée sur la comparaison à des critères ‘externes’, et une stratégie qui est basée sur la comparaison avec les résultats d’études qui ont déjà été publiés. On peut également envisager d’interpréter les résultats en se basant sur le contenu de l’instrument utilisé. On imagine facilement que toutes ces stratégies sont plus ou moins combinées lors de l’interprétation des résultats dans une étude.

### Interprétation basée sur le contenu de l’instrument

Avant de chercher à comprendre les résultats obtenus, l’étape préalable est de bien connaître l’instrument qui a été utilisé : Quelle(s) est(sont) la(les) dimension(s) explorée(s) ? Quelles sont les questions qui constituent cette(ces) dimension(s) ? L’instrument possède-t-il de

---

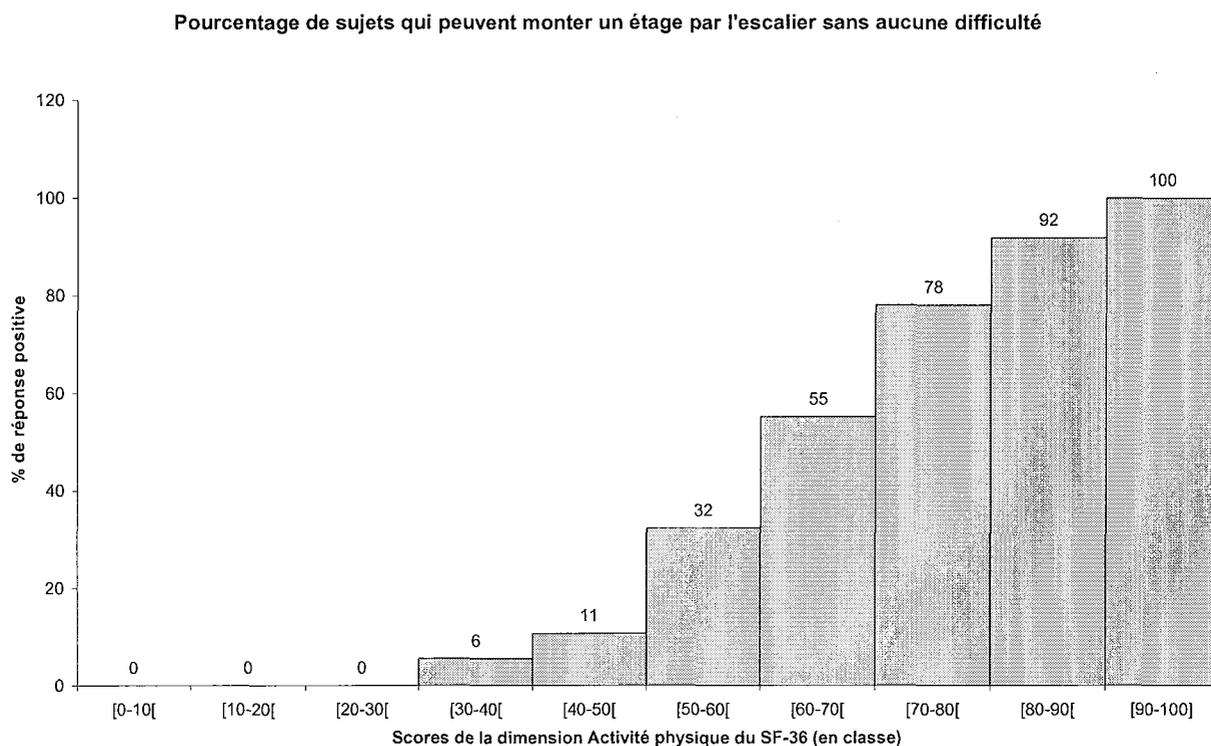
<sup>38</sup> ‘Interpretability’ involves making differences meaningful.

bonnes propriétés psychométriques ? Premier point : mesure-t-il ce qu'il est censé mesurer ? La validité de l'instrument est bien sûr un point fondamental dans l'interprétation des scores de qualité de vie liée à la santé. Autre point : un instrument pour lequel les scores pourraient varier même si l'état de santé ne changeait pas, ne devrait pas être utilisé comme instrument de mesure de la qualité de vie liée à la santé. La fiabilité de l'instrument doit être vérifiée avant tout. De la même manière, il faut pouvoir observer toute l'étendue de la mesure, c'est-à-dire de la plus mauvaise à la meilleure qualité de vie liée à la santé. Cette propriété déterminera le pourcentage de sujets concentrés vers le haut ou vers le bas de l'échelle. L'étendue de la mesure, et donc le nombre de questions et de modalités de réponse est fondamentale puisqu'elle conditionne la capacité discriminative de l'instrument mais aussi sa capacité à détecter les changements au cours du temps.

L'interprétation basée sur le contenu de l'instrument peut être plus ou moins complexe. Première difficulté : le concept mesuré : s'il s'agit d'une mesure du fonctionnement physique, l'interprétation est assez simple, assez intuitive ; par contre, pour une mesure de la santé mentale, l'interprétation devient plus délicate car le concept en lui-même paraît plus abstrait comparé à celui du fonctionnement physique par exemple. Deuxième difficulté : le nombre d'item pour chaque dimension d'un instrument : s'il s'agit d'une dimension à un seul item, alors l'interprétation est immédiate, mais limitée. Pour les dimensions à plusieurs items, l'interprétation se complexifie, et ce d'autant plus si les items sont pondérés. En regardant les questions et les modalités de réponse de l'instrument, interpréter les valeurs extrêmes des scores reste relativement simple, interpréter les valeurs intermédiaires devient vite compliqué.

Une méthode pour tenter de comprendre les résultats que l'on observe dans le cas de dimension à plusieurs items consiste à choisir un item (qui doit être facilement compréhensible et interprétable) parmi ceux qui constituent la dimension et de le dichotomiser afin d'obtenir un pourcentage de sujets qui répondent de façon positive à cet item en fonction de niveaux définis pour représenter le score de cette dimension. Par exemple, la dimension 'Activité physique' du MOS SF-36 est constituée de 10 items (cf. annexes 6 et 7). On choisit de dichotomiser l'item 'Monter un étage par l'escalier' : 1 si les sujets ont répondu 'Non, pas du tout limité' et 0 sinon. On représente ensuite de façon graphique le pourcentage de sujets qui ont répondu de façon positive à cet item en fonction du score de la dimension 'Activité physique', découpé en 10 classes par exemple. Le graphique suivant

reprend les données issues du questionnaire SF-36, envoyé aux participants de SU.VI.MAX en 2001.



**Figure 7: Interprétation basée sur le contenu ; exemple pour un item de la dimension Activité physique du MOS SF-36 (score divisé en 10 classes)**

Ce type de graphique permet de visualiser ce que peut représenter une variation de score : 32% des sujets qui ont un score compris entre 50 et 59 ne déclarent aucune difficulté pour monter un étage par l'escalier contre 55% des sujets qui ont un score compris entre 60 et 70, soit 23% de plus. Passer d'une classe à l'autre à ce niveau de l'échelle se traduit par une augmentation de 71,9% des sujets qui peuvent monter un étage par l'escalier sans aucune difficulté. En choisissant avec soin l'item au sein de la dimension ainsi que le nombre de classe pour représenter le score de qualité de vie liée à la santé considéré, on peut obtenir des informations précieuses sur la façon d'interpréter des variations de scores. Ce type de représentation permet également de visualiser que les écarts observés ne sont pas les mêmes en fonction du niveau du score. Passer de 80-89 à 90-100 entraîne 8% de sujets en plus capable de monter un étage sans aucune difficulté, par contre passer de 40-49 à 50-59 entraîne 21% de sujets en plus capable de monter un étage sans aucune difficulté.

Ce type d'approche permet d'interpréter de façon globale, on reste limité dans l'interprétation, notamment par rapport au choix du nombre de classes pour le score considéré : si l'étendue de chaque classe est trop grande (donc pas beaucoup de classes), il est difficile de conclure sur l'effet d'une variation de score, si au contraire il y a trop de classes, les variations de scores peuvent avoir du sens mais il est probable que l'on ne voit rien du tout (problème d'effectif et donc difficilement interprétable).

Une autre méthode pour interpréter des variations de score est l'utilisation des modèles de réponses à l'item, où l'on peut calculer des distances entre chaque classe et donc mesurer l'importance de cette variation en fonction du niveau des classes.

### **Interprétation basée sur la comparaison avec des critères externes**

Ce type d'interprétation est fondé sur l'existence de relations entre ces critères externes et le(s) score(s) de qualité de vie liée à la santé. Ces critères dits externes sont plus classiques, plus facilement interprétables.

Par exemple, on peut étudier les corrélations entre les scores de qualité de vie liée à la santé et une condition (un événement) reconnue comme cliniquement importante : la mort, la sévérité d'une maladie, un critère biologique (le taux de cholestérol par exemple)...; ou bien encore reconnue comme socialement importante : la perte d'un emploi, le divorce ou la séparation... Dans ce type d'interprétation, il faut également tenir compte du niveau du score de qualité de vie : une variation de score quand le score initial est au-delà de 80 ne signifie pas forcément la même chose qu'une variation de score quand celui-ci est inférieur à 20.

### **Interprétation basée sur la comparaison avec les résultats d'autres études**

Quand on dispose de résultats de qualité de vie liée à la santé observés chez des sujets malades, on peut comparer les scores obtenus à ceux observés chez des sujets atteints de la même maladie mais à des stades différents (par exemple on compare les sujets qui ont un cancer en stade précoce vs. des sujets qui ont un cancer en stade avancé), ou alors on peut comparer ses résultats avec ceux obtenus pour des sujets qui souffrent d'une autre maladie (mais dans ce cas, il faut utiliser des instruments de qualité de vie liée à la santé génériques). Ceci permet de situer ses résultats par rapport à d'autres conditions.

Une autre solution consiste à comparer ses résultats avec les scores observés dans une population de référence. On interprète ainsi en terme d'écart observé par rapport aux valeurs dites de référence en calculant :  $\frac{m_{obs} - m_{ref}}{\sigma_{ref}}$  (avec  $m_{obs}$  moyenne observée,  $m_{ref}$  moyenne de la population de référence,  $\sigma_{ref}$  écart-type de la moyenne de la population de référence).

De nombreuses données sur les valeurs observées dans des populations de référence se trouvent désormais dans la littérature (notamment pour le SF-36), et sont exprimées en fonction de l'âge, du sexe... On peut ainsi, en choisissant la catégorie qui se rapproche au mieux des caractéristiques de la population, interpréter les résultats obtenus.

### **Différence cliniquement significative vs statistiquement significative**

Toutes les approches citées précédemment pour interpréter les résultats de qualité de vie liée à la santé sont basées sur la comparaison. Et qui dit comparaison, dit écart, changement, variation. Comment donner du sens aux résultats observés ? On a trouvé un écart de 5 points (sur une échelle de 0 à 100) entre la qualité de vie liée à la santé de sujets qui ont un cancer et celle de sujets qui n'ont pas de cancer. Et alors ? Avec un instrument de mesure dont la précision est bonne et un échantillon suffisamment grand, la différence est statistiquement significative. Mais est-ce suffisant ? Dans ce sens, de nombreux auteurs ont cherché à définir la différence cliniquement significative. Deux approches s'opposent : celle qui fait appel à des critères externes qui ont du sens pour la personne ou le médecin, qui est dite '*anchor-based*', et celle qui utilise la distribution des observations, qui est dite '*distribution-based*' [123].

Jaeschke et collaborateurs, par exemple, ont défini la différence minimale cliniquement significative<sup>39</sup> [124]. Il s'agit de la plus petite différence de score de qualité de vie liée à la santé perçue comme bénéfique par le patient et qui, en l'absence d'effets secondaires importants ou de surcoût excessif, justifierait d'un changement de prise en charge médicale. Pour déterminer cette différence minimale, les auteurs ont proposé une méthode basée sur le jugement global du patient ('*anchor-based method*'). Il s'agit de demander au patient, en plus de répondre au questionnaire de qualité de vie liée à la santé, d'évaluer globalement, et ce pour chaque dimension de l'instrument utilisé, l'évolution de sa qualité de vie liée à la santé par rapport à la mesure initiale en répondant à une question supplémentaire (donc autant de questions en plus que de dimensions mesurées), cotée de -7 (incomparablement plus

---

<sup>39</sup> 'Minimal Clinically Important Difference'

mauvais) à +7 (incomparablement meilleur), avec 0 = pas de changement. C'est ce que l'on appelle une question de transition (et qui permet de dire s'il y a un changement de qualité de vie liée à la santé du point de vue de la personne qui remplit le questionnaire). La réponse à cette question permet de déterminer s'il y a eu changement ou pas : en valeur absolue, 0-1 correspond à aucun changement, 2-3 correspond à un changement minime, 4-5 à un changement modéré et 6-7 à un changement important [125]. En mettant en relation les changements de score et ce jugement du patient, on arrive à déterminer la différence minimale cliniquement significative. Cette méthode nécessite de réaliser au moins deux mesures de qualité de vie liée à la santé et d'observer des changements dans l'état de santé et elle doit être réalisée pour chaque questionnaire (et même dimension) de qualité de vie liée à la santé validé. Un exemple de questionnaire pour déterminer le jugement global du patient est le Subjective Significance Questionnaire (SSQ), composé de 5 questions avec 7 modalités de réponses, qui explore 5 dimensions : le fonctionnement physique, le fonctionnement émotionnel, la vie sociale, les symptômes physiques et la qualité de vie globale [126,127].

Une variante de la méthode de Jaeschke et collaborateurs consiste à demander à un patient qui souffre d'une maladie donnée de se comparer par rapport à d'autres patients qui souffrent de la même maladie [128,129]. Au lieu de faire des comparaisons dans le temps, les comparaisons sont faites entre les personnes. La différence minimale importante correspond à la différence de la moyenne observée pour les sujets qui pensent que leur qualité de vie liée à la santé est à peu près pareille et celle des sujets qui pensent que leur qualité de vie liée à la santé est un petit peu mieux. Concrètement, si la moyenne pour une dimension est de 5 chez les sujets qui pensent que leur qualité de vie liée à la santé à peu près pareil et si la moyenne observée chez les sujets qui pensent que leur qualité de vie liée à la santé un petit peu mieux est de 15 ; alors la différence minimale importante est de 10 (15-5) [129]. Ces auteurs montrent également que cette différence minimale importante n'est pas la même selon que l'état de santé se dégrade ou s'améliore, et que cette différence est très utile pour comparer des groupes, mais qu'elle n'est pas forcément utilisable au niveau individuel.

D'autres approches sont basées sur l'analyse de la distribution statistique (*'distribution-based method'*). Les méthodes de calculs sont basées sur des rapports entre moyenne et écart-type des variations observées dans un ou plusieurs groupes. Plusieurs types d'indicateurs sont généralement utilisés : l'indicateur de mesure d'*effect size* (moyenne du changement divisée par l'écart-type de la moyenne initiale), le Standardised Response Mean (moyenne du

changement divisée par l'écart-type de ce changement), mais aussi en calculant le 'Standard Error Measurement (SEM)', statistique de sensibilité<sup>40</sup>, qui fait intervenir au dénominateur le coefficient de corrélation intraclasse pour le score considéré. Le SEM permet de déterminer dans quelle mesure le changement est reproductible [130]. Il est généralement entendu qu'une valeur d'*effect size* entre 0,2-0,5 écart-type est faible, entre 0,5-0,8 écart-type est modérée, et supérieure à 0,8 écart-type est importante [33,131].

Tous ces indicateurs sont utilisés pour mesurer la sensibilité aux changements des instruments, ils ne tiennent pas compte de l'avis de la personne. Ce type d'interprétation est très dépendant de la variance observée au sein de l'échantillon (si l'échantillon est homogène, alors les différences seront plus souvent considérées comme importantes par rapport à un échantillon qui serait moins homogène), et dépend également des propriétés de fiabilité de l'instrument utilisé. Selon Guyatt, l'utilisation de ces indicateurs comme estimateurs de la différence minimale importante la sous-estime forcément [132]. Wyrwitch et collaborateurs ont cependant trouvé une forte concordance entre les changements définis en utilisant la différence minimale cliniquement importante (valeurs standard trouvées dans la littérature pour le 'Chronic Heart Failure Questionnaire') et les changements définis en utilisant le critère d'une unité de SEM pour ce même questionnaire [130].

Selon Ware et collaborateurs, créateurs du MOS SF-36, une différence de 5 points sur une échelle de 0 à 100 est cliniquement et socialement significative, une différence de 10 points correspond à un changement moyen (c'est-à-dire 0,5 écart-type pour la plupart des dimensions et autour de 0,3 écart-type pour les dimensions 'limitations dues à l'état émotionnel' et 'limitations dues à l'état physique) [48]. Samsa et collaborateurs estiment, dans leur revue de la littérature, que la différence minimale importante pour le MOS SF-36 se situe typiquement entre 3 et 5 points [133] soit, en valeur d'*effect size*, entre 0,09 et 0,28 écart-type [134].

---

<sup>40</sup> Responsiveness statistic

**Chapitre IV : Cadre méthodologique : la cohorte  
SU.VI.MAX**

Ce chapitre est destiné à rappeler les objectifs et méthodes de l'étude SU.VI.MAX « SUPplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants » [135-137], qui a servi de base pour tous mes travaux de recherche. L'étude SU.VI.MAX est une étude épidémiologique longitudinale avec un essai d'intervention (essai contrôlé randomisé).

## **Objectifs**

### **Principal**

Tester l'efficacité à long terme d'un apport quotidien de vitamines et minéraux antioxydants à dose nutritionnelle sur des sujets présumés sains, sur la réduction de l'incidence des cardiopathies ischémiques et des cancers, ainsi que sur la réduction de la mortalité.

### **Secondaire**

Déterminer l'impact de la supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants à long terme sur la qualité de vie liée à la santé.

## **Méthodologie générale**

### **Déroulement de l'étude**

#### **Inclusion**

La cohorte était constituée de 13017 sujets de la population générale française : 7886 femmes âgées de 35 à 60 ans et 5141 hommes de 45 à 60 ans. Ces sujets ont été sélectionnés à partir d'un panel de 79 976 volontaires recrutés par une campagne médiatique nationale menée de mars à juillet 1994. Les sujets sélectionnés ont été randomisés en 2 groupes égaux: l'un a reçu l'association de vitamines et minéraux antioxydants à dose nutritionnelle (n=6481), l'autre recevant un placebo (n=6536). L'attribution du type de capsules (vitamines et minéraux antioxydants ou placebo) a été faite, en double insu, par tirage au sort individuel, stratifié sur le sexe, la classe d'âge, le tabagisme et le lieu de résidence. L'inclusion des sujets de la cohorte a eu lieu entre octobre 1994 et juin 1995. Les sujets ont été suivis pendant une durée moyenne de 7,5 ans.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique pour les études avec des êtres humains, le CCPPRB<sup>41</sup> ainsi que la CNIL<sup>42</sup>.

---

<sup>41</sup> Comité Consultatif de Protection Pour la Recherche Biomédicale

<sup>42</sup> Commission Nationale Informatique et Liberté

## Suivi

Des données biologiques, cliniques et alimentaires ont été collectées régulièrement. Le suivi a été assuré par :

↻ *Une surveillance télématique mensuelle*: celle-ci servait à signaler n'importe quel événement de santé, n'importe quelle consultation ou hospitalisation survenus durant le mois et conduisant à une enquête approfondie auprès du patient et/ou de sa famille et du médecin responsable de sa prise en charge.

↻ *Une mesure des apports alimentaires* tous les 2 mois via le Minitel.

↻ *Un bilan de santé annuel* permettant un check-up complet et gratuit des sujets. Cette visite alternait un an sur deux un bilan biologique et un bilan clinique. Les données de cette visite ont permis d'avoir un bilan complet de l'état de santé initial des sujets à la date d'inclusion. Ces bilans de santé ont été réalisés dans les différentes villes étapes (annexe 2), et se faisaient soit dans des centres fixes, comme à Nancy par exemple, où les volontaires étaient convoqués au Centre de Médecine Préventive, soit dans des unités mobiles qui faisaient escale selon un calendrier prédéfini dans les différentes villes étapes.

↻ *Des questionnaires* qui ont été envoyés en 1996, 1998 et 2001 pour une mesure régulière *de la qualité de vie liée à la santé*.

↻ *Des questionnaires* qui ont été envoyés en 1998 et 2001 pour une mesure *de l'activité physique de loisir et professionnelle*.

## Mesure des caractéristiques générales et de la morbidité

### Au moment de l'inclusion :

Un questionnaire a été rempli par tous les sujets. Celui-ci renseigne sur les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'étude, catégories socioprofessionnelles, situation de famille, lieu de résidence...), les comorbidités (cancer, maladie cardiovasculaire, diabète, asthme, obésité...), les consommations de soins, les comportements de santé (tabagisme, consommation d'alcool...), les habitudes alimentaires.

### Au cours du suivi :

Grâce aux bilans annuels (alternativement bilans biologiques et bilans cliniques), les résultats de n'importe quelle anomalie détectée étaient envoyés au sujet concerné pour qu'il puisse en

faire part à son médecin. Ensuite, le contact était maintenu avec le participant et le médecin afin de connaître la surveillance médicale et vérifier les conclusions des visites de suivi.

En outre, le Minitel permettait aux participants de fournir et de recevoir des informations par l'intermédiaire du serveur informatique principal de SU.VI.MAX. Ils pouvaient remplir les questionnaires automatisés et transmettre les données concernant n'importe quel événement de santé, n'importe quelle consultation ou hospitalisation, arrivés durant le mois. Dans ce cas, il y avait une enquête approfondie auprès des patients ou de la famille (en cas de décès) et du médecin qui suivait le patient. Si la connexion Minitel était interrompue pendant une longue période, ou si un participant n'apparaissait pas à une visite de suivi, une procédure de recherche était lancée pour déterminer pourquoi et surveiller les participations futures de ce sujet. Quand un événement de santé se produisait, tous les documents médicaux appropriés, y compris les résultats des tests de diagnostic et des procédures (image, endoscopie, cytologie, biopsie, chirurgie, etc...) étaient rassemblés à partir du sujet lui-même ou de l'hôpital, du laboratoire, ou de l'établissement approprié, et contrôlés au centre de coordination de SU.VI.MAX :

#### **Les décès**

Si la famille ou les investigateurs de SU.VI.MAX rapportai(en)t la mort d'un patient, le certificat de décès officiel était obtenu et la cause de la mort était déterminée.

#### **Les cancers**

Les informations relatives aux diagnostics des cancers - c.-à-d. l'histologie du cancer et la date du diagnostic (comme confirmé sur le rapport de pathologie) - étaient vérifiées par le personnel de recherche qualifié pour conduire des revues médicales. La validation des cas litigieux a été réalisée par des experts du Centre Alexis Vautrin de Nancy. Tous les cancers ont été classés selon le chapitre II de la classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision (annexe 3).

#### **Les événements cardiovasculaires**

Les événements cardiovasculaires étaient validés selon le même processus que les cancers par un comité d'experts (4 cardiologues), selon une grille de classification définie au début de l'étude SU.VI.MAX (annexe 4).

**Tableau 3: Principales caractéristiques des 13 017 sujets inclus dans SU.VI.MAX**

	N	%	moy- enne	écart type
<b>Sexe</b>				
Hommes	5141	39,5		
Femmes	7876	60,5		
<b>Age atteint au cours de l'année</b>	13017		49,0 ± 6,3	
<b>Classes d'âge correspondantes</b>				
35-39 ans	1163	8,9		
40-44 ans	1761	13,5		
45-49 ans	4203	32,3		
50-54 ans	2997	23,0		
55-60 ans	2891	22,2		
<b>Catégorie socio-professionnelle</b>				
Agriculteurs	147	1,1		
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	606	4,7		
Cadres et professions intellectuelles supérieures	3040	23,8		
Professions intermédiaires	3975	31,1		
Employés	1786	14,0		
Ouvriers	341	2,7		
Retraités	1008	7,9		
Autres personnes sans activité professionnelle	1071	8,4		
Chômeurs ayant déjà travaillé	823	6,4		
<b>Situation familiale</b>				
Célibataire	793	6,3		
Marié(e)	8626	68,7		
Veuf(ve)	234	1,9		
Séparé(e) ou divorcé(e)	1192	9,5		
Veuf(ve), remarié(e)	101	0,8		
Divorcé(e), remarié(e)	681	5,4		
En concubinage ou union libre	930	7,4		
<b>Niveau d'étude</b>				
Pas de diplôme	731	5,6		
Moins que le baccalauréat	4176	32,1		
Plus que le baccalauréat	8110	62,3		
<b>Consommation d'alcool estimée (g/j)</b>	11857		15,3 ± 17,4	
<b>Statut tabagique</b>				
Non fumeur	5769	46,4		
Ancien fumeur	4652	37,4		
Fumeur actuel	2007	16,1		
<b>Indice de Masse Corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	12410		23,8 ± 3,6	
<b>Groupe de randomisation</b>				
Placebo	6536	50,2		
Supplémentation	6481	49,8		
<b>Durée de participation (mois)</b>	13017		83,4 ± 23,1	

## Mesure de l'activité physique

### L'instrument

L'activité physique a été mesurée grâce à un questionnaire d'origine américaine, le '*Modifiable Activity Questionnaire*' (MAQ) [138], dont la version française a été validée [139]. Le questionnaire est présenté en annexe 5.

Il s'agit d'un auto-questionnaire complet d'activité physique. Il mesure l'activité physique de loisir, l'activité sportive et l'activité physique au travail chez les adultes, au cours de l'année précédente. Les sujets consultent une liste non exhaustive d'activités habituelles et sont invités à fournir des informations sur le nombre de mois ( $nb_{\text{mois}}$ ), le nombre de fois par mois ( $nb_{\text{fois/mois}}$ ) et sur la durée moyenne du temps passé ( $nb_{\text{min/fois}}$ ) dans chaque activité à laquelle ils ont participé au cours de l'année précédente. Il est également permis d'ajouter des activités non énumérées auxquelles ils s'adonnent. Ainsi, il est possible de déterminer le temps total de pratique d'activités physiques de loisirs, exprimé en heures par semaine. L'indicateur d'activité physique de loisir ( $AP_L$ ) se calcule comme suit:

$$AP_L = \frac{nb_{\text{mois}} * nb_{\text{fois / mois}} * \frac{nb_{\text{min/ fois}}}{60}}{52}$$

Les différents indicateurs obtenus pour chaque activité sont additionnés pour fournir le nombre d'heures moyen par semaine d'activité physique au cours des activités de loisir. Un indicateur de dépense énergétique peut également être calculé en multipliant le nombre d'heures par semaine pour chaque activité par le coût énergétique (METs) de l'activité considérée, par référence à la dépense énergétique de l'organisme au repos, à laquelle est attribuée la valeur de 1 MET. Des listes de la valeur moyenne du coût énergétique en METs de la plupart des activités sont disponibles dans la littérature [140]. Les valeurs obtenues à partir du questionnaire sont alors additionnées pour fournir un indicateur énergétique lié aux activités physiques de loisir, exprimé en METs-h par semaine.

## Mode de recueil

Le questionnaire d'activité physique a été envoyé à deux reprises (en 1998 et 2001) par pli postal. Les sujets le remplissaient à domicile et l'apportaient lors de la visite du bilan de santé annuel ou le renvoyait par courrier à la coordination nationale.

## Mesure de la qualité de vie liée à la santé

### Les instruments

Les questionnaires utilisés dans SU.VI.MAX sont des instruments génériques de qualité de vie liée à la santé qui ont été choisis en fonction de leurs propriétés psychométriques et notamment leur capacité à détecter des changements [141,142].

### *Short Form Health Survey Questionnaire 36-item (SF-36)*

Cet auto-questionnaire constitué de 36 items [143-145] est issu d'une étude d'observation, la 'Medical Outcome Survey' (MOS) qui a eu lieu entre 1986 et 1990. La MOS comprenait une enquête transversale (20000 personnes) et une enquête longitudinale. 2546 sujets, souffrant d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'infarctus du myocarde durant l'année qui a précédé le début de l'enquête, ont rempli des questionnaires (149 questions au total) afin d'évaluer leur état de santé. De nombreux questionnaires sont issus de cette étude : SF-36, SF-20, SF-12, SF-8

Ce questionnaire permet d'établir des profils, faisant appel à des échelles de type Lykert. Il explore 8 dimensions différentes [33,48]:

- ↻ *Activité physique* (Physical functioning) : mesure les limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets, ainsi que les efforts importants et intenses.
- ↻ *Limitations dues à l'état physique* (Role-physical) : mesure la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes : mesure les limitations de certaines activités ou la difficulté à les réaliser.
- ↻ *Douleurs physiques* (Bodily pain) : mesure l'intensité des douleurs et la gêne occasionnée.
- ↻ *Santé psychique* (Mental health) : mesure de la santé psychique : anxiété, dépression, bien-être.

- *Limitations dues à l'état psychique* (Role-emotional) : mesure la gêne, due à l'état psychique, dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail bâclé.
- *Vie et relation avec les autres* (Social functioning) : mesure les limitations des activités sociales, dues aux problèmes physiques et psychiques.
- *Vitalité* (Vitality) : Mesure de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
- *Santé perçue* (General health) : mesure de la santé en général, résistance à la maladie.

Il existe une 9<sup>ème</sup> dimension qui correspond en fait à une seule question : *évolution de la santé perçue* (Reported health transition).

Il est également possible de calculer, selon les références américaines, par combinaison des différentes dimensions, un score résumé physique (Physical Component Summary) et un score résumé mental (Mental Component Summary) [33,146].

La version utilisée dans cette étude a été adaptée et validée en français [27] dans le cadre du projet '*International Quality of Life Assessment*' (IQOLA), programme concerté de traduction et d'adaptation culturelle entrepris simultanément dans plus de 15 pays dont la France, puis étendu à plus de 40 pays [26,147].

Les scores calculés pour chacune des dimensions correspondent à la moyenne des items renseignés multipliée par le nombre total d'items dans la dimension considérée. Un score est calculé si tous les items qui constituent une dimension sont présents ou si moins de la moitié de ces mêmes items sont absents. Les scores sont ensuite normalisés de 0 à 100 pour que 0 corresponde à la pire qualité de vie liée à la santé et 100 à la meilleure qualité de vie liée à la santé.

Le questionnaire est présenté en annexe 6, la construction des différentes dimensions, le codage et le recodage éventuel des items ainsi que l'algorithme de calcul des scores sont en annexe 7. Le programme SAS pour le calcul des scores est présenté en annexe 8.

**Tableau 4: Descriptif du MOS SF-36 pour les 3 temps de mesure effectués**

	effectif	moyenne	écart type	médiane	Q1	Q3	% 0	% 100	cronbach
<b>1<sup>ère</sup> mesure</b>									
Activité physique	10536	90,2	13,5	95,0	85,0	100,0	0,21	34,34	0,84
Limitations dues à l'état physique	10516	83,8	28,1	100,0	75,0	100,0	4,84	67,48	0,78
Douleurs physiques	10559	72,4	21,2	74,0	61,0	84,0	0,20	21,38	0,86
Santé psychique	10513	66,5	17,7	68,0	56,0	80,0	0,10	1,07	0,77
Limitations dues à l'état psychique	10488	80,8	31,7	100,0	66,7	100,0	7,59	68,05	0,75
Fonctionnement social	10561	78,5	21,5	87,5	62,5	100,0	0,22	32,04	0,83
Vie et relations avec les autres	10518	59,3	17,5	60,0	50,0	70,0	0,16	0,69	0,81
Santé perçue	10261	72,2	16,6	72,0	62,0	82,0	0,04	3,02	0,77
Score résumé physique	10063	52,0	7,0	53,3	48,8	56,6	-	-	-
Score résumé mental	10063	46,4	10,3	49,3	40,6	54,1	-	-	-
<b>2<sup>ème</sup> mesure</b>									
Activité physique	6832	90,8	13,5	95,0	90,0	100,0	0,12	37,75	0,85
Limitations dues à l'état physique	6830	84,5	28,1	100,0	75,0	100,0	5,23	69,28	0,80
Douleurs physiques	6829	72,5	21,5	74,0	61,0	84,0	0,23	21,94	0,87
Santé psychique	6814	68,5	17,5	72,0	56,0	80,0	0,01	1,35	0,79
Limitations dues à l'état psychique	6793	81,8	31,1	100,0	66,7	100,0	7,40	69,28	0,75
Fonctionnement social	6836	81,0	20,3	87,5	62,5	100,0	0,16	37,76	0,83
Vie et relations avec les autres	6815	62,0	17,4	65,0	50,0	75,0	0,07	1,06	0,82
Santé perçue	6722	73,2	16,8	77,0	62,0	87,0	0,01	4,18	0,79
Score résumé physique	6641	52,0	7,0	53,4	48,9	56,7	-	-	-
Score résumé mental	6641	47,5	10,0	50,3	42,2	55,0	-	-	-
<b>3<sup>ème</sup> mesure</b>									
Activité physique	8767	89,9	14,0	95,0	85,0	100,0	0,09	34,28	0,86
Limitations dues à l'état physique	8763	84,0	28,3	100,0	75,0	100,0	5,20	68,38	0,79
Douleurs physiques	8785	71,0	21,0	72,0	61,0	84,0	0,19	18,43	0,86
Santé psychique	8743	68,9	17,3	72,0	60,0	80,0	0,02	1,40	0,79
Limitations dues à l'état psychique	8773	82,6	30,6	100,0	66,7	100,0	6,95	70,63	0,75
Fonctionnement social	8788	81,0	20,4	87,5	62,5	100,0	0,18	37,37	0,83
Vie et relations avec les autres	8745	61,4	17,7	65,0	50,0	75,0	0,10	0,96	0,83
Santé perçue	8710	71,5	17,1	72,0	62,0	82,0	0,05	3,42	0,80
Score résumé physique	8638	51,3	7,2	52,7	48,2	56,1	-	-	-
Score résumé mental	8638	47,9	9,9	50,4	42,7	55,2	-	-	-

Q1= 1<sup>er</sup> quartile ; Q3= 3<sup>ème</sup> quartile ; %0= pourcentage de scores à 0 (effet plancher) ; %100= pourcentage de score à 100 (effet plafond) ; cronbach = coefficient alpha de Cronbach

Pour des raisons logistiques, certaines des villes étapes n'ont pas participé à l'étude de la qualité de vie liée à la santé en 1998, d'où un effectif réduit par rapport aux 2 autres mesures. Les valeurs observées pour les effets plancher et plafond sont cohérentes avec celles observées dans le cadre du projet IQOLA [147]

### ***General Health Questionnaire 12-item (GHQ-12)***

Il s'agit également d'un auto-questionnaire constitué de 12 items [148]. Il explore une dimension psychique globale. Ce questionnaire est une version courte du General Health Questionnaire qui comporte au départ 93 items. De même que le SF-36, plusieurs versions sont issues de ce questionnaire : GHQ-60, GHQ-30 et GHQ-12.

La version française du GHQ-12 est largement utilisée pour examiner les troubles mentaux communs [149-151].

Le questionnaire est présenté en annexe 9, la construction de la dimension psychique et le programme SAS sont en annexe 10. Le score correspondant est calculé selon le même algorithme que celui utilisé pour le calcul des scores du SF-36.

**Tableau 5: Descriptif du GHQ-12 pour les 3 temps de mesure effectués**

	<u>effectif</u>	<u>moyenne</u>	<u>écart type</u>	<u>médiane</u>	<u>Q1</u>	<u>Q3</u>	<u>% 0</u>	<u>% 100</u>	<u>cronbach</u>
<b>1<sup>ère</sup> mesure</b>	10591	68,4	13,7	72,2	63,9	83,3	0,04	0,07	0,87
<b>2<sup>ème</sup> mesure</b>	6822	70,1	13,3	72,2	66,7	80,6	0,03	0,06	0,88
<b>3<sup>ème</sup> mesure</b>	8753	70,3	13,2	72,2	66,7	80,6	0,05	0,02	0,88

Q1= 1<sup>er</sup> quartile ; Q3= 3<sup>ème</sup> quartile ; %0= pourcentage de scores à 0 (effet plancher) ; %100= pourcentage de score à 100 (effet plafond) ; cronbach = coefficient alpha de Cronbach

Il est difficile de comparer nos valeurs à celles obtenues dans la littérature car la méthode que nous avons appliquée pour le calcul du score n'est pas celle, parmi les 2 méthodes proposées par les concepteurs, qui est généralement utilisée dans les autres études de la littérature.

### ***DUKE Health profile (DUKE)***

Cet auto-questionnaire constitué de 17 items a été développé par le centre médical de l'université de Duke<sup>43</sup> et l'Ecole de Santé Publique de l'université de Caroline du Nord<sup>44</sup>, à partir du questionnaire générique de 63 items, le Duke University-University of North Carolina (Duke-UNC) Health Profile (DUHP) [152,153]. Depuis plus de 20 ans, de nombreuses recherches y sont menées pour mesurer les relations entre la santé et ses déterminants.

Le questionnaire explore 5 dimensions principales (physique, mentale, sociale, santé perçue, incapacité), 4 dimensions recombinaisons<sup>45</sup> (anxiété, dépression, estime de soi, douleurs) et 1 dimension qui correspond à la somme des dimensions physique, mentale et sociale, la santé générale. La version utilisée dans SU.VI.MAX a été adaptée et validée en français [28]. Les données issues de ce questionnaire n'ont pas été exploitées dans le cadre de ma thèse.

<sup>43</sup> Duke University Medical Center

<sup>44</sup> University of North Carolina School of Public Health

<sup>45</sup> parce qu'elles utilisent les mêmes items que les dimensions principales

Le questionnaire est présenté en annexe 11, la description des différentes dimensions, du codage et du recodage éventuel sont en annexe 12. Les scores correspondants sont calculés selon le même algorithme que celui utilisé pour le calcul des scores du SF-36. Le programme SAS correspondant est en annexe 13.

**Tableau 6: Descriptif du Duke Health Profile pour les 3 temps de mesures effectués**

	effectif	moyenne	ecart type	médiane	Q1	Q3	% 0	% 100	cronbach
<b>1<sup>ère</sup> mesure</b>									
Dimension physique	9743	75,3	19,4	80,0	60,0	90,0	0,23	15,11	0,65
Dimension mentale	9733	71,8	21,3	80,0	60,0	90,0	0,48	12,24	0,68
Dimension sociale	9734	65,6	19,0	70,0	50,0	80,0	0,06	5,14	0,48
Santé générale*	9740	70,9	15,4	73,3	60,0	83,3	0,00	0,84	-
Santé perçue <sup>†</sup>	9679	75,3	29,3	100,0	50,0	100,0	4,64	55,17	-
Estime de soi	9722	71,3	19,8	70,0	60,0	90,0	0,10	11,00	0,57
Anxiété	9745	70,6	19,2	75,0	58,3	83,3	0,04	7,84	0,61
Dépression	9736	75,2	20,9	80,0	60,0	90,0	0,30	18,24	0,66
Douleurs <sup>†</sup>	9706	65,4	31,2	50,0	50,0	100,0	8,84	39,72	-
Incapacité <sup>†</sup>	9726	97,9	12,9	100,0	100,0	100,0	1,32	97,15	-
<b>2<sup>ème</sup> mesure</b>									
Dimension physique	6829	74,7	19,1	80,0	60,0	90,0	0,15	13,50	0,65
Dimension mentale	6805	73,3	21,3	80,0	60,0	90,0	0,46	14,31	0,71
Dimension sociale	6803	67,0	19,2	70,0	50,0	80,0	0,06	6,42	0,51
Santé générale*	6820	71,7	15,5	73,3	63,3	83,3	0,01	1,01	-
Santé perçue <sup>†</sup>	6748	72,6	30,0	100,0	50,0	100,0	5,66	50,82	-
Estime de soi	6785	72,6	20,0	70,0	60,0	90,0	0,18	13,85	0,61
Anxiété	6828	70,9	19,2	75,0	58,3	83,3	0,10	8,14	0,64
Dépression	6821	75,7	20,6	80,0	60,0	90,0	0,29	18,50	0,67
Douleurs <sup>†</sup>	6800	62,4	30,9	50,0	50,0	100,0	9,76	34,56	-
Incapacité <sup>†</sup>	6817	97,3	14,1	100,0	100,0	100,0	1,45	96,10	-
<b>3<sup>ème</sup> mesure</b>									
Dimension physique	8704	73,1	19,5	80,0	60,0	90,0	0,28	11,06	0,65
Dimension mentale	8626	73,4	21,0	80,0	60,0	90,0	0,46	14,31	0,70
Dimension sociale	8608	67,3	19,2	70,0	50,0	80,0	0,14	7,16	0,52
Santé générale*	8660	71,3	15,5	73,3	63,3	83,3	0,01	0,94	-
Santé perçue <sup>†</sup>	8511	70,8	30,3	50,0	50,0	100,0	6,20	47,80	-
Estime de soi	8561	72,6	19,6	70,0	60,0	90,0	0,12	13,16	0,59
Anxiété	8694	70,9	19,3	75,0	58,3	83,3	0,12	8,24	0,63
Dépression	8680	75,2	20,9	80,0	60,0	90,0	0,32	18,20	0,67
Douleurs <sup>†</sup>	8658	60,1	31,5	50,0	50,0	100,0	11,75	32,04	-
Incapacité <sup>†</sup>	8698	97,3	14,0	100,0	100,0	100,0	1,38	96,01	-

Q1= 1<sup>er</sup> quartile ; Q3= 3<sup>ème</sup> quartile ; %0= pourcentage de scores à 0 (effet plancher) ; %100= pourcentage de score à 100 (effet plafond) ; cronbach = coefficient a de Cronbach

\* moyenne des dimensions physique, mentale et sociale

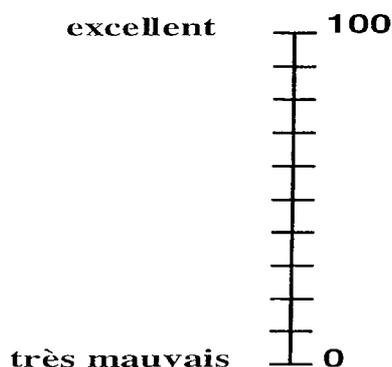
† 1 seul item constitue la dimension

Les valeurs observées pour les effets plancher et plafond sont cohérentes avec celles observées dans le cadre d'une étude réalisée auprès des assurés d'une compagnie d'assurance santé [152].

### *Echelle visuelle analogique, question de transition*

En plus des trois instruments cités précédemment, lors de chaque mesure de la qualité de vie liée à la santé, figurait une échelle visuelle analogique :

*« Comment considérez-vous votre état de santé aujourd'hui ? (Situez-vous sur cette échelle avec une croix)*



Ainsi qu'une question de transition :

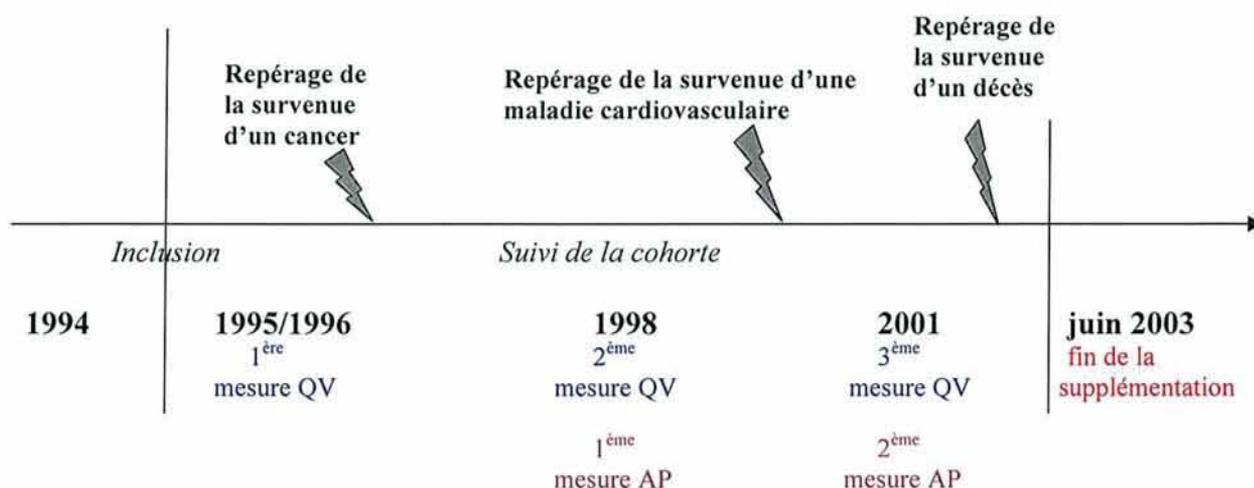
*« Comparé au début de l'étude SUVIMAX, comment qualifiez-vous votre état de santé actuel?  
(Entourez la réponse qui vous convient le mieux parmi les 7 proposées) »*

- |                                    |                    |  |
|------------------------------------|--------------------|--|
|                                    | <i>1 Identique</i> |  |
| <i>2 Un peu meilleur</i>           |                    | <i>5 Un peu plus mauvais</i>           |
| <i>3 Nettement meilleur</i>        |                    | <i>6 Nettement mauvais</i>             |
| <i>4 Incomparablement meilleur</i> |                    | <i>7 Incomparablement plus mauvais</i> |

### **Mode de recueil**

Les questionnaires de qualité de vie liée à la santé ont été envoyés à trois reprises (en 1996, 1998 et 2001) par pli postal. Les sujets les remplissaient à domicile et les apportaient lors de la visite du bilan de santé annuel.

## Schéma récapitulatif des investigations menées



(QV qualité de vie, AP activité physique)

Figure 8: Schéma récapitulatif des investigations menées dans SU.VI.MAX

Tous les sujets ont arrêté de prendre la supplémentation en vitamines et minéraux en juin 2003, fin officielle de SU.VI.MAX. Dès septembre 2003, SU.VI.MAX 2 a été mis en place et consiste en un suivi allégé : un questionnaire annuel sur l'état de santé des volontaires, une prise de sang tous les 2 à 3 ans. Ces sujets sont également d'accord pour participer à des études ponctuelles.

## **Chapitre V : Présentation des différents travaux**

L'objectif général de mon travail de thèse a été d'étudier les facteurs qui influencent la qualité de vie liée à la santé ainsi que son évolution, afin d'améliorer les connaissances sur ce thème en utilisant des données issues de la population générale.

Dans ce sens, cinq recherches ont été réalisées. Initialement centrée sur l'étude de l'influence d'événements de santé sur la qualité de vie liée à la santé, l'influence de facteurs tels que la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants et l'activité physique s'est révélée intéressante à étudier, parce que, d'une part ce type de facteur est modifiable, et d'autre part parce que beaucoup de choses sont dites sur ces sujets, alors qu'il n'existe pas beaucoup d'étude le confirmant scientifiquement. L'étude de l'influence du genre et du statut matrimonial est, au départ, plutôt anecdotique mais confirme tout de même la place de ces 2 facteurs comme déterminants de la qualité de vie liée à la santé.

L'étude SU.VI.MAX, constituée de plus de 13000 sujets, nous a permis de disposer d'un atout majeur : avoir pour chaque travail de recherche réalisé un groupe de contrôle (c'est-à-dire un groupe témoin, une référence) issu de la population générale française. Autre avantage : les questionnaires de qualité de vie sélectionnés pour cette étude sont des instruments génériques validés, bien connus (hormis le GHQ-12 peut-être), utilisés assez souvent et pour lesquels on dispose donc de résultats pour aider à l'interprétation.

Les difficultés majeures rencontrées sont liées au fait que la qualité de vie dans SU.VI.MAX n'était pas un critère de jugement principal. De ce fait, l'estimation du nombre de sujets nécessaires n'est pas calculée par rapport à la qualité de vie. Si cela n'a pas vraiment d'importance dans les études qui ont porté sur l'effet de la supplémentation, de l'activité physique et même du genre et de la situation matrimoniale (le nombre de sujets dans les différents groupes de comparaison était suffisant), cela le devient beaucoup plus dans les études portant sur l'effet du cancer ou des maladies coronariennes. Cependant, pour ces deux études, compte tenu des effectifs, pour la plupart des dimensions, la puissance statistique était de 80% au moins.

Autre difficulté : le moment de passation des questionnaires est fixé a priori pour tous les sujets, posant de nouveau problème pour les études sur le cancer et les maladies coronariennes : les délais entre la survenue de la maladie et les mesures de qualité de vie sont

variables, et parfois même très longs, posant ainsi le problème de savoir quel impact on mesure réellement.

Réaliser ces différents travaux de recherche a été pour moi très enrichissant du point de vue humain. En effet chaque nouveau travail portant sur un nouveau type de déterminant m'a conduit à rencontrer et à travailler avec de nouvelles personnes : les médecins de l'étude SU.VI.MAX lors de la réalisation des travaux portant sur les événements de santé, les oncologues pour la validation des cas de cancers litigieux, les cardiologues lors des comités de validation des événements cardiovasculaires, des spécialistes de l'activité physique, des nutritionnistes, mais aussi les chercheurs de l'Ecole de santé Publique et du service d'épidémiologie et évaluation cliniques à Nancy, ceux de l'équipe de Serge Hercberg à Paris, les informaticiens, les statisticiens... C'est en fait ce à quoi correspond le métier de chercheur en épidémiologie : le côté multidimensionnel, somme toute, comme la qualité de vie liée à la santé !

## ***Stratégies et choix réalisés***

### **Choix des questionnaires pour les différents travaux**

Lors de l'élaboration de l'étude SU.VI.MAX, trois questionnaires de qualité de vie liée à la santé ont été sélectionnés pour leur propriétés psychométriques [141], permettant d'étudier l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la qualité de vie liée à la santé. Les données issues de ces trois questionnaires ont donc été exploitées ensemble uniquement pour répondre à l'objectif secondaire de SU.VI.MAX, dont les résultats figurent dans l'article « *Qualité de vie liée à la santé et supplémentation à long terme en antioxydants : Pas plus qu'un effet placebo ?* ».

Pour les autres travaux de recherche, l'exploitation des données a été limitée à celles issues du MOS SF-36 (ce qui représente quand même 8 -ou 10 si on considère les 2 scores résumés-critères de jugements) et, dans l'étude sur l'impact du cancer, du GHQ-12 (un seul critère de jugement). L'analyse et l'interprétation des données pour un (ou deux) questionnaire(s) est déjà largement suffisante en soi. Le choix s'est plutôt porté sur le SF-36 que sur le DUKE parce qu'il existe plus de données sur le MOS SF-36, permettant ainsi de disposer des expériences acquises notamment pour l'interprétation des données. Le GHQ-12, quant à lui, explore une seule dimension et a déjà fait l'objet de comparaison avec le MOS SF-36 [154].

## **Choix des temps de mesure pour les différents travaux de recherche**

Il y a eu trois mesures de qualité de vie liée à la santé dans SU.VI.MAX : en 1995-6, en 1998 et en 2001. Malheureusement, suite à des problèmes logistiques, nous ne disposons pas de mesures pour l'ensemble des sujets de SU.VI.MAX en 1998 (le nombre de réponses obtenu en 1998 est inférieur à celui obtenu en 2001). Afin de limiter la perte en terme de nombre de sujets, les approches longitudinales réalisées dans l'étude sur le cancer, sur les maladies coronariennes et sur la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants, ont été basées sur 2 mesures. Pour l'étude ayant portée sur l'activité physique, le choix du temps de mesure s'est imposé de lui-même : 1998 a été l'année de passation des questionnaires de qualité de vie et d'activité physique ; les données d'activité physique de 2001 n'étaient pas disponibles au moment de la réalisation de cette étude.

### **Gestion des données manquantes**

Dans le cas où le questionnaire était disponible, les valeurs des items manquants dans une dimension ont été remplacées par la moyenne des items renseignés dans cette même dimension, en accord avec les recommandations des auteurs [33]. D'ailleurs, le pourcentage d'items manquants observés pour chaque questionnaire, dans chaque dimension et pour les trois temps de mesures était inférieur à 5%, rendant l'estimation des valeurs manquantes utilisée tout à fait acceptable [34].

Dans le cas où le questionnaire n'était pas disponible, les sujets correspondants n'ont pas été inclus dans les analyses.

### **L'analyse des scores de qualité de vie liée à la santé**

Chaque questionnaire a ses propres avantages, inconvénients et les avantages (inconvénients) d'un questionnaire ne sont pas forcément les mêmes que ceux d'un autre. Et c'est normal, sinon on ne se poserait pas la question du choix du questionnaire. Afin de permettre les comparaisons de nos résultats entre les différents questionnaires (même s'ils ne mesurent pas tout à fait la même chose) avec les résultats trouvés dans la littérature, tous les scores de qualité de vie ont été considérés comme des critères de jugement quantitatifs, standardisés de 0 (pire) à 100 (meilleure qualité de vie). Pour le MOS SF-36 et le DUKE, c'est ce qui est recommandé par les concepteurs des instruments et qui se fait habituellement (hormis les dimensions négatives du DUKE qui sont, dans le manuel de Parkerson [152], standardisées de

0 (meilleure) à 100 (pire qualité de vie). L'inversion que nous avons réalisée évite les erreurs lors de l'interprétation.

Chaque critère de jugement, donc chaque score de qualité de vie liée à la santé, a été traité dans un modèle d'analyse de variance. Ce qui fait, par exemple, 8 modèles d'analyses de variance pour les dimensions de MOS SF-36. De plus, les variables d'ajustement (c'est-à-dire les autres déterminants de la qualité de vie), qui rappelons-le peuvent être différentes d'une dimension à l'autre, mais aussi différentes suivant que l'approche est transversale ou longitudinale, utilisées dans chaque modèle d'analyse sont les mêmes.

## ***Les résultats des différentes recherches***

### **Genre, statut matrimonial et qualité de vie liée à la santé**

L'idée de réaliser cette étude est venue lors des procédures mises en place pour vérifier les données de qualité de vie liée à la santé qui ont été saisies à Nancy (recherche de doublons, erreur de date de remplissage, valeurs abhérentes et incohérentes). Nous avons été amené, entre autre, à identifier avec précision les couples qui faisaient partie de SU.VI.MAX, et qui de ce fait pouvaient se tromper dans leur identifiant quand ils remplissaient leur questionnaire, entraînant ainsi des questionnaires identifiés par le même numéro pour un même temps de mesure. Cette étude transversale avait pour objectif de déterminer s'il existait une corrélation de qualité de vie entre le mari et la femme au sein des couples dans SU.VI.MAX, ainsi que l'effet de la situation matrimoniale sur la différence de qualité de vie qu'on observe entre les hommes et les femmes, avec une originalité par rapport aux autres études : une mesure de la qualité de vie liée à la santé au sein des couples. Cet article va être soumis dans un journal international avec comité de lecture.

**Title:** Gender, marital status and health-related quality of life.

**Authors:** Stéphanie Boini<sup>1</sup>, Serge Briançon<sup>1</sup>, Francis Guillemin<sup>1</sup>, Etienne Le Bihan<sup>1</sup>, Pilar Galan<sup>2</sup>, Serge Hercberg<sup>2</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup> EA 3444 – École de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université Henry Poincaré, Nancy 1, Vandoeuvre, FRANCE

<sup>2</sup> UMR U557 Inserm/Inra/Cnam and Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle, ISTNA CNAM, Paris, FRANCE

**Running head:** Gender, marital status, HRQoL

**Full address for correspondence:**

Serge Briançon

Ecole de Santé Publique, Faculté de médecine

9, avenue de la forêt de Haye - B.P. 184

F 54500 Vandoeuvre les Nancy

☎ 33 (0)3.83.68.35.11

Fax 33 (0)3.83.68.35.19

E-mail: [serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr](mailto:serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr)

## Abstract and key words

### **Abstract** (200 words)

Health-related quality of life (HRQoL) difference between gender has often been documented: men always have better mean scores than women. No study examines this difference when men and women are in couple. The aims were to investigate spouse correlation in HRQoL, and to examine whether the marital status is related to the magnitude of HRQoL difference between gender when spouse correlation is taken into account. The Short-Form 36-items questionnaire was applied in 1996 to 1253 unmarried subjects, 1370 married subjects participating in couple (pairs) and 4731 married subjects participating on their own (single) in the French SU.VI.MAX cohort. HRQoL correlation coefficients ranged between 0.09 and 0.25 and remained significant (except Bodily pain dimension) when adjusting for age, education level, alcohol and tobacco consumption, body mass index, digestive disorders. Men have better HRQoL scores than women, with differences up to 9.7 points. Marital status influenced particularly mental, emotional and social HRQoL dimensions, with better scores for married-pairs subjects compared to married-single and unmarried subjects. HRQoL differences between gender remained unchanged when considering marital status. In conclusion, HRQoL correlations within couple have been evidenced. Significant HRQoL differences between gender were found and were of the known level even when looking among spouses.

**Key words:** correlation, gender difference, health-related quality of life, spouses

---

## Main text

### **INTRODUCTION**

Gender issues have received increased attention in social and medical sciences. Lot of studies showed gender disparities in health status [1-6]. Accordingly, men report better health than women, although they exhibit higher mortality rates. These differences are largely explained by gender-specific variations in health behaviour, acquired risk factors, psychological and socioeconomic variables [4].

None of the HRQoL published studies failed to demonstrate that women exhibit worst (poorly) scores than men [7-11,11,12]. Such gender difference has been evidenced even among children [13]. This finding is quite universal, found whatever the culture, the population, the condition. The difference is quite huge varying from 5 to 10 points on the 0-100 commonly used scales.

Spouse similarities have been studied in a variety of fields including medical, sociology, psychology, and behavioural genetics. The main objective of these studies was to distinguish assortative mating (i.e. the tendency for individuals to marry partners with who are similar to themselves) from resemblance resulting from community life [14]. For example, a positive correlation between wife and husbands for cardiovascular risk factors has been evidenced [15-18]. In oncology, no evidence of spousal concordance in all sites cancer incidence has been evidenced [19]. Katzmarzyk et al [20] showed a significant spousal resemblance and risk for increases in fatness in the general Canadian population. Watkins et al [21] evidenced spousal correlation for socioeconomic and education status. Some others studies focused on spouse's relation in psychological health and well-being aspects, showing that one's spouse assessments of well-being or depression predicted the other's well-being [14,22-24].

To our knowledge, no study has been published comparing men and women sharing the same familial and social environment, that explore the level of difference and the possible correlation in HRQoL as it has been done in many fields.

Hence the aims of this study were to investigate spouse correlation in HRQoL and to examine whether the marital status is related to the magnitude of HRQoL difference between gender, when this spouse correlation is taken into account. We performed a cross-sectional study in which we administered measures of morbidity and HRQoL to subjects participating to the SU.VI.MAX study in which spouses have been included.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **SU.VI.MAX study**

The data analysed here were drawn from SU.VI.MAX (SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXidants). SU.VI.MAX was a randomized, double-blind, placebo-controlled, primary-prevention trial designed to test the efficacy of daily supplementation with antioxidant vitamins (vitamin C, 120 mg; vitamin E, 30 mg and beta-carotene, 6 mg) and minerals (selenium, 100 µg and zinc, 20 µg) at nutrition-level doses in reducing the incidence of cancers (all sites) and ischemic heart diseases in a French general adult population. A total of 13017 eligible subjects (women aged 35 to 60 years and men aged 45 to 60 years) were enrolled in 1994 and are being followed for up to 8 years with yearly visits (alternately for laboratory assessment and clinical examination) and morbidity determination using the Minitel Telematic Network, a small terminal used in France as an adjunct to the telephone.

HRQoL was a secondary end-point of SU.VI.MAX, with assessment every two years starting in 1996 (questionnaires were sent out by post and returned at the next yearly visit). The complete design of the SU.VI.MAX study has been previously reported [25].

### **HRQoL assessment**

HRQoL was assessed using the MOS 36-item short form health survey (SF-36) questionnaire, a generic measure of health perceptions [11].

The French-language version of the SF-36 is a validated instrument [26,27] containing 36 items divided into eight dimensions of health using multi-item scales: Physical functioning (10 items), role limitations due to physical functioning (Role-physical) (4 items), Social functioning (2 items), Bodily pain (2 items), Mental health (5 items), role limitations due to emotional functioning (Role-emotional) (3 items), Vitality (4 items) and General Health perceptions (5 items). The eight scales were scored from 0 to 100 (worst to best possible health status). For each dimension, the score represented the mean of item values obtained by the subject when all the items were completed or when the number of missing values was no more than half of the total items. Otherwise, the score was recorded as missing. The frequency of scales for which fewer than half of items were missing ranged from 0.7% (Role-emotional) to 5.6% (Physical functioning). As described elsewhere [28], Physical (PCS) and mental (MCS) Component Summary - assessing the impact of health on physical and social/emotional function respectively - were calculated. PCS and MCS scores were missing when at least one score of the eight scales was missing.

SU.VI.MAX SF-36 data recorded in 1996 were used for the present purpose.

## Morbidity assessment

Information collected in the SU.VI.MAX inclusion questionnaire included: age, sex, education level, marital status, body mass index, alcohol consumption, tobacco habits, cardiovascular disease, cancer, diabetes, digestive disorders (stomach or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal hernia, diaphragmatic hernia or gallstones) and miscellaneous comorbid conditions (including asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis).

## Subjects

We included 7354 unmarried or married subjects aged over 45 years who filled in SF-36 questionnaire. They were categorized into 3 groups according to their marital status:

- The unmarried: 1253 unmarried, divorced or widowed subjects participating to the SU.VI.MAX study (444 men and 809 women)
- The married-single: 4731 married subjects participating on their own in the SU.VI.MAX study (2533 men and 2198 women)
- The married-pairs: 1370 married subjects participating in couple in the SU.VI.MAX study (685 husbands and 685 wives)

Subject who were living in cohabitation or with unknown marital situation (10.7%), who did not fill in HRQoL questionnaire (16.5%) and aged below 45 years (16.3%) were excluded.

## Data analysis

### *HRQoL correlation within spouse*

All analyses were performed in the married-pairs group.

First, the spouse correlation was estimated for all sociodemographic and medical characteristics by Pearson correlation or kappa coefficients, where appropriate.

Then, for each HRQoL score, we examined the HRQoL correlation and the possible difference of HRQoL variance between husband and wife by fitting three different mixed linear models. HRQoL measures of men and women from different spouses were assumed independent. Three covariance structure (denoted R) within spouses were assumed:

$$(1) : un = \begin{bmatrix} \sigma_w^2 & \rho\sigma_w\sigma_h \\ \rho\sigma_w\sigma_h & \sigma_h^2 \end{bmatrix}$$

with w for wife, h for husband,  $\rho$  for HRQoL correlation coefficient between wife and husband,  $\sigma^2$  for HRQoL variance of wife or husband,  $\sigma$  for HRQoL standard deviation of wife or husband.

$$(2) : un(1) = \begin{bmatrix} \sigma_w^2 & 0 \\ 0 & \sigma_h^2 \end{bmatrix}$$

$$(3) : cs = \begin{bmatrix} \sigma_{w,h}^2 & \rho\sigma_{w,h}^2 \\ \rho\sigma_{w,h}^2 & \sigma_{w,h}^2 \end{bmatrix}$$

The first covariance matrix, noted *un*, is the most general form. The second one, noted *un(1)*, differs from the first by assuming that there is no HRQoL correlation between wife and husband. The third covariance matrix, noted *cs*, differs from the first one by assuming a common variance between wife and husband.

In order to compare these models, we used likelihood ratio tests. The equality of wife and husband variances ( $\sigma_h^2 = \sigma_w^2 = \sigma_{h,w}^2$ ) was tested by comparing model (1) with model (3). The absence of wife and husband correlation ( $\rho = 0$ ) was tested by comparing model (1) and model (2). The -2 log Likelihood difference between the 2 models considered respectively followed chi-squared distribution with one degree of freedom. Then, with  $\alpha=5\%$ , if this difference is greater than 3.84, the null hypothesis can be rejected.

Finally, in order to determine if HRQoL correlation between wife and husband persisted when taking into account factors that could explain this correlation, models were fitted again with all sociodemographic and medical characteristics for which statistical significant correlation between wife and husband existed.

#### *HRQoL difference between gender when considering marital status*

First, in order to compare subject's characteristics in unmarried, married-single and married-pairs groups, were used linear and logistic regressions, where appropriate. Effects of gender, marital status and gender by marital status interaction were tested.

Then, in order to look at the gender HRQoL difference when considering marital status, we performed a linear mixed effect model, using age, education level, BMI, alcohol and tobacco consumption and digestive disorders as adjustment variables. Repeated statement of gender, with R matrix from model (1), permitted us to take into account wife and husband correlation we evidenced in married-pairs group. Tuckey's adjustments for multiple comparisons were used.

The statistical threshold was set at 0.05. Statistical analysis was performed using the SAS<sup>®</sup> system (version 8.2) [29].

## RESULTS

### HRQoL correlation within spouses

High positive correlations within couple were found for age, education level, BMI and alcohol consumption (correlation coefficient greater than 0.30,  $p < .0001$  in any case) and moderate correlation for digestive disorders (correlation coefficient of 0.09,  $p = 0.02$ ) and tobacco consumption (correlation coefficient of 0.15,  $p < .0001$ ). No correlation was found between wives and husbands concerning the presence of morbid conditions (table 1).

[Table 1]

In all SF-36 dimensions, husband and wife variances were unequal ( $p < .01$  in any case, except in Bodily pain and General health dimensions for which they were equal), with husband variance always lower than wife variance (table 2). For all SF-36 scales, we evidenced a statistical significant positive correlation between wives and husbands HRQoL, the lowest for Bodily Pain and the largest for Mental Health dimension and MCS. The better the husbands HRQoL, the better the wives HRQoL.

When adjusting for age, education level, BMI, alcohol consumption, digestive disorders and tobacco consumption, HRQoL correlation within spouse persisted, except in Bodily pain dimension ( $r = 0.08$ ) and was at the same level that the former analysis (table2).

[Table 2]

### HRQoL difference between gender when considering marital status

All characteristics were related to gender, except presence of diabetes (table 3). Compared to women, men were older, were more frequently smoker, had greater alcohol consumption and BMI, had less frequently cancer, more frequently cardiovascular disease, digestive disorders and miscellaneous comorbid conditions.

Unmarried subjects were more likely to be educated than married-single and married-pairs subjects (64.8% vs. 61.5% and 58.5%, respectively,  $p = 0.01$ ). Married-single subjects had similar BMI than unmarried subjects. Married-pairs subjects had lower BMI than married-single subjects ( $p = 0.02$ ). Unmarried subjects were more frequently smokers than married-single and married-pairs ( $p < .0001$ ).

In married-pairs and married-singles groups, women were younger than men. In the 3 marital situation groups, men were fatter than women. For unmarried, married-single and married-pairs men had similar education level, whereas unmarried women were more likely to have higher education level than married-single and married-pairs women (64.6% vs. 59.2% and 53.3%, respectively).

[Table 3]

When adjusting for age, education level, BMI, tobacco and alcohol consumption, and digestive disorders, men had better HRQoL than women whatever the marital status (table 4). HRQoL differences were up to 5 points (except General health) and ranged from 1.1 (General health) to 9.7 (Role-emotional). Differences for PCS and MCS were 2.4 and 3.2 points, respectively.

All the SF-36 dimensions – except Physical functioning, Bodily pain, and PCS – were influenced by marital status (table 4). The unmarried subject had lower scores as compared to the married subjects (married-single and married-pairs) in the Role-physical (78.9 vs. 82.6 and 82.7, respectively), Mental health (63.3 vs. 66.3 and 68.5, respectively), Role-emotional (74.8 vs. 80.0 and 83.2, respectively), Social functioning (75.5 vs. 77.9 and 80.7, respectively), Vitality dimensions (56.8 vs. 59.3 and 59.4, respectively) and in MCS (44.6 vs. 46.4 and 47.9, respectively). Unmarried subjects had lower scores than married-single subjects in General health dimension (68.5 vs. 70.4). Married-pairs subjects have greater HRQoL scores than married-single subjects in the Mental Health (68.5 vs. 66.3), Role-emotional (83.2 vs. 80.0), Social functioning (80.7 vs. 77.9) and MCS (47.9 vs. 46.4). No interaction between marital status and sex was found, that is HRQoL differences between men and women when taking into account marital status were not different. Differences (except in General health dimension) were around 8-10 points, 6-9 points and 7-9 points in unmarried married-singles and married-pairs subjects, respectively.

[Table 4]

## DISCUSSION

Members in couples were found to be highly similar in age, education, lifestyle characteristics (tobacco and alcohol consumption), BMI and digestive disorders. Correlation between wife and husband in HRQoL had been evidenced, even when considering all above spouse's similarities (except in Bodily pain dimension). Husband HRQoL variance was always lower than wife HRQoL variance, suggesting that women's HRQoL could be more difficult to measure than men's HRQoL. Marital status influenced particularly HRQoL dimensions with mental component. Significant differences in HRQoL between men and women were found in all SF-36 dimensions and were of the known level even when looking among spouses.

SU.VI.MAX design allowed subjects to participate in couples -wife and husband were allocated to the same randomisation group in order to prevent from mistake or interchange when taking daily supplement- in the French cohort, creating an opportunity to assess HRQoL differences within spouses, and not only between men and women as it was already done.

---

That is, for example, all studies comparing gender HRQoL difference in married people, assessed this difference between one wife and one husband, but not between the wife and the corresponding husband. There is generally no possibility to enroll the 2 members of the couple in the same study.

A limitation of our cross-sectional study is the lack of information concerning married people: the duration and the quality of marriage (in sense of partners' satisfaction) were not recorded in SU.VI.MAX study, factors which seemed to have an influence on the relation wife-husband [18].

In France, 24% and 26% of men and women respectively aged between 45 and 60 years were living alone (unmarried, divorced or widowed). In our sample, the percentages were of 12% and 22% respectively. We limited our study to married people (that is we excluded men and women living in cohabitation) to be sure that considered spouses shared the same environment. Married-pairs and married-single subjects have similar characteristics (except BMI) and similar HRQoL, except in Mental health (2.2 points), Role-emotional (3.2 points), Social functioning (2.8 points) dimensions and consequently in MCS score (1.5 points). However, HRQoL differences were less than five points.

The choice of outcome measure may have important effects on the results. The SF-36 has been shown to be valid and reproducible [26,27]. The literature on the SF-36 health survey shows that very small differences on the SF-36 can be interpreted as clinically important. Anyway a difference of 5 points of mean HRQoL scores on a 0-100 scale is considered to be clinically and socially relevant [11].

Population-based studies had shown that HRQoL is influenced by patients' characteristics such as age, gender, marital status or comorbidity [27,30-33]. HRQoL is better in married people as compared to unmarried people [34], these results were confirmed in our study. Women live longer than men; but during they are alive, men are shown to be in better health on measures considering HRQoL. Men have higher prevalence rates of life-threatening chronic illness, whereas women experienced more nonfatal chronic and acute conditions [1]. As described in literature, we observed different profiles in health between men and women: among risk factors, smoking, alcohol consumption and overweight were the most common in men, cardiovascular disease was more frequent in men, cancer was more frequent in women (in SU.VIMAX study, the most frequent observed type of cancer was breast [35]).

Concerning all SF-36 dimensions, scores observed in our sample were relatively high (particularly physical domains), it seemed not to be surprising because subjects included in SU.VI.MAX study were initially healthy. In our study group, we found mean PCS score of

51.6 (7.0) and mean MCS score of 47.0 (10.2). These values were close to observed norms in France (51.8 (8.3) and 48.9 (9.6) for PCS and MCS, respectively) [36], supporting the representativeness of our sample.

HRQoL data obtained from the validation study of the SF-36 French adapted version showed HRQoL differences between men and women aged between 45-54 years, upper than 5 points on a 0-100 points scale, except Role-physical (3.1 points) and General health (3.2 points) dimensions [31]. For the same age range, Ware found smaller HRQoL differences between male and female, around 3 points on a 0-100 points scale, ranging from 2.1 points (Bodily pain) to 5.7 points (Role-physical) [11]. In men and women suffering from irritable bowel syndrome, HRQoL differences between genders were around 4 points in General health, Social functioning and Mental health dimensions, between 7 and 10 points in Physical functioning, Role-emotional, Bodily pain and Vitality dimensions, up to 16 points in Role-physical dimension [9]. Riedinger and collaborators demonstrated HRQoL differences between men and women with heart failure in physical and social dimensions, as well as global health when adjusting for age and ejection fraction [12]. HRQoL differences between men and women with cancer were of 2.5 points and of 3 points in SF-12 MCS and PCS scores, respectively [10].

Assortative mating has been reported for characteristics such as age, height and weight and so on BMI, education, tobacco and alcohol consumption [14,16,20,21,37,38], but not for physiological indicators of disease risk (i.e. hypertension, cholesterol level) [16].

The correlation between spouses HRQoL found in our study could be just a spurious effect reflecting the resemblance in terms of age, BMI, education level, alcohol and tobacco consumption, digestive disorders but adjusting for these factors did not change any of the previously evidenced correlation. Positive correlations for spouse psychological health were demonstrated by Dufouil et al even when adjusting for age, education level, alcohol consumption and psychotropic drug use [14]. Correlation between spouses' characteristics suggest that aspects of the environment which the spouse shares influence characteristics. For example digestive disorders correlation between wife and husband may be a function of similar dietary intake. Another possibility is selective mating which may occur with respect to variables that compose the shared environment such as obesity, activity levels, or education. Another possible explanation is the likely increasing similarity in older marriages. That is, marriages originally discordant on cigarette smoking, alcohol consumption and so on, are likely to become concordant over time for example just because of partner's wishes.

Finally, spouse similarities could be due to assortative mating, shared environmental conditions (i.e. cohabitation effects), age effects, the selective survival of marriages between spouses with similar attributes, or a combination of the above. We know that couples who marry share several characteristics. This selection at marriage will naturally cause a correlation in their future health status. It is also reasonable to think that over the course of their marriage, couples will develop several common life-style variables (including health behaviours), and, simply by living together, they will share many of the same environmental risk factors that lead to disease. Thus, in order to explicit the relation between partners, longitudinal studies are needed to resolve fully the mechanisms behind the assortment: for example, following wife and husband HRQoL from beginning of marriage and so on, could permit to determine how varies the resemblance in the course of time. Because we did not recorded marriage duration, one solution is to consider, at each HRQoL measure, HRQoL spouse correlation and difference according to marital status evolution (stable or not).

In conclusion, we evidenced HRQoL correlation between wives and husbands. Moreover, we had the opportunity to estimate the magnitude of HRQoL difference between men and women in subjects who were unmarried (usual case), married-single (usual case) or married-pairs (generally not considered in epidemiologic studies). Having the two partners of the same couple did not change the estimation of HRQoL gender difference. Investigators do not need to search absolutely for the wife and her husband when studying HRQoL difference between gender!

### **Acknowledgements**

*The authors are grateful to the staff of the SU.VI.MAX study, all the teams who assisted in the fieldwork, and to the dedicated and conscientious volunteers who participated in this trial.*

### **REFERENCES**

1. Waldron I. Sex differences in illness incidence, prognosis and mortality: issues and evidence. *Soc Sci Med* 1983;17(16):1107-1123.
2. Macintyre S, Ford G, Hunt K. Do women 'over-report' morbidity? Men's and women's responses to structured prompting on a standard question on long standing illness. *Soc Sci Med* 1999;48(1):89-98.
3. von Strauss E, Agüero-Torres H, Kareholt I, Winblad B, Fratiglioni L. Women are more disabled in basic activities of daily living than men only in very advanced ages: a study on

- disability, morbidity, and mortality from the Kungsholmen Project. *J Clin Epidemiol* 2003;56(7):669-677.
4. Bird CE, Rieker PP. Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health. *Soc Sci Med* 1999;48(6):745-755.
  5. Green CA, Pope CR. Gender, psychosocial factors and the use of medical services: a longitudinal analysis. *Soc Sci Med* 1999;48(10):1363-1372.
  6. Kawachi I, Kennedy BP, Gupta V, Prothrow-Stith D. Women's status and the health of women and men: a view from the States. *Soc Sci Med* 1999;48(1):21-32.
  7. Foster JH, Peters TJ, Marshall EJ. Quality of life measures and outcome in alcohol-dependent men and women. *Alcohol* 2000;22(1):45-52.
  8. Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Singer S, Zucker M, Ebra G. Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):1517-1525.
  9. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):2184-2193.
  10. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Cohen L. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. *Psychooncology* 2003;12(2):183-193.
  11. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
  12. Riedinger MS, Dracup KA, Brecht ML, Padilla G, Sarna L, Ganz PA. Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist? *Heart Lung* 2001;30(2):105-116.
  13. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: the VSP-A. *Qual Life Res* 2000;9(4):393-403.
  14. Dufouil C, Alperovitch A. Couple similarities for cognitive functions and psychological health. *J Clin Epidemiol* 2000;53(6):589-593.

15. Speers MA, Kasl SV, Freeman DH, Jr., Ostfeld AM. Blood pressure concordance between spouses. *Am J Epidemiol* 1986;123(5):818-829.
16. Macken LC, Yates B, Blancher S. Concordance of risk factors in female spouses of male patients with coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20(6):361-368.
17. Suarez L, Criqui MH, Barrett-Connor E. Spouse concordance for systolic and diastolic blood pressure. *Am J Epidemiol* 1983;118(3):345-351.
18. Knuiman MW, Divitini ML, Bartholomew HC, Welborn TA. Spouse correlations in cardiovascular risk factors and the effect of marriage duration. *Am J Epidemiol* 1996;143(1):48-53.
19. Friedman GD, Quesenberry CP, Jr. Spousal concordance for cancer incidence: A cohort study. *Cancer* 1999;86(11):2413-2419.
20. Katzmarzyk PT, Perusse L, Rao DC, Bouchard C. Spousal resemblance and risk of 7-year increases in obesity and central adiposity in the Canadian population. *Obes Res* 1999;7(6):545-551.
21. Watkins MP, Meredith W. Spouse similarity in newlyweds with respect to specific cognitive abilities, socioeconomic status, and education. *Behavior Genet* 1980;11(1):1-21.
22. Lindeman S, Kaprio J, Isometsa E, Poikolainen K, Heikkinen M, Hamalainen J, Haarasilta L, Laukkala T, Aro H. Spousal resemblance for history of major depressive episode in the previous year. *Psychol Med* 2002;32(2):363-367.
23. Bookwala J, Schulz R. Spousal similarity in subjective well-being: the Cardiovascular Health Study. *Psychol Aging* 1996;11(4):582-590.
24. Galbaud du Fort G, Kovess V, Boivin JF. Spouse similarity for psychological distress and well-being: a population study. *Psychol Med* 1994;24(2):431-447.
25. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998;19(4):336-351.

26. Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougement A. Validation of a french-language version of the mos 36-item short form health survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):1051-1060.
27. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1013-1023.
28. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: a user's manual. 5th. Boston, MA: 1994.
29. SAS Institute Inc. SAS/STAT User's guide, Release 8.2. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc, 1999.
30. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using Reference data on quality of life - the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTCQLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer* 1998;34(9):1381-1389.
31. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger TV. Le questionnaire MOS SF-36. Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. ESTEM, 2001.
32. Vacek PM, Winstead-Fry P, Secker-Walker RH, Hooper GJ, Plante DA. Factors influencing quality of life in breast cancer survivors. *Qual Life Res* 2003;12(5):527-537.
33. Kaplan RM, Anderson K, Wingard DL. Gender differences in health-related Quality of Life. *Health Psychology* 1991;10(2):86-93.
34. Chipperfield JG, Havens B. Gender differences in the relationship between marital status transitions and life satisfaction in later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56(3):176-186.
35. Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. Beneficial Effect Of Long Term Supplementation With Nutritional Doses Of Antioxidant Vitamins and Minerals On Mortality and Cancers: Results Of The SU.VI.MAX Study. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2335-2342.
36. Ware JE, Jr., Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M, Thunedborg K. The equivalence of SF-36

summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1167-1170.

37. Epstein E, Guttman R. Mate selection in man: evidence, theory, and outcome. *Soc Biol* 1984;31(3-4):243-278.
38. Salces I, Rebato E, Susanne C. Evidence of phenotypic and social assortative mating for anthropometric and physiological traits in couples from the Basque country (Spain). *J Biosoc Sci* 2004;36(2):235-250

**Table 1: Correlations between wives and husbands of socio-demographic and medical characteristics**

	N	r	p
<b>Age (years)</b>	685	0.77	<.0001
<b>Education level</b>	685	0.37	<.0001
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	681	0.29	<.0001
<b>Alcohol consumption (g/day)</b>	606	0.43	<.0001
<b>Tobacco habits</b>	649	0.15	<.0001
<b>Comorbid conditions</b>			
Cardiovascular disease	685	-0.02	1.00
Cancer	685	-0.02	1.00
Diabetes	664	-0.02	1.00
Digestive disorder <sup>a</sup>	664	0.09	0.02
Miscellaneous comorbid conditions <sup>b</sup>	659	0.03	0.50

r represents Pearson correlation coefficient or Kappa coefficient, where appropriate

<sup>a</sup> gastric or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal or diaphragmatic hernia or gallstones

<sup>b</sup> asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis or renal colic

Table 2: HRQoL spouse correlation.

	RAW ANALYSIS				ADJUSTED ANALYSIS <sup>a</sup>				
	R <sup>b</sup>	husband variance	wife variance	correlation between husband and wife	p	husband variance	wife variance	correlation between husband and wife	p
Physical functioning	un	98.1	187.7	0.21		93.4	173.7	0.18	
	un(1)	98.1	187.5		<.001 <sup>c</sup>	93.4	173.7		<.001 <sup>c</sup>
	cs	114.5	114.5		<.001 <sup>d</sup>	110.7	110.7		<.001 <sup>d</sup>
Role-physical	un	610.9	906.9	0.18		612.8	909.6	0.19	
	un(1)	611.1	907.2		<.001 <sup>c</sup>	612.0	911.8		<.001 <sup>c</sup>
	cs	627.7	627.7		<.001 <sup>d</sup>	613.9	613.9		<.001 <sup>d</sup>
Bodily Pain	un	389.7	446.0	0.09		376.7	428.4	0.08	
	un(1)	389.7	446.1		<.03 <sup>c</sup>	376.6	428.4		NS <sup>c</sup>
	cs	380.4	380.4		NS <sup>d</sup>	370.7	370.7		NS <sup>d</sup>
Mental health	un	220.0	287.6	0.25		220.4	283.1	0.25	
	un(1)	219.9	287.6		<.001 <sup>c</sup>	219.9	283.5		<.001 <sup>c</sup>
	cs	191.4	191.4		<.001 <sup>d</sup>	188.7	188.7		<.01 <sup>d</sup>
Role-emotional	un	627.7	959.0	0.17		637.2	976.9	0.16	
	un(1)	627.9	960.3		<.001 <sup>c</sup>	636.4	978.7		<.001 <sup>c</sup>
	cs	660.3	660.3		<.001 <sup>d</sup>	679.8	679.8		<.001 <sup>d</sup>
Social functioning	un	291.0	439.3	0.20		292.6	441.5	0.19	
	un(1)	290.9	439.5		<.001 <sup>c</sup>	292.3	442.0		<.001 <sup>c</sup>
	cs	294.6	294.6		<.001 <sup>d</sup>	296.7	296.7		<.001 <sup>d</sup>
Vitality	un	222.7	275.9	0.19		220.5	277.7	0.20	
	un(1)	222.6	276.0		<.001 <sup>c</sup>	220.4	277.8		<.001 <sup>c</sup>
	cs	201.0	201.0		<.01 <sup>d</sup>	200.5	200.5		<.01 <sup>d</sup>
General health	un	251.7	253.7	0.17		248.7	246.6	0.17	
	un(1)	251.8	253.7		<.001 <sup>c</sup>	248.7	246.6		<.001 <sup>c</sup>
	cs	210.0	210.0		NS <sup>d</sup>	206.2	206.2		NS <sup>d</sup>
PCS	un	39.4	55.8	0.16		38.0	52.3	0.15	
	un(1)	39.4	55.8		<.001 <sup>c</sup>	38.0	52.3		<.001 <sup>c</sup>
	cs	40.1	40.1		<.001 <sup>d</sup>	38.4	38.4		<.001 <sup>d</sup>
MCS	un	64.3	94.9	0.25		64.5	95.0	0.23	
	un(1)	64.3	94.9		<.001 <sup>c</sup>	64.4	95.3		<.001 <sup>c</sup>
	cs	60.0	60.0		<.001 <sup>d</sup>	61.3	61.3		<.001 <sup>d</sup>

PCS and MCS for Physical and Mental Component Summary

NS for non significant at level 5%

<sup>a</sup> adjusted for age, education level, body mass index, alcohol and tobacco consumptions, digestive disorders

<sup>b</sup> type of variance-covariance structure within spouse: **un** matrix is the most general form; **un(1)** matrix differs from **un** structure by assuming the absence of HRQoL correlation between wife and husband; **cs** matrix differs from **un** structure by assuming a common variance between wife and husband.

p values correspond to likelihood ratio tests:

<sup>c</sup> between un(1) and un models to test absence of spouse correlation, and

<sup>d</sup> between cs and un models to test equality of wife and husband variance

**Table 3: Subjects characteristics, by gender and marital status**

	Unmarried		Married-single		Married-pairs		gender <sup>a</sup>	marital status <sup>b</sup>	inter-action <sup>c</sup>
	Men	Women	Men	Women	Men	Women			
Age (years) [mean±sd]	52.1 ± 4.6	51.7 ± 4.8	52.2 ± 4.6	51.2 ± 4.6	52.8 ± 4.4	51.0 ± 4.3	0.00	0.27	0.00
Education level (%)							0.00	0.01	0.03
High school diploma and higher	65.1	64.6	63.4	59.2	63.8	53.3			
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) [mean±sd]	25.3 ± 3.1	24.0 ± 4.0	25.6 ± 3.2	23.8 ± 3.9	25.5 ± 2.9	23.3 ± 3.3	0.00	0.03	0.02
Alcohol consumption (g/day) [mean±sd]	24.1 ± 22.3	8.4 ± 10.3	25.2 ± 19.4	8.4 ± 10.3	25.1 ± 18.9	9.5 ± 10.4	0.00	0.29	0.40
Tobacco habits (%)							0.00	0.00	0.10
Current smoker	19.5	17.2	12.6	10.8	13.9	17.2			
Morbid conditions (%)									
Cardiovascular disease	2.0	0.5	2.5	0.5	3.5	0.9	0.00	0.23	0.96
Cancer	1.6	3.3	1.3	2.0	0.7	3.6	0.00	0.37	0.08
Diabetes	2.3	1.9	2.2	1.5	2.1	1.5	0.14	0.81	0.91
Digestive disorder <sup>d</sup>	33.3	26.6	30.4	24.2	31.7	23.0	0.00	0.20	0.64
Miscellaneous comorbid conditions <sup>e</sup>	23.8	22.4	24.6	19.3	25.5	20.0	0.00	0.60	0.32

<sup>a</sup> global test of gender effect, from linear or logistic regression where appropriate

<sup>b</sup> global test of marital status effect, from linear or logistic regression where appropriate

<sup>c</sup> global test of interaction between sex and marital status effect, from linear or logistic regression where appropriate

<sup>d</sup> gastric or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal hernia or diaphragmatic hernia or gallstones

<sup>e</sup> asthma, rheumatism, or rheumatoid arthritis

Table 4: Adjusted HRQoL differences between gender, by marital status

	Unmarried			Married-single			Married-pairs			gender <sup>c</sup>	marital status <sup>d</sup>	inter-action <sup>e</sup>
	Men		Women	Men		Women	Men		Women			
	mean <sup>a</sup> ± 95% CI	95% CI		mean <sup>a</sup> ± 95% CI	95% CI		mean <sup>a</sup> ± 95% CI	95% CI				
SF-36			difference <sup>b</sup>			difference <sup>b</sup>			difference <sup>b</sup>			
Physical functioning	92.5 ± 1.1	84.2 ± 1.1	8.2	92.4 ± 0.5	85.5 ± 0.7	6.9	92.7 ± 0.9	86.3 ± 1.2	6.4	0.000	0.15	0.18
Role-physical	84.0 ± 2.6	73.9 ± 2.3	10.1	86.6 ± 1.2	78.6 ± 1.5	8.0	86.7 ± 2.1	78.8 ± 2.5	7.9	0.000	0.000	0.50
Bodily pain	75.2 ± 2.0	64.3 ± 1.7	10.9	75.1 ± 0.9	66.5 ± 1.1	8.6	75.2 ± 1.6	66.1 ± 1.8	9.1	0.000	0.32	0.30
Mental health	67.0 ± 1.7	59.6 ± 1.4	7.4	69.3 ± 0.8	63.2 ± 0.9	6.1	71.9 ± 1.3	65.1 ± 1.5	6.8	0.000	0.000	0.48
Role-emotional	80.1 ± 2.9	69.5 ± 2.5	10.5	84.5 ± 1.4	75.6 ± 1.7	8.9	88.0 ± 2.4	78.3 ± 2.8	9.7	0.000	0.000	0.72
Social functioning	79.4 ± 2.0	71.7 ± 1.7	7.7	81.0 ± 1.0	74.8 ± 1.1	6.2	84.5 ± 1.6	77.0 ± 1.8	7.5	0.000	0.000	0.39
Vitality	60.5 ± 1.6	53.0 ± 1.4	7.6	62.5 ± 0.8	56.2 ± 0.9	6.3	62.9 ± 1.3	56.0 ± 1.5	6.9	0.000	0.000	0.52
General health	68.9 ± 1.6	68.2 ± 1.3	0.7	70.5 ± 0.8	70.2 ± 0.9	0.3	71.3 ± 1.3	68.7 ± 1.4	2.6	0.027	0.007	0.08
Physical Component Summary	52.3 ± 0.6	49.6 ± 0.6	2.7	52.3 ± 0.3	50.2 ± 0.4	2.1	51.9 ± 0.5	49.6 ± 0.6	2.3	0.000	0.08	0.38
Mental Component Summary	46.4 ± 1.0	42.8 ± 0.8	3.6	47.9 ± 0.5	45.0 ± 0.6	2.9	49.5 ± 0.8	46.3 ± 0.9	3.2	0.000	0.000	0.60

95% CI = 95% confidence interval

<sup>a</sup> adjusted for age, education level, body mass index, alcohol and tobacco consumptions and digestive disorders

<sup>b</sup> men HRQoL mean scores - women HRQoL mean scores

<sup>c</sup> global test of gender effect, from linear regression

<sup>d</sup> global test of marital status effect, from linear regression

<sup>e</sup> global test of interaction between gender and marital status effect, from linear regression

## Activité physique de loisir et qualité de vie liée à la santé

Grâce à la passation en 1998 (qui est également l'année de la 2ème mesure de la qualité de vie liée à la santé dans la cohorte SU.VI.MAX) d'un questionnaire d'activité physique standardisé validé en français (annexe 5), nous avons pu mettre en relation activité physique et qualité de vie liée à la santé. Les bienfaits de l'activité physique sont reconnus pour la santé, par contre dans le domaine de la qualité de vie liée à la santé, il reste encore beaucoup de questions à explorer. Un aspect important qui n'a pas pu être traité dans cette étude est celui de l'activité physique professionnelle, qui doit jouer un rôle prépondérant sur la qualité de vie liée à la santé. En 2001, année de la 3ème mesure de qualité de vie liée à la santé, le même questionnaire d'activité physique a été passé aux sujets de SU.VI.MAX. Cependant l'approche transversale a été retenue lors de mon travail, parce que parallèlement l'approche longitudinale a fait l'objet du travail d'un travail de recherche de DEA (Tessier S, Vuillemin A, Bertrais S, Boini S, Le Bihan E, Oppert JM, Guillemin F, Briançon S. Changes in leisure time physical activity and health-related quality of life : a 3 year follow-up of participants of the SUVIMAX study).

Cet article a été accepté pour publication en 2005 dans *Preventive Medicine*.

## **Leisure time physical activity and health-related quality of life**

Vuillemin Anne, PhD<sup>1</sup>, Boini Stéphanie, MSc<sup>1</sup>, Bertrais Sandrine, PhD<sup>2</sup>, Tessier Sabrina, MSc<sup>1</sup>, Oppert Jean-Michel, MD, PhD<sup>3</sup>, Hercberg Serge MD, PhD<sup>2</sup>, Guillemin Francis, MD, PhD<sup>1</sup>, Briançon Serge, MD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> EA 3444 - Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré, 9 avenue de la Forêt de Haye, BP 184, 54505 Vandoeuvre-les-Nancy, France

<sup>2</sup> Unité 557 - Unité Mixte de Recherche Inserm/Inra/Cnam, 5 rue Vertbois, 75003 Paris, France

<sup>3</sup> EA 3502 - Université Pierre-et-Marie Curie (Paris VI) ; Service de Nutrition, Hôtel-Dieu (AP-HP), 75004 Paris, France

### **Corresponding author :**

Anne Vuillemin

Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré

9 avenue de la Forêt de Haye, BP 184, 54505 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex, France

Tel: +33 3 83 68 35 62      Fax: +33 3 83 68 35 19

e-mail: Anne.Vuillemin@staps.uhp-nancy.fr

## ABSTRACT

**Background:** There are few data on the relationship between health-related quality of life (HRQoL) and leisure time physical activity (LTPA) in general population. We investigated the relationships of meeting public health recommendations (PHR) for moderate and vigorous physical activity with HRQoL in French adults subjects.

**Methods:** LTPA and HRQoL were assessed in 1998 in 2333 men and 3321 women from the SU.VI.MAX. cohort, using the French versions of the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) and the SF-36 questionnaire, respectively. Relationship between LTPA and HRQoL was assessed using analysis of variance.

**Results:** Results from multivariate analysis showed that meeting physical activity recommended levels was associated with higher HRQoL scores (except in Bodily pain dimension for women): differences in mean HRQoL scores between subjects meeting or not PHR, ranged from 2.4 (Mental health) to 4.5 (Vitality) and from 2.2 (Bodily pain) to 5.7 (Vitality) for women and men, respectively.

**Conclusions:** Subjects meeting PHR for physical activity had better HRQoL than those who did not. Our data suggest that 30' of moderate LTPA per day on regular basis may be beneficial on HRQoL. Higher intensity LTPA is associated with greater HRQoL. This emphasizes the importance to promote at least moderate physical activity.

**Keywords :** physical activity, health-related quality of life, health promotion

### Précis:

Our results strengthen public health recommendations interest and emphasize the potential action of moderate physical activity on both health and wellness through improving health-related quality of life.

## INTRODUCTION

Physical activity promotion is now recognized as an important component in health prevention policies. The impact of physical activity on health status has been mostly investigated by objective outcomes. In addition to such health indicators, there is growing use of health-related quality of life (HRQoL) measures assessing subject's perception of their own health. Relationships between physical activity and HRQoL have been mostly investigated in intervention studies on the effects of an exercise training program on HRQoL,<sup>[1-3]</sup> especially in population with chronic conditions.<sup>[2,3]</sup> As yet, there are few studies in the general population. They are mostly cross-sectional, but suggest however that leisure time physical activity (LTPA) is favorably associated with HRQoL.<sup>[4-7]</sup>

Current physical activity recommendations for the general population are that all adults should accumulate at least 30 minutes of moderate-intensity physical activity on most, and preferably all, days of the week.<sup>[8]</sup> Earlier guidelines recommended vigorous exercise for at least 20 minutes performed 3 or more days per week.<sup>[9]</sup> There are few studies that have assessed whether meeting these public health recommendations (PHR) for physical activity is associated with better HRQoL.<sup>[4,5]</sup>

The aim of our study was to investigate, in a large sample of apparently healthy French adults, the relationships of meeting public health recommendations (PHR) for moderate and vigorous physical activity with HRQoL.

## METHODS

### Data source

The data analyzed here were collected in the SU.VI.MAX (SUpplementation en VIamines et Minéraux AntioXydants) study. SU.VI.MAX was a randomized, double-blind, placebo-controlled, primary-prevention trial designed to test the efficacy of daily supplementation with antioxidant vitamins (vitamin C, 120 mg; vitamin E, 30 mg and beta-carotene, 6 mg) and minerals (selenium, 100 µg and zinc, 20 µg) at nutrition-level doses in reducing the incidence of cancers (all sites) and ischemic heart diseases in a French general adult population. A total of 13,017 eligible subjects (women aged 35 to 60 years and men aged 45 to 60 years) were enrolled in 1994-1995 with a planned follow-up for 8 years including yearly visits (alternately for laboratory assessment and clinical examination) and morbidity determination using the Minitel Telematic Network, a small terminal used in France as an adjunct to the telephone. The design of the SU.VI.MAX study has been previously reported.<sup>[10,11]</sup>

## Participants

For the present study, only those subjects with available data on HRQoL and LTPA in 1998, i.e. the year when detailed physical activity and HRQoL questionnaires were sent, were included. We excluded subjects who had been confined to bed more than one month during the period covered by the physical activity questionnaire (n=126, 1.7%), and subjects with cancer or ischemic disease before HRQoL assessment (n=209, 2.8%).

Analyses in the present report were thus based on data from 2333 men and 3321 women.

## HRQoL assessment

HRQoL was a secondary end-point of the SU.VI.MAX trial, with assessment every two years starting in 1996 (questionnaires were sent out by post and returned at the next yearly visit).

HRQoL was assessed using the Medical Outcome Study 36-item short form health survey (SF-36) questionnaire.<sup>[12]</sup> The French-language version of the SF-36 is a validated instrument<sup>[13,14]</sup> containing 36 items divided into eight dimensions of health using multi-item scales: Physical functioning, role limitations due to physical functioning (Role-physical), Bodily pain, Mental health, role limitations due to emotional functioning (Role-emotional), Social functioning, Vitality and General Health perceptions. The eight scales were scored from 0 to 100 (worst to best possible health status). For each dimension, the score represents the mean of item values obtained by the subject when all the items were completed or when the number of missing values was no more than half of the total items. Otherwise, the score was recorded as missing. Cronbach's  $\alpha$  coefficients were going from 0.74 (Role-emotional) to 0.87 (Bodily pain). As described elsewhere<sup>[15]</sup>, Physical (PCS) and Mental (MCS) Component Summary - assessing the impact of health on physical and social/emotional function respectively - were calculated according to American norms allowing for international comparisons (mean  $50 \pm 10$ ). PCS and MCS scores were missing when one score of the eight scales was missing.

SF-36 findings in 1998 were used for the present purposes.

## Assessment of leisure-time physical activity (LTPA) and television watching

Physical activity and sedentary behaviour were assessed using a French self-administered version of the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ). The MAQ was initially designed to be interviewer-administered.<sup>[16]</sup> The self-administered French version of the MAQ was thus previously compared to administration by trained interviewers in a subsample of the SU.VI.MAX cohort. The agreement between the two modes of administration was high, with

intra-class correlation coefficients of  $>0.80$ .<sup>[17]</sup> The questionnaire assesses past 12-month physical activity during both leisure time and work, and uses time spent daily at watching TV as an indicator of sedentary behaviour. For this study, only LTPA and television indicators were used. For LTPA, subjects were asked to report all activities performed at least 10 times for 10 minutes each session during leisure time over the past 12 months. Then, detailed information was collected about the frequency and duration of each activity reported. Hours per week for all activities performed during the past-year period were summed to obtain an indicator expressed in hours per week of leisure activity. An energy expenditure indicator, expressed in MET-hours per week, was also calculated by multiplying the number of hours per week of each leisure activity by its estimated metabolic cost, expressed in Metabolic Equivalent Task (MET).<sup>[18]</sup>

Based on PHR for physical activity,<sup>[8,9]</sup> four groups of LTPA were defined:

1. Inactivity: no LTPA reported
2. Irregular activity: some LTPA but below group 3
3. Moderate activity:  $\geq 150$  minutes per week of LTPA  $\geq 3$  METs but below group 4
4. Vigorous activity:  $\geq 60$  minutes per week of LTPA  $> 6$  METs during  $\geq 20$  minutes per session.

Subjects in groups 3 (corresponding to PHR for moderate physical activity)<sup>[8]</sup> or 4 (corresponding to PHR for vigorous physical activity)<sup>[9]</sup> were considered to meet the PHR for physical activity.

Television watching was measured using a single question that read « In general, how many hours per day do you spend watching television ? » (hours/day). Four groups of TV watching were also defined based on the distribution of the time spent watching TV in our sample (median: 2 hours per day):  $< 1$ h/day ; 1-2 h/day ; 2-3 h/day ;  $\geq 3$  h/day.

### **Sociodemographic, lifestyle and geographic data**

These data were collected through the SU.VI.MAX inclusion questionnaire (sex, age, educational level, marital status, alcohol consumption) and/or with specific questionnaires during follow-up (tobacco habits, place of residence, occupational status (retired or not)). Height and weight were measured during 1998 clinical follow-up visit and used to calculate the Body Mass Index (BMI).

Level of education was coded in three categories according to the highest certification obtained (primary school, high school, university or equivalent). To define their marital

status, subjects were asked if they were living with partner or not. Alcohol intake (in grams of alcohol per day) was estimated from a validated semi-quantitative questionnaire, as none, moderate ( $]0-20[$  and  $]0-30[$  for women and men, respectively) or excessive ( $\geq 20$  and  $\geq 30$  for women and men, respectively) consumption. Regarding smoking status, subjects were classified as current, former or non smokers. The characteristics of the place of residence were based on the zip code of each subject. Four categories were defined according to the definition of the French National Institute of Statistics and Economic Studies (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, I.N.S.E.E., Paris, France) based on the economic activity of the area corresponding to each subject's zip code<sup>[19]</sup>:

1. Urban poles: urban units (one or more municipalities) which offer at least 5,000 jobs
2. Peri-urban zones: municipalities surrounding an urban pole
3. Multipolarized areas: municipalities located outside an urban unit, in which at least 40 % of the resident population work in an urban area
4. Rural municipalities: all other zip codes or municipalities.

### Data analyses

Analyses were stratified by gender. All descriptive statistics are presented as means and standard deviations for continuous variables, and as absolute and relative frequencies for categorical variables. Associations of sociodemographic variables, lifestyle and geographic data, with HRQoL were assessed by analysis of variance. Comparisons of HRQoL scores across LTPA groups were performed using analysis of variance, with all sociodemographics variables, lifestyle and geographic data as adjustment variables. The statistical threshold was set at 0.05. Tukey's adjustment for multiple comparisons tests were used. Statistical analysis was performed using SAS<sup>®</sup> system.<sup>[20]</sup>

## RESULTS

### Subjects' characteristics (table 1)

Due to SU.VI.MAX inclusion criterion, men were in average 5 years older than women, and thus were more frequently retired (21.2% vs. 9.1%). Majority of subjects lived in urban poles. Minority of subjects, especially men, were living alone. About one third of men and women had university or equivalent education level. 85% (with 54% of former smoker) of men and 86.7% (with 33.4% of former smoker) of women were non-smokers. Men were more frequently excessive drinkers than women (29% vs. 6.9%). Time spent watching television was around 2-3 hours/day for one third of men and women. LTPA in women was more

frequently irregular (37.3%) and moderate (36.6%), whereas in men, repartition according to LTPA was 27.7% for irregular, 36.4% for moderate and 26.6% for vigorous. For subjects with 'physically active behaviour' (i.e. irregular, moderate or vigorous LTPA groups), 85.5% of men practised gardening, walking for pleasure and/or jogging and 89.1% of women practised walking for pleasure, gardening and/or gymnastic (not shown).

### **Determinants of HRQoL (table 2)**

Women had lower HRQoL scores than men in all dimensions (except General health,  $p=0.09$ ). Individuals living with partner had better HRQoL scores than person who did not ( $p<.05$  for all dimensions) except for Physical functioning and PCS score for which there was no significant relation.

HRQoL scores corresponding to physical components (i.e. Physical functioning, Role-physical, Bodily pain and PCS score) as well as General health were lower with advancing age. Inversely, HRQoL in Mental health dimension and MCS score increased with age. The same trend was observed in the other dimensions corresponding to mental component (i.e. Role-emotional and Vitality) and in Social functioning dimension, but not significantly.

BMI was inversely related with physical components of HRQoL but not with mental components, except for a positive association with the MCS score.

Subjects with lower education level had lower HRQoL scores in Physical functioning, Bodily pain, Mental health and PCS score. HRQoL scores did not differ in all other dimensions.

Tobacco habits were related to Physical functioning and Role-emotional: smokers had lower HRQoL. Excessive alcohol drinkers ( $\geq 20$  and  $\geq 30$  g/d for women and men, respectively) had lower HRQoL in all dimensions except Physical functioning, Role-physical, Social functioning and PCS scores which were not associated.

Type of resident location was only related to PCS score: subjects who resided in rural municipalities had worse HRQoL. Subjects who spent up to 3 hours per day watching TV had lower HRQoL in Bodily pain, Mental health, General health dimensions and MCS score.

Finally, LTPA was related to all HRQoL dimensions, with better scores for vigorous category.

### **Relation between HRQoL and LTPA (table 3)**

When adjusting for all sociodemographic, lifestyle and geographic variables, HRQoL remained related to LTPA for men (except in role-emotional dimension) and women.

For women, significant differences were found between inactive and vigorous LTPA groups with HRQoL differences of at least 5 points for all dimensions, of 2.5 and 3 points for PCS and MCS scores, respectively. Similar results were found between irregular and vigorous LTPA groups in women, but with smaller HRQoL differences than those found between inactive and vigorous LTPA groups. HRQoL differences between inactive and vigorous LTPA groups for men were at least of 4 points in Physical functioning, Bodily pain, Mental health dimensions, around 9 points in Vitality and General health dimensions, and of 3 points in PCS score. Moreover, significant differences (but smaller than those observed between inactive and vigorous LTPA groups) were found between irregular and vigorous LTPA men's groups in all dimensions (except Role-emotional), with HRQoL differences ranging from 1.8 points (PCS score) to 8.2 points (Vitality).

For men and women, inactive and irregular LTPA groups had similar HRQoL (except in Physical functioning dimension). For men and women, vigorous LTPA subjects had better HRQoL than moderate LTPA subjects in Physical functioning, Bodily pain, Vitality and General health dimensions and in PCS score.

### **Relation between HRQoL and meeting PHR (figure 1)**

When subjects were considered as meeting (moderate and vigorous LTPA) or not (inactive and irregular LTPA) PHR, the same trend was found (except in Bodily pain dimension for women): women and men who did not meet PHR had lower HRQoL than women and men who did. Differences ranged from 2.4 (Mental health) to 4.5 (Vitality) and from 2.2 (Bodily pain) to 5.7 (Vitality) for women and men, respectively.

## **DISCUSSION**

Results of the present study showed that, in a relatively large sample of French adults men and women, a higher level of LTPA was associated with a higher level of HRQoL in both men and women whatever the HRQoL dimension considered, after adjustment on several HRQoL correlates. More specifically, meeting PHR for physical activity was associated with higher HRQoL scores (except for bodily pain dimension in women).

Our findings have a number of limitations. First, subjects were enrolled in a nutritional intervention study. Although a previous report on baseline characteristics of the participants of the SU.VI.MAX. study showed that the study sample was close to the national population with regard to geographic density and socioeconomic status<sup>[10,11]</sup>, these subjects may have a healthier lifestyle. This may explain the high proportion of subjects achieving the PHR for

physical activity and having high HRQoL scores. Second, subjects with cardiovascular disease or cancer, or who had been confined to bed more than one month during the period covered by the physical activity questionnaire were excluded but we could not control for other chronic conditions or life events potentially affecting LTPA, HRQoL, or both. Third, self-administered questionnaires were used to assess LTPA and HRQoL, thus some misclassifications may have occurred. It should be noted that the way physical activity results are scored, and categories of LTPA defined, may affect such results.<sup>[21]</sup> Moreover, physical activity at work and household-related physical activity may also affect HRQoL but was not considered here. Finally, the cross-sectional design of the study does not allow to conclude on causality, although longitudinal design would not provide complete evidence.

Important differences in HRQoL dimensions were observed between LTPA categories (1.6 to 9 points in women, 2.2 to 9 points in men). Sociodemographic, lifestyle and geographic variables were related to HRQoL - as found in our study - and LTPA.<sup>[22]</sup> Accordingly, it is important to take them into account when studying the relation between HRQoL and LTPA. If a 5-10 points change is considered as clinically significant in populations with a variety of illnesses<sup>[23]</sup>, differences observed between LTPA categories in this study were all the more meaningful since they were observed in population of apparently healthy subjects.

Previous cross-sectional studies have found that higher level of physical activity were associated with one or more HRQoL dimensions, in both men and women.<sup>[4-6,24]</sup> In two studies, HRQoL was assessed using the SF-36 questionnaire<sup>[6,24]</sup> and a number of unhealthy days was used in one study.<sup>[4]</sup> Physical activity was assessed using questionnaire designed for specific survey<sup>[4,24]</sup> or using stage of change for exercise behavior.<sup>[6]</sup> Despite the use of different instruments in these studies, our results are in line with previous one even if these latter were not adjusted on so many HRQoL determinants as our. Laforge et al. found that exercise stage was associated with all dimensions of HRQoL after adjustment on age, gender and education level, and a stronger relation was observed for physical functioning, general health and vitality dimensions.<sup>[6]</sup> It has been shown that the proportion of adults reporting 14 or more unhealthy days was significantly lower among those who attained recommended levels of physical activity.<sup>[4,5]</sup> These authors observed poorer HRQoL in subjects participating in extended periods ( $\geq 90$  minutes per day) of physical activity.<sup>[5]</sup> In the present study, higher intensity in LTPA was associated with greater HRQoL. The level achieved in the vigorous category in our study was lower than those reported in Brown's study.<sup>[5]</sup> It can be suggested that a threshold above which physical activity may not be beneficial could exist. Wendel-Vos

---

et al. showed that higher LTPA was mainly associated with higher physical components in cross-sectional analyses, but predominantly with mental components in longitudinal analyses.<sup>[24]</sup>

Subjects meeting PHR had better HRQoL than those who were not suggesting that these recommendations may be applicable to HRQoL and not only to objective health outcomes. If perception of positive health benefits of physical activity increase with increasing physical activity level, it is important to plan public health interventions designed to promote physical activity and to advise people on the adverse health consequences of a sedentary lifestyle. From a public health perspective, it is also important to consider the environmental factors which are known to be associated with participation in physical activity.<sup>[25,26]</sup>

In conclusion, subjects meeting PHR had better HRQoL than those who did not, particularly in Vitality dimension which appeared to be clinically significant. When considering LTPA groups, most of HRQoL differences were clinically significant, particularly in women and when comparing inactive vs. vigorous groups.

Studying the relationship between physical activity and HRQoL is interesting because of the potential action of physical activity on both health and wellness through improving HRQoL. Some studies investigating the influence of the type of physical activity on HRQoL could help to define more precise PHR. In addition, further studies are needed to determine the minimum and maximum thresholds below and above which physical activity have no or negative benefits on HRQoL. Moreover, longitudinal studies are necessary to recognize and value subject perceptions of change in HRQoL with physical activity. Our findings showed that meeting PHR for physical activity, even moderate, was beneficial for HRQoL which strengthen PHR interest. Moreover, practising more was associated with additional benefit.

### **Acknowledgements**

The SU.VI.MAX project received support from public and private sectors. Special acknowledgements are addressed to Fruit d'Or Recherche, Lipton, Cereal, Candia, Kellogg's, CERIN, LU/Danone, Sodexho, L'Oréal, Estée Lauder, Peugeot, Jet Service, RP Scherer, France Telecom, Becton Dickinson, Fould Springer, Boehringer Diagnostic, Seppic Givaudan Lavirotte, Le Grand Canal, Air Liquide, Carboxyque, Klocke, Trophy Radio, Jouan, Perkin Elmer.

The authors are very grateful to Etienne Le Bihan for assistance in statistical analyses.

## References

- [1] Fabre C, Massé-Biron J, Chamari K, et al. Evaluation of quality of life in elderly healthy subjects after aerobic and/or mental training. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;28:9-22.
- [2] Joos B, Uebelhart D, Michel BA, et al. Influence of an outpatient multidisciplinary pain management program on the health-related quality of life and the physical fitness of chronic pain patients. *J Negat Results Biomed* 2004;3:1.
- [3] Oldervoll LM, Kaasa S, Hjermsstad MJ, et al. Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer* 2004;40:951-62.
- [4] Brown DW, Balluz LS, Heath GW et al. Associations between recommended levels of physical activity and health-related quality of life. Findings from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) survey. *Prev Med* 2003;37:520-8.
- [5] Brown DW, Brown DR, Heath GW et al. Associations between physical activity dose and health-related quality of life. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:890-6.
- [6] Laforge RG, Rossi JS, Prochaska JO, et al. Stage of regular exercise and health-related quality of life. *Prev Med* 1999;28:349-60.
- [7] Stewart AL, Hays RD, Wells KB, et al. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:719-30.
- [8] Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.
- [9] American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:265-74.
- [10] Herberg S, Galan P, Preziosi P et al. Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins

and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS STUDY. *INTERNAT J VIT NUTR RES* 1998;68:3-20.

- [11] Herberg S, Preziosi P, Briançon S et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998;19:336-51.
- [12] Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903-12.
- [13] Perneger TV, Leplège A, Etter JF, et al. Validation of a french-language version of the mos 36-item short form health survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1051-60.
- [14] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, et al. The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013-23.
- [15] Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: a user's manual. Boston, MA: 5th, 1994.
- [16] Kriska AM, Knowler WC, LaPorte RE et al. Development of questionnaire to examine relationship of physical activity and diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990;13:401-11.
- [17] Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1119-24.
- [18] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504.
- [19] Le Jeannic T, Vidalenc J. Pôles urbains et périurbanisation - Le zonage en aires urbaines. *INSEE Première* 1997; 516.
- [20] SAS Institute Inc. SAS/STAT User's guide, Release 8.2. Cary, NC, USA, 1999.

- [21] Sarkin JA, Nichols JF, Sallis JF, et al. Self-report measures and scoring protocols affect prevalence estimates of meeting physical activity guidelines. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:149-56.
- [22] Bertrais S, Preziosi P, Mennen L, et al. Sociodemographic and Geographic Correlates of Meeting Current Recommendations for Physical Activity in Middle-Aged French Adults: the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SUVIMAX) Study. *Am J Public Health* 2004;94:1560-6.
- [23] Ware JE, Snow K, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide. Boston MA, 1993.
- [24] Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Tijhuis MA, et al. Leisure time physical activity and health-related quality of life: cross-sectional and longitudinal associations. *Qual Life Res* 2004;13:667-77.
- [25] Bauman A, Smith B, Stoker L, et al. Geographical influences upon physical activity participation: evidence of a 'coastal effect'. *Aust N Z J Public Health* 1999;23:322-4.
- [26] Humpel N, Owen N, Leslie E. Environmental factors associated with adults' participation in physical activity: a review. *Am J Prev Med* 2002;22:188-99.

**Table 1: Characteristics of subjects according to gender**

	Men (n=2333)		Women (n=3321)	
		N		N
<b>Age (years) [mean(sd)]</b>	2333	52.1 ( 4.6 )	3321	47.6 ( 6.5 )
<b>Occupational status [%]</b>	2245		3227	
Retired		21.2		9.1
<b>Marital status [%]</b>	2259		3193	
Living with partner		90.3		81.6
<b>Type of resident location [%]</b>	2332		3319	
Urban poles		56.8		59.2
Peri-urban zones		15.9		16.5
Multipolarized areas		3.9		2.7
Rural municipalities		23.4		21.6
<b>Education level [%]</b>	2291		3224	
Primary school		24.7		20.4
High school		37.1		42.0
University or equivalent		38.2		37.6
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>) [mean(sd)]</b>	2270	25.7 ( 3.2 )	3191	23.7 ( 4.0 )
<b>Tobacco habits [%]</b>	2328		3297	
Non-smoker		31.0		53.3
Former smoker		54.0		33.4
Current smoker		15.1		13.3
<b>Alcohol consumption (g/day) [%]</b>	2173		3000	
None		19.7		45.1
Moderate		51.4		48.0
Excessive <sup>a</sup>		29.0		6.9
<b>Time spent watching TV (hours/day) [%]</b>	2203		3055	
< 1		11.7		12.8
[1-2[		27.5		27.3
[2-3[		36.5		37.1
≥ 3		24.4		22.7
<b>Leisure-time physical activity [%]</b>	2333		3321	
Inactivity		9.7		11.6
Irregular		27.7		37.3
Moderate		36.4		36.3
Vigorous		26.1		14.8

<sup>a</sup> ≥ 20 and 30 g/day for women and men, respectively

Table 2: Determinants of HRQoL SF-36 dimensions

	Physical functioning	Role-physical	Bodily pain	Mental health	Role-emotional	Social functioning	Vitality	General health	PCS	MCS
<b>Intercept</b>	83.34	75.26	64.90	59.95	80.49	73.20	52.63	66.19	49.54	42.55
<b>Male</b>	<b>4.95 ***</b>	<b>6.40 ***</b>	<b>6.43 ***</b>	<b>4.95 ***</b>	<b>7.12 ***</b>	<b>4.06 ***</b>	<b>5.04 ***</b>	1.04	<b>1.60 ***</b>	<b>2.35 ***</b>
<b>Age (years)</b>	<b>-0.30 ***</b>	<b>-0.28 ***</b>	<b>-0.32 ***</b>	<b>0.23 ***</b>	0.08	0.10	0.08	<b>-0.21 ***</b>	<b>-0.19 ***</b>	<b>0.15 ***</b>
<b>Living with partner</b>	0.28	<b>3.09 **</b>	<b>2.51 **</b>	<b>1.42 *</b>	<b>4.28 ***</b>	<b>3.21 ***</b>	<b>2.16 **</b>	<b>1.70 *</b>	0.50	<b>1.36 ***</b>
<b>Retired</b>	0.32	-0.30	0.26	<b>1.88 *</b>	1.11	0.51	1.50	0.65	-0.15	0.83
<b>Type of resident location</b>										
Urban poles	0.56	0.54	1.25	-1.06	-1.23	-0.67	-0.34	0.58	<b>0.63 *</b>	-0.57
Peri-urban zones	0.71	1.05	1.86	-0.38	0.04	-0.02	-0.52	1.71	<b>0.78</b>	-0.34
Multipolarized areas	1.24	-0.40	1.03	-0.41	0.18	0.28	-0.54	-0.91	<b>0.30</b>	-0.35
Rural municipalities	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<b>0.00</b>	0.00
<b>Education level</b>										
Primary school	<b>-1.90 ***</b>	-1.40	<b>-4.14 ***</b>	<b>-1.75 *</b>	-1.08	-1.45	-0.87	-0.95	<b>-0.92 **</b>	-0.53
High school	<b>-0.75</b>	-1.26	<b>-2.15</b>	<b>-0.42</b>	-0.54	-1.09	-0.40	0.51	<b>-0.36</b>	-0.19
University or equivalent	<b>0.00</b>	0.00	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	<b>0.00</b>	0.00
<b>Time spent watching TV (hours/day)</b>										
Lower than 1	0.70	0.62	<b>3.49 **</b>	<b>1.72 *</b>	0.59	-0.68	1.39	<b>3.63 ***</b>	0.90	<b>0.55 *</b>
1-2	1.14	1.25	<b>0.81</b>	<b>2.17</b>	2.25	1.10	1.57	<b>2.50</b>	0.40	<b>1.19</b>
2-3	0.80	0.86	<b>0.19</b>	<b>1.35</b>	1.20	-0.07	0.87	<b>1.46</b>	0.30	<b>0.59</b>
Up to 3	0.00	0.00	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	0.00	0.00	0.00	<b>0.00</b>	0.00	<b>0.00</b>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>-0.66 ***</b>	<b>-0.29 **</b>	<b>-0.45 ***</b>	0.04	-0.07	0.00	-0.12	-0.08	<b>-0.21 ***</b>	<b>0.09 *</b>
<b>Tobacco habits</b>										
Non-smoker	<b>1.03 *</b>	0.76	0.09	1.41	<b>3.77 *</b>	1.34	0.03	-0.10	-0.19	0.88
Former smoker	<b>1.39</b>	-0.86	-0.57	1.30	<b>2.11</b>	1.67	0.58	0.17	-0.27	0.83
Current smoker	<b>0.00</b>	0.00	0.00	0.00	<b>0.00</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Alcohol consumption (g/day)</b>										
None	0.30	2.39	<b>1.69 *</b>	<b>2.36 *</b>	<b>3.88 *</b>	1.47	<b>2.43 **</b>	<b>0.78 *</b>	0.15	<b>1.45 **</b>
Moderate	0.63	2.00	<b>2.18</b>	<b>1.94</b>	<b>3.56</b>	1.26	<b>1.85</b>	<b>1.73</b>	0.41	<b>1.15</b>
Excessive <sup>a</sup>	0.00	0.00	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	0.00	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	0.00	<b>0.00</b>
<b>Leisure-time physical activity</b>										
Vigorous	<b>6.90 ***</b>	<b>5.98 ***</b>	<b>5.47 ***</b>	<b>4.83 ***</b>	<b>6.36 ***</b>	<b>5.30 ***</b>	<b>8.58 ***</b>	<b>6.61 ***</b>	<b>2.63 ***</b>	<b>2.37 ***</b>
Moderate	<b>4.27</b>	<b>3.72</b>	<b>1.46</b>	<b>2.94</b>	<b>4.14</b>	<b>3.01</b>	<b>4.25</b>	<b>2.41</b>	<b>1.18</b>	<b>1.49</b>
Irregular	<b>2.86</b>	<b>2.02</b>	<b>1.45</b>	<b>1.47</b>	<b>1.88</b>	<b>0.92</b>	<b>0.99</b>	<b>0.70</b>	<b>0.75</b>	<b>0.37</b>
Inactivity	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>

HRQoL = health-related quality of life

PCS &amp; MCS = physical &amp; mental summary scores

Numbers represent regression parameter estimate, p value correspond to Fisher test from analysis of variance

In bold, statistical significant relation between factor and HRQoL

\* p&lt;0.05; \*\* p&lt;0.01; \*\*\* p&lt;0.001

<sup>a</sup> ≥ 20 and ≥30 g/day for women and men, respectively

**Table 3: SF-36 HRQoL scores according to leisure-time physical activity (LTPA) groups, by sex**

	Inactivity	Irregular	Moderate	Vigorous	p <sup>g</sup>	<sup>h</sup>
<b>WOMEN</b>						
Physical functioning	85,9 ± 1,9	88,3 ± 1,5	89,9 ± 1,5	93,2 ± 1,8	<.0001	a,b,c,d,e,f
Role-physical	77,0 ± 4,4	80,6 ± 3,5	81,5 ± 3,4	85,2 ± 4,1	0,002	c,e
Bodily pain	68,7 ± 3,3	69,9 ± 2,6	69,5 ± 2,5	74,2 ± 3,1	0,001	c,e,f
Mental health	62,7 ± 2,7	64,5 ± 2,2	65,8 ± 2,1	68,2 ± 2,5	0,00024	b,c,e
Role-emotional	71,1 ± 5,0	73,8 ± 4,0	75,7 ± 3,9	80,1 ± 4,7	0,002	c,e
Social functioning	74,8 ± 3,2	76,7 ± 2,5	78,5 ± 2,5	81,0 ± 3,0	0,00027	b,c,e
Vitality	55,8 ± 2,7	56,8 ± 2,1	59,8 ± 2,1	63,9 ± 2,5	<.0001	b,c,d,e,f
General health	71,6 ± 2,6	70,9 ± 2,1	72,7 ± 2,0	76,7 ± 2,4	<.0001	c,e,f
Physical Component Summary	50,8 ± 1,1	51,3 ± 0,9	51,7 ± 0,8	53,3 ± 1,0	<.0001	c,e,f
Mental Component Summary	43,9 ± 1,6	44,7 ± 1,3	45,6 ± 1,3	46,8 ± 1,5	0,00054	b,c,e
<b>MEN</b>						
Physical functioning	88,3 ± 2,1	92,1 ± 1,5	93,0 ± 1,4	95,2 ± 1,5	<.0001	a,b,c,e,f
Role-physical	85,8 ± 4,4	84,8 ± 3,2	87,8 ± 3,0	88,7 ± 3,3	0,05	e
Bodily pain	72,4 ± 3,6	74,2 ± 2,6	74,5 ± 2,4	78,0 ± 2,7	0,002	c,e,f
Mental health	70,2 ± 2,9	70,8 ± 2,1	72,5 ± 1,9	74,1 ± 2,2	0,003	c,e
Role-emotional	84,3 ± 4,9	84,7 ± 3,6	87,5 ± 3,3	87,6 ± 3,7	0,17	
Social functioning	82,4 ± 3,4	81,4 ± 2,5	84,0 ± 2,3	86,2 ± 2,5	0,00046	e
Vitality	61,9 ± 2,9	62,5 ± 2,1	66,1 ± 1,9	70,8 ± 2,2	<.0001	b,c,d,e,f
General health	69,1 ± 2,8	72,3 ± 2,1	73,7 ± 1,9	78,1 ± 2,1	<.0001	b,c,e,f
Physical Component Summary	50,8 ± 1,1	52,0 ± 0,8	52,4 ± 0,7	53,7 ± 0,8	<.0001	b,c,e,f
Mental Component Summary	48,9 ± 1,6	48,3 ± 1,2	49,8 ± 1,1	50,4 ± 1,2	0,002	d,e

HRQoL = health-related quality of life

adjusted HRQoL mean ± 95% confidence interval

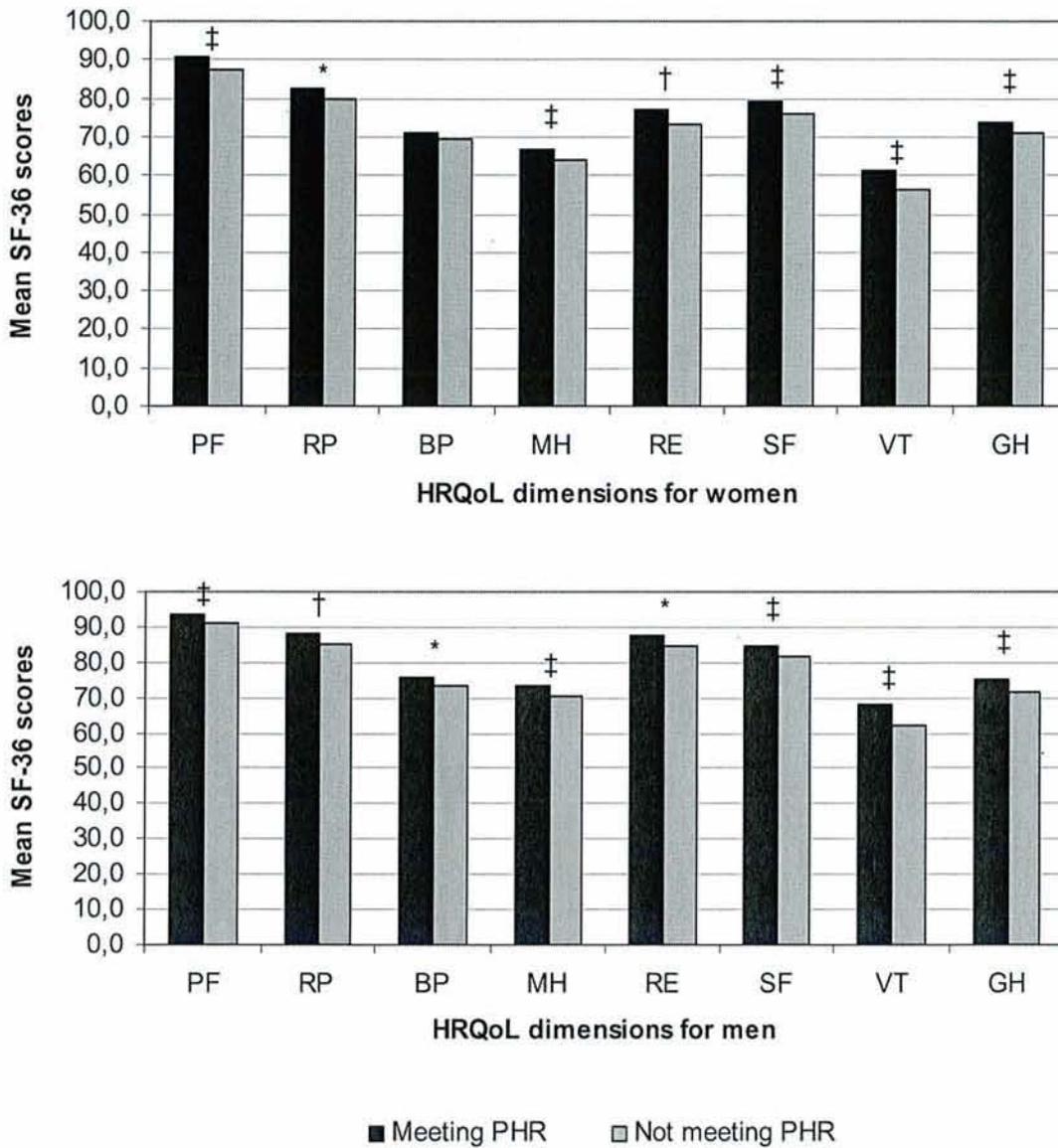
<sup>g</sup> global effect test from analysis of variance, adjusted for age, body mass index, tobacco habits, alcohol consumption, marital situation, type of resident location, education level and time spent watching TV

<sup>h</sup> HRQoL means comparisons according to LTPA groups (tukey's test for multiple comparisons)

a=inactivity vs.irregular; b= inactivity vs. moderate; c= inactivity vs. vigorous;

d= irregular vs. moderate; e= irregular vs. vigorous; f= moderate vs. vigorous

**Figure 1. HRQoL mean scores according to Public Health Recommendations for physical activity, by gender.**



\*p<.05, † p<.01, ‡ p<.001

PF physical functioning, RP role-physical, BP bodily pain, MH mental health, RE role-emotional, SF social functioning, VT vitality and GH general health

## **Impact de la survenue d'un cancer sur la qualité de vie liée à la santé : une étude longitudinale**

L'originalité de cette étude par rapport aux études que l'on trouve dans la littérature résidait dans le fait que l'on disposait d'une mesure de la qualité de vie liée à la santé avant la survenue du cancer, chose qui n'avait jamais été faite auparavant. D'autre part, le fait de disposer d'un groupe de référence issu de la même population que celle des sujets ayant eu un cancer nous a permis de comparer les évolutions de qualité de vie liée à la santé avec plus de précision. Par contre, le fait que l'on ne puisse pas contrôler le moment de la mesure (les délais entre survenue du cancer et la mesure de la qualité de vie liée à la santé variaient de 2 jours à 2 ans) et l'hétérogénéité des diagnostics de cancer posent la question de savoir quel impact était réellement mesuré.

Pour la réalisation de ce travail, il a fallu retourner dans le dossier de tous les sujets pour lesquels il avait été diagnostiqué un cancer (grâce au compte-rendu anatomo-pathologique) afin de retracer l'histoire de chaque cancer, notamment sur la mise en place de traitements, et sur l'évolution de ce cancer. L'article correspondant à cette recherche a été publié dans 'Health and Quality of Life Outcomes', nouveau journal international avec comité de lecture, où les articles sont disponibles via Internet uniquement.

**Title:** Impact of cancer occurrence on health-related quality of life: A longitudinal pre-post assessment.

**Article type:** Research

**Authors:** Stéphanie Boini <sup>1,2</sup>, Serge Briançon <sup>1,2</sup>, Francis Guillemin <sup>1,2</sup>, Pilar Galan <sup>3</sup>, Serge Hercberg <sup>3</sup>.

**Institutional address:**

<sup>1</sup> EA 3444 - Ecole de Santé Publique, Faculté de médecine, Université Henry Poincaré de Nancy, 9 avenue de la forêt de Haye, BP 184, 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, FRANCE

<sup>2</sup> Centre d'Epidémiologie Clinique - INSERM, Hôpital Marin, 92 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, C.O. n° 35, 54035 NANCY Cedex, FRANCE

<sup>3</sup> Unité 557 – Unité Mixte de Recherche Inserm/Inra/Cnam, 5 rue Vertbois, 75003 PARIS, FRANCE

**E-mail address:**

[stephanie.boini@sante-pub.u-nancy.fr](mailto:stephanie.boini@sante-pub.u-nancy.fr)

[serge.briancon@sante-pub.u-nancy.fr](mailto:serge.briancon@sante-pub.u-nancy.fr), the corresponding author

[francis.guillemin@sante-pub.u-nancy.fr](mailto:francis.guillemin@sante-pub.u-nancy.fr)

[s\\_galan@vnam.cnam.fr](mailto:s_galan@vnam.cnam.fr)

[hercberg@vnam.cnam.fr](mailto:hercberg@vnam.cnam.fr)

**Abstract** (278 words)

**Background:** Investigations focusing and implementing on the impact of cancer on health-related quality of life (HRQoL) by the way of a mean comparison between cancer patients and subjects from the general population, are scarce and usually cross-sectional. Longitudinal application of HRQoL instruments to a general, initially healthy population allows for change to be assessed as an event occurs, rather than afterwards. The objective of the present study was to investigate the impact of newly diagnosed cancer on HRQoL.

**Methods:** The 36-item Short Form (SF-36) and 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) were applied to the French SU.VI.MAX cohort in 1996 and 1998. A controlled longitudinal study was used to determine the impact on HRQoL of newly diagnosed cancer: 84 patients with cancer that occurred between the 2 HRQoL measures were compared with 420 age- and sex-matched cancer-free controls.

**Results:** Initial HRQoL level was similar in the two groups. A new cancer had a particularly marked effect on the SF-36 Physical functioning, Role-physical and General health dimensions (more than 6.6-point difference in change in HRQoL evolution on a 0-100 scale). The Bodily pain and Vitality dimensions were less severely affected (difference in change varying from 4.4 to 6.3 points), and there was no effect on either the GHQ-12 score or the SF-36 Mental health, Role-emotional and Social functioning dimensions.

**Conclusions:** The negative impact of cancer on the lives of patients was assessed in terms of HRQoL. The aspects most likely to be affected were those with a physical component, and general health perceptions. These results can thus help quantify the impact of a new cancer on HRQoL evolution and potentially facilitate early intervention by identifying the most affected HRQoL domains.

---

**Main text** (4397 words)**Background**

Technological advances in cancer therapy led to improve objective outcomes such as survival, objective response to treatment, and toxicity. As cancer care management increased its effectiveness, opportunities and need for using patient's health-related quality of life (HRQoL) became more apparent. In other words, physicians now have an opportunity to add life to years, as well as adding years to life.

Although no formal definition of HRQoL has yet been generally accepted, there is broad agreement that it is a subjective, multidimensional construct comprising three major aspects of functioning: physical, psychological and social. However, this is not a complete picture, as a broad range of aspects may be included such as cognitive functioning [1,2].

Despite the difficulties of going from concept to quantification of patient perceptions, the number of instruments available to measure HRQoL psychometrically has increased rapidly. Assessments can now be made in a variety of distinctive ways using both specific and generic measures. Generic scales include items that cover all major aspects of a person's health and are applicable whatever the person's conditions. Specific scales include only those items likely to be affected by the disease concerned or its treatment, and have been developed for particular disease categories, principally cancer (ranging from cancer overall to specific treatments/phases). Most HRQoL instruments were designed for self-administration and are relatively short. There is no gold-standard questionnaire, and the choice is based on psychometric properties, research objectives and study design [1,3-5].

HRQoL is increasingly used as an outcome measure in oncology research studies [6,7], appearing in a variety of forms in numerous different publications. For example, HRQoL measures may provide descriptive information about patients with cancer and allow to explore the relationships between HRQoL and socio-demographic factors (i.e. sex, age, social situation, and education level) [8,9]. Other investigations focus on differences in HRQoL between groups of cancer patients classified by various characteristics such as disease stage [10-13], prognosis [14] and treatment [15-23]. However, most studies look at the influence of treatment on HRQoL, either to determine the impact of a particular intervention or to explore which of several has a better effect. The efficacy of new therapeutic interventions is now evaluated in terms of their impact on both quantity and quality of life, with the aim of extending survival and improving HRQoL. HRQoL scores can also be used to predict survival, as the better they are, the longer the patient is likely to live [24-28]. All such studies to date have been conducted in populations with established cancer diagnoses.

Investigations comparing HRQoL in cancer patients and subjects from the general population are scarce. They are usually cross-sectional, assessing HRQoL at different times during the course of cancer, and the data collected are generally limited to clinical information (cancer diagnosis, stage, treatment, and prognosis) and demographics (age, sex). HRQoL comparisons with the general (reference) population are invariably less precise and less powerful as many factors with an influence on HRQoL cannot be taken into account, such as family history, personal history (disease), alcohol consumption, tobacco habits, eating habits, life habits, and social situation. Some studies have looked at how HRQoL changes over time, but only in cancer patients with established diagnosis. For example, Ozyilkan et al. [29] and Funk et al. [30] compared one group before and after treatment with a reference population. Other studies have estimated reference population HRQoL scores cross-sectionally [31-33]. None of them considered either how HRQoL varies over the period including the diagnosis of cancer, or how it changes in reference populations. Longitudinal application of HRQoL instruments to a general, initially healthy population would allow for change to be assessed as an event occurs, rather than afterwards. SU.VI.MAX [34,35] longitudinally followed up subjects from a general presumably healthy population, creating an opportunity to track cancer.

The objective of the present study was to investigate the impact of newly diagnosed cancer on HRQoL, using a controlled longitudinal protocol. It is hypothesised that HRQoL was negatively affected by cancer, particularly when the diagnosis is recent.

## Methods

### *SU.VI.MAX study*

The data analysed here were drawn from SU.VI.MAX (SUpplementation en VItamines et Minéraux AntioXidants). SU.VI.MAX was a randomised, double-blind, placebo-controlled, primary-prevention trial designed to test the efficacy of daily supplementation with antioxidant vitamins (vitamin C, 120 mg; vitamin E, 30 mg and beta-carotene, 6 mg) and minerals (selenium, 100 µg and zinc, 20 µg) at nutrition-level doses in reducing the mortality, the incidence of cancers (all sites) and ischemic heart diseases in a French general adult population. A total of 13017 eligible subjects (women aged 35 to 60 years and men aged 45 to 60 years) were enrolled in 1994 and were followed for up to 8 years with yearly visits (alternately for laboratory assessment and clinical examination) and morbidity determination using the Minitel Telematic Network, a small terminal used in France as an adjunct to the telephone.

Data on baseline characteristics of the SU.VI.MAX participants suggested that the selected subjects were close to the national population in terms of geographic density, socioeconomic status, and the distribution of various major risk factors for the diseases under study. The main causes of exclusion were regular use of supplements or refusal of placebo [35]. Subjects included were up to 60 years. The upper cut-off of 60 years was chosen because beyond that age it may be too late to produce an effect with the SU.VI.MAX intervention. The age range was chosen to ensure enough cases of cardiovascular diseases and cancers to achieve adequate statistical power in the SU.VI.MAX study.

HRQoL was a secondary end-point of SU.VI.MAX, with assessment every two years starting in 1996 (questionnaires were sent out by post and returned at the next yearly visit). The complete design of the SU.VI.MAX study is as previously reported [34,35].

#### *HRQoL assessment*

Quality of life was assessed using generic questionnaires: the Medical Outcome Study 36-item short form health survey (SF-36) [36] and the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) [37].

The French-language version of the SF-36 is a validated instrument [38,39] containing 36 items divided into eight dimensions of health using multi-item scales: Physical functioning (10 items), role limitations due to physical functioning (Role-physical) (4 items), Social functioning (2 items), Bodily pain (2 items), Mental health (5 items), role limitations due to emotional functioning (Role-emotional) (3 items), Vitality (4 items) and General Health perceptions (5 items). The eight scales were scored from 0 to 100 (worst to best possible health status). For each dimension, the score represented the mean of item values obtained by the subject when all the items were completed or when the number of missing values was no more than half of the total items. Otherwise, the score was recorded as missing. The frequency of scores for which fewer than half of a scales items were missing ranged from 0.6% (Role-emotional) to 4.7% (Physical functioning).

The French-language version of the GHQ-12 is widely administered to screen for common mental disorders [40-42]. The questionnaire consists of 12 items with four modalities and measures a global psychological dimension. Like the SF-36, the dimension score ranged from 0 to 100. The score was computed as the mean of the item values obtained by the subject when the 12 items were completed or when 6 or more items were present. Otherwise the score was declared missing; 3.5% of scores missed fewer than half the item values.

These questionnaires were chosen by the SU.VI.MAX investigators for their ability to detect change in HRQoL when a disease occurs, particularly cancer (sensitivity to change), and because they have sufficient validity [43]. Internal consistency ranged from 0.80 to 0.92 according to the SF-36 dimensions [44]. In our sample, we found Cronbach's  $\alpha$  coefficients ranging between 0.77 and 0.86. A comparison between the Mental health dimension of SF-36 and the GHQ-12 global score showed the two instruments to have similar psychometric performance (Cronbach's  $\alpha$  coefficients were 0.91 and 0.84 and reliability coefficients were 0.92 and 0.88 for GHQ-12 and SF-36 Mental health dimension respectively), although GHQ-12 is used to detect psychiatric cases, whereas SF-36 estimates mental health in general populations [45]. According to Goldberg et al, psychometric properties of the reduced GHQ versions were comparable to those of the original version. Cronbach's  $\alpha$  coefficient was up to 0.8 and the test-retest coefficient was 0.73 for the GHQ-12 [37]. In our sample, Cronbach's  $\alpha$  coefficient was 0.87.

SF-36 and GHQ-12 findings at the two first time points, 1996 (T1) and 1998 (T2), were used for the present purposes.

#### *Morbidity assessment*

Morbidity was initially addressed in the SU.VI.MAX inclusion questionnaire. Characteristics of interest included: the presence of cancer, body mass index, alcohol consumption, tobacco habits, physical tiredness, cardiovascular disease, diabetes, digestive disorders (stomach or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal hernia, diaphragmatic hernia or gallstones), miscellaneous comorbid conditions (including asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis or renal colic), and number of symptoms (signs of blackout, chest pain, shortness of breath, palpitations, limp, metrorrhagia, leukorrhagia, hemoptysis, hoarseness, dysphagia, gastric pain, intestinal transit problems, rectorrhagia, hematuria, dysuria, pollakiuria, cough-triggered urinary incontinence, cephalgia, rheumatalgia).

During the follow-up period, monitoring of the same comorbidities was by yearly visits (alternately for assessment of laboratory parameters and clinical examination). Details of any abnormality detected were sent to the subject concerned for forwarding to his or her physician. Thereafter, contact was maintained with the participant and the physician in order to monitor medical supervision and verify the conclusions of follow-up visits. In addition, the Minitel allowed participants to provide and receive information via the main SU.VI.MAX

computer server. They were able to complete computerised questionnaires off-line and transmit data during brief telephone connections. Each month, participants had an opportunity to report any health events, medical consultations or hospitalisations that had occurred since the previous assessment. When they occurred, an in-depth investigation was undertaken involving the subject or his or her family (in case of death) and any relevant medical personnel (general practitioner or hospital staff, for example). If the Minitel connection was broken for a long period, or if a participant failed to appear at a SU.VI.MAX follow-up visit, an investigation was launched to determine why and to monitor the subject's subsequent participation. If the family or the SU.VI.MAX investigators reported the death of a patient, the official death certificate was obtained and the cause of death determined. When a suspected event occurred, all relevant records, including the results of diagnostic tests and procedures (imaging, endoscopy, cytology, biopsy, surgery, etc.) were collected from the subject or the relevant hospital, laboratory, or institution, and scrutinised at the SU.VI.MAX co-ordinating centre. Cancer-related information - i.e. type of cancer (cancer histology), stage, date of diagnosis (as confirmed on the pathology report), treatment at the time of diagnosis, and date of treatment were ascertained by research staff trained to conduct medical reviews and confirmed by mandatory provision of histological evidence.

### *Subjects*

Because 3 recruitment centres were - for logistic reasons - unable to participate in the HRQoL study, only 9223 subjects are considered here; 7468 (81%) filled in T1 HRQoL questionnaire. Those in whom cancers developed between T1 and T2 were defined as cancer cases. If T2 data were missing, the period T1 + 2 years was considered. Those who had a cancer occurrence before T1 were excluded. The constitution of the groups was as illustrated in Figure 1.

The controlled longitudinal study of the impact of cancer occurrence involved:

- 84 of 108 cancer cases for whom there were both T1 and T2 data; and
- 420 age- and sex-matched controls randomly selected from among a subsample of the 7272 cancer-free subjects: 5823 subjects (80.1%) filled in the T2 HRQoL questionnaire.

With 84 cancer cases, 420 controls were required to detect a difference of 5 points on the SF-36 scale between the two groups using a type I error of 5%, an estimated mean standard deviation of 20, and a power of 80%.

---

All subjects were selected regardless of how they had been randomised in SU.VI.MAX, the double-blind code of which was not broken.

### *Statistical analysis of data*

#### *Descriptive analysis*

All descriptive statistics are presented as means and standard deviations for quantitative variables, and as absolute and relative frequencies for categorical variables. HRQoL scores are presented as means with their 95% confidence intervals.

#### *Controlled longitudinal study of the impact of cancer occurrence*

Cancer and cancer-free groups were compared for initial characteristics. Tests based on chi-square and on the t-test were used for categorical and quantitative variables, respectively. Factors that differed between the two groups were selected as adjustment variables in the multivariate analysis.

First, the HRQoL scores for the two groups were compared at T1 (i.e. before cancer occurrence), to confirm that they were similar. Second, the impact on HRQoL over time of cancer occurrence was assessed using a linear mixed model for repeated measures; within variables were the two measures of HRQoL, and between variables were group and adjustment variables.

Two levels of type I error were used:

- 10% to determine a statistically significant difference between those variables to be considered as adjustment variables in the multivariate analysis.
- 5% to determine statistical significance in the final multivariate analysis.

Statistical analysis was performed using SAS<sup>®</sup> system [46].

## **Results**

### *Cancer subjects characteristics*

In the cancer group, ages ranged between 36 and 61 years, with a mean of 51 years; 61 subjects (56.5%) were female. Eighty-four (79%) of 108 subjects had both T1 and T2 HRQoL data. The disease characteristics of this subgroup are presented in Table 1.

Most cancers were of the breast (21.4%), cutaneous (30.9%), colo-rectal (13.1%), or prostatic (14.3%). Mean time between date of cancer diagnosis and T2 was 15.2 months (range, 2 days to 2 years). The majority of cases were at stage 0, I or II (95.1%), and treatment was

essentially surgical (88.1%). Mean time between surgery and T2 was 15.6 months (range, 13 days to 2 years). With regard to the 24 subjects for whom T2 data were missing, no difference in initial characteristics were observed compared with the remainder, other than that they had more physical tiredness. Types of cancer were: breast (n=6), cutaneous (n=3), lung (n=3), colo-rectal (n=2), prostate (n=1), hematologic (n=4), bladder (n=2), and other (n=3). 58.3% had surgery, 33.4% had radiotherapy and 29.2% had chemotherapy. 70.6% were at stage 0, I or II. One reason for missing T2 data was death (11 subjects). 5 died subjects were at stage III or IV. HRQoL scores at T1 were non-significantly lower in the group without T2 data. General health and Mental health dimensions were most affected, with differences in scores of 9.6 (p=0.01) and 8 (p=0.05), respectively.

#### *Controlled longitudinal study of the impact of cancer occurrence*

Characteristics of the cancer and cancer-free groups are illustrated in Table 2. There was no difference between the 2 groups except that the cancer group was more likely to be educated to high school diploma level (p=0.09), and felt more physical tiredness (p=0.07).

After adjustment taking into account these differences, HRQoL scores at T1 (i.e. before cancer occurrence) were similar in the two groups (Table 3). At T1, the cancer group had non-significantly higher scores in all dimensions other than Role-physical and Role-emotional, which were non-significantly lower. Between T1 and T2, all HRQoL scores decreased in the cancer group, whereas those of the cancer-free group were unchanged. The impact of cancer occurrence was most pronounced in the Physical functioning, Role-physical and General health dimensions. The difference in change (defined as the difference between the cancer and cancer-free groups in how much HRQoL changed) ranged from -6.6 (Physical functioning) to -15.2 (Role-physical). In the Bodily pain and Vitality dimensions, the difference in change was -6.3 and -4.4, respectively. The Role-emotional, Mental health and Social functioning dimensions and the GHQ-12 score were not significantly affected by a cancer occurrence.

#### *Comparisons with HRQoL scores in the general French population*

When looking for HRQoL scores in a representative sample of the general French population (45-54 years) [44], the scores in the cancer-free group were lower, with absolute differences of 5 points maximum in all dimensions of the SF-36 except Bodily pain and Mental health (difference about 7 points).

---

HRQoL scores in the cancer-free group were lower compared to scores observed in a sample without chronic disease (except Role-emotional and Social functioning), and better compared to scores observed in a sample with chronic disease. In most of the dimensions, absolute differences were of 5 points maximum [43].

## Discussion

The results of the present study show that cancer occurrence had a negative impact on HRQoL. The effect of cancer was strong in all dimensions of the SF-36 (other than Mental health, Role-emotional and Social functioning), and particularly so in Physical functioning, Role-physical, Bodily pain and General health, for which there was an at least 6.3 point difference in change in HRQoL over time. The GHQ-12 score was not at all affected by cancer occurrence.

The choice of outcome measure may have important effects on the results of studies such as this. HRQoL instruments are used on the assumption that they are valid, reliable and sensitive [43]. The SF-36 has been shown to be valid and reproducible [38,39], and the GHQ-12 has comparable psychometric performance to that of the mental dimension of SF-36, although their objectives are complementary [45]. GHQ-12 has been used as a psychiatric screening instrument and to describe the mental health of a defined population. The SF-36 questionnaire has proven to be useful in monitoring general and specific populations, comparing the burdens of different diseases, differentiating the health benefits of different treatments, and in screening individual patients.

A generic tool was used in the present study both because a general population was involved and in order to allow for a controlled comparison with it. Generic measures cover a broad range of HRQoL dimensions in a single instrument and are applicable in a wide variety of populations, but they are less responsive than specific tools that focus on a particular disease or symptom.

As in most longitudinal investigations, part of the present initial sample was lost to follow-up. It is possible that the factors that led people to refuse to participate or to give up the study between T1 and T2 were related to their state of health.

SUVIMAX inclusion criteria (age up to 60 years) mean that the cancer cases may only represent the population of cancer occurring before 64 years which are a few part of overall cancers. However, it is likely that the impact of cancer on HRQoL doesn't vary much with age.

---

HRQoL scores in the control group are similar to normative scores described elsewhere [43,44], supporting the validity of our control group. HRQoL among cancer-free controls changed little over the 2 years of follow-up except for a minor improvement (+ 2 points maximum in 2 years) in most dimensions.

Although the cancer group was small and diverse, there were sufficient data concerning characteristics such as stage of disease and treatment to show that the cancer group was relatively homogeneous in terms of stage (no stage IV and 3 stage III cancers) and treatment (essentially surgical). The mean time between date of surgery and the second HRQoL measurement was 15 months, perhaps leading to a reduce impact of treatment on T2 HRQoL assessment. The sample size did not permit the analysis to be limited to subjects with the same type of cancer, but when stage III was excluded, the results were similar to those presented here, confirming their validity. Moreover, the same results were found when the analyses were repeated excluding cutaneous cancers (which are reputed to be less aggressive), but retaining melanoma. No analysis by cancer site was possible because of lack of power.

Lack of power due to the small sample size may have prevented some of the present results from reaching statistical significance. However, sufficient power was available to detect differences of 5 points from the respective control groups (the matching strategy increased the power). The literature on the SF-36 health survey shows that very small differences on the SF-36 can be interpreted as clinically important. Anyway a difference of 5 points of mean HRQoL scores on a 0-100 scale is considered to be clinically and socially relevant [47].

All subjects were selected regardless of how they had been randomised in SU.VI.MAX, the double-blind code of which was not broken. SU.VI.MAX was designed to test the efficacy of daily supplementation over a period of 8 years. Our studies used data from 1996 and 1998 (i.e. 4 years at most after the start of daily supplementation). We can reasonably suppose that any protective effect would not yet have been sufficient in this laps of time to influence estimates of the impact of cancer on HRQoL.

The study design adopted here offers the opportunity to track cancer occurrence. Controlled longitudinal analysis enables changes in HRQoL to be monitored over the period of diagnosis. In contrast, most other investigations look at the impact on HRQoL of existing cancer. The present protocol provides an opportunity to compare HRQoL in cancer subjects with that in controls using longitudinal strategies. Compared with the use of normalised data, selection of controls from the same population as the study group leads to a reduction in inter-individual variability. Enrolling controls in the population from which the cancer cases occurred also allowed HRQoL scores to be adjusted for age, sex, and comorbid conditions. In addition, two

---

measures were performed for both the cancer and the control groups, thus more reducing inter-individual variability. Comparison between cancer patients and controls was also more precise and more powerful.

The acute situation facing patients with a new diagnosis of cancer was expected to have a negative effect on HRQoL. However, although all dimensions were indeed negatively affected by the event, recently diagnosed subjects still had a relatively high HRQoL. This may reflect the ability people have to cope with new situations. The dimensions most impaired by the cancer occurrence were Physical functioning, Role-physical and Bodily pain, all of which have a physical aspect. This is not surprising given that the cancer would have been recently diagnosed and treated essentially by surgery. Some indices, particularly the mental and emotional dimensions, were less affected by cancer occurrence. Courtens et al. [13] found that although functioning and physical and psychological well-being were negatively affected by cancer, newly diagnosed patients were satisfied with life in general and had high HRQoL. Cancer patients receive more attention and support from family and friends than do healthy subjects. They may also learn to value life in other, often new, ways. These results underline the importance of the psychological capacity human beings have to adapt and to cope with stressful life events, such as getting cancer. It has been suggested that newly diagnosed (not terminally ill cancer patients) still have a chance of cure that may strengthen the psychological domains of HRQoL.

Parker et al found in their sample of cancer patients that SF-12 physical score was lower than that of the general population, and SF-12 mental score was comparable to that of the general population, despite some cancer patients reporting significant depressive symptoms [48]. Other studies focused on the impact of cancer on mental health, showing that the diagnosis and treatment of cancer may be associated with anxiety and depression [49-52]. A recent review of the benefits of psychosocial oncology care stated that patients at high risk for distress are those with later stage disease, poorer prognosis, greater disease burden and perhaps younger age [53]. These subgroups are not represented in our sample. This may be why cancer occurrence seemed not to affect mental domains and one may hypothesise that the mental burden of cancer occurs along the course of the disease, with harmful medical intervention and degradation of health status [16,54-56].

The varied schedule of HRQoL measurement after cancer occurrence raises questions about the causes of the negative observed impact, including: the diagnosis itself, treatment, side effects, natural course of the cancer. HRQoL evolution as measured by the EORTC-QLQC30 before and after treatment has been assessed in a sample of female cancer patients. Before

treatment, global HRQoL and emotional functioning were more affected than physical and social functioning. At the first assessment after treatment, physical, role and social functioning decreased significantly. Emotional functioning and global HRQoL improved significantly between pre-treatment and post treatment [57]. Between 3 months and 15 months after surgery for breast cancer, HRQoL of women aged 65 years or older showed significant declines for physical (difference about 10 points) and mental (difference about 3 points) functioning's [58]. Assessments of HRQoL 3 months and 1 year after surgery for breast cancer showed that all dimensions improved over time, but only social and emotional functioning showed a moderate effect size (i.e. between 0.20 and 0.50) [55]. HRQoL as measured by the SF-36 in long-term, disease-free survivors of breast cancer decreased (weakly clinically but statistically significantly) over time in Physical functioning, Role-physical, Bodily pain and General health, whereas Mental health improved over time [59].

## Conclusion

The negative impact of cancer on the lives of patients was assessed in terms of HRQoL. The aspects most likely to be affected were those with a physical component, and general health perceptions. These results can thus help quantify the impact of a new cancer on ongoing HRQoL, and potentially maximise the benefit of early intervention by enabling the most affected HRQoL domains to be targeted. It would be of interest for future studies to investigate the relationship between time since diagnosis and HRQoL. Further follow-up of SU.VI.MAX to obtain more HRQoL data should help elucidate the relationship. Each cancer subject can potentially have four HRQoL measures: one before the cancer emerges and the remainder afterwards.

## *Authors' contributions*

*S. Boini participated in the design of the study, reviewed the literature, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. S. Briançon designed the study, oversaw HRQoL and data collection, provided feedback and guidance on this work. FG, SH and PG participated in the design of the study, provided feedback on this work. SH, PG and S. Briançon are responsible for the SU.VI.MAX trial. All authors collaborated interactively, read and approved the final manuscript.*

## *Acknowledgements*

*S. Boini is grateful to the 'Fondation de France' for its financial support. The authors thank Pr. Thierry Conroy and Agnes Leroux for contribution and precious advises during cancer cases validation and redaction of this manuscript, Véronique Vaimbois for HRQoL data recording and all SU.VI.MAX medical team for their contribution to events data recording.*

## References

1. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR: **Quality of life measures.** *Br J Rheumatol* 1996, **35**: 275-281.
2. Walker SR: **Quality of life : principles and methodology.** In *Quality of life, assessment and applications.* Lancaster: MTP Press; 1988:56-70.
3. Fitzpatrick R, Fletcher AE, Gore S, Jones DR, Spiegelhalter DJ, Cox DR: **Quality of life measures in health care. 1 : applications and issues in assessment.** *Br Med J* 1992, **305**: 1074-1077.
4. Fletcher AE, Gore S, Jones DR, Fitzpatrick R, Spiegelhalter DJ, Cox DR: **Quality of life measures in health care. 2 : design, analysis and interpretation.** *Br Med J* 1992, **305**: 1145-1148.
5. Ware JE, Brook RH, Davies AR, Lohr KN: **Choosing measures of health status for individuals in general populations.** *Am J Public Health* 1981, **71**: 620-625.
6. Ganz PA: **Quality of life and the patient with cancer. Individual and policy implications.** *Cancer* 1994, **74**: 1445-1452.
7. Giesler RB: **Assessing the quality of life in patients with cancer.** *Curr Probl Cancer* 2000, **24**: 58-92.
8. Penson DF, Stoddard ML, Pasta DJ, Lubeck DP, Flanders SC, Litwin MS: **The association between socioeconomic status, health insurance coverage, and quality of life in men with prostate cancer.** *J Clin Epidemiol* 2001, **54**: 350-358.
9. Rustoen T, Moum T, Wiklund I, Hanestad BR: **Quality of life in newly diagnosed cancer patients.** *J Adv Nurs* 1999, **29**: 490-498.

10. Lakusta CM, Atkinson MJ, Robinson JW, Nation J, Taenzer PA, Campo MG: **Quality of life in ovarian cancer patients receiving chemotherapy.** *Gynecol Oncol* 2001, **81**: 490-495.
11. Pandey M, Singh SP, Behere PB, Roy SK, Singh S, Shukla VK: **Quality of life in patients with early and advanced carcinoma of the breast.** *Eur J Cancer* 2000, **26**: 20-24.
12. Camilleri-Brennan J, Steele RJC: **The impact of recurrent rectal cancer on quality of life.** *Eur J Surg Oncol* 2001, **27**: 349-353.
13. Courtens AM, Stevens FCJ, Crebolder HFJM, Philipsen H: **Longitudinal study on quality of life and social support in cancer patients.** *Cancer Nurs* 1996, **19**: 162-169.
14. Ringdal GI, Ringdal K: **A follow-up study of the quality of life in cancer patients with different prognoses.** *Qual Life Res* 2000, **9**: 65-73.
15. Magné N, Marcy P-Y, Chamorey E, Guardiola E, Pivot X, Schneider M, Demard F, Bensadoun R-J: **Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: a long-term quality of life analysis.** *Head Neck* 2001, 678-682.
16. Chie W-C, Huang C-S, Chen J-H, Chang K-J: **Measurement of the quality of life during different clinical phases of breast cancer.** *J Formos Med Assoc* 1999, **98**: 254-260.
17. Mc Cammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PF: **Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer.** *Urology* 1999, **54**: 509-516.
18. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrel JB, Sladek ML, Lally RM: **Quality of life after breast carcinoma surgery. A comparison of three surgical procedures.** *Am Cancer Soc* 2001, **91**: 1238-1246.
19. Chawla S, Mohanti BK, Rakshak M, Saxena S, Rath GK, Bahadur S: **Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy.** *Qual Life Res* 1999, **8**: 73-78.

20. Mantovani G, Astara G, Lampis B, Bianchi A, Curreli L, Orru W, Carta MG, Carpiello B, Contu B, Rudas N: **Evaluation by multidimensional instruments of health-related quality of life of elderly cancer patients undergoing three different "psychosocial" treatment approaches. A randomized clinical trial.** *Support Care Cancer* 1996, **4**: 129-140.
21. Sehlen S, Hollenhorst H, Schymura B, Song R, Aydemir U, Steinbuchel NvN, Duhmke E: **Radiotherapy: impact on quality of life and need for psychological care: results of a longitudinal study.** *Onkologie* 2000, **23**: 565-570.
22. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J: **Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy.** *Lung Cancer* 1999, **24**: 17-24.
23. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, McTavish F, Cella DF, Pingree S, Mendenhall JH, Mahvi DM: **Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study.** *Cancer* 2001, **92**: 1288-1298.
24. Ganz P, Lee JJ, Siau J: **Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer.** *Cancer* 1991, **67**: 3131-3135.
25. Dancey J, Zee B, Osoba D, Whitehead M, Lu F, Kaizer L, Latreille J, Pater JL: **Quality of life scores : an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy.** *Qual Life Res* 1997, **6**: 151-158.
26. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D: **The pronostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer.** *Gut* 2001, **49**: 227-230.
27. de Graeff A, de Leeuw JRJ, Ros WJG, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JAM: **Sociodemographic factors and quality of life as pronostic indicators in head and neck cancer.** *Eur J Cancer* 2001, **37**: 332-339.
28. Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA, Miser AW, O'Fallon JR, Mahoney MR, Heid IM, Bretscher ME, Vaught NL: **Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer.** *J Clin Oncol* 1998, **16**: 3662-3673.

29. Ozyilkan O, Baltali E, Tekuzman G, Firat D: **The impact of diagnosis and treatment on the quality of life in breast cancer patients.** *Neoplasma* 1998, **45**: 50-52.
30. Funk GF, Karnell LH, Dawson CJ, Means ME, Colwill ML, Gliklich RE, Alford EL, Stewart MG: **Baseline and post-treatment assessment of the general health status of head and neck cancer patients compared with the United States population norms.** *Head Neck* 1997, **19**: 675-683.
31. Hammerlid E, Taft C: **Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms.** *Br J Cancer* 2001, **84**: 149-156.
32. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: **Using Reference data on quality of life - the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTCQLQ-C30 (+3).** *Eur J Cancer* 1998, **34**: 1381-1389.
33. Bye A, Trope C, Loge JH, Hjerstad M, Kaasa S: **Health-related quality of life and occurrence of intestinal side effects after pelvic radiotherapy--evaluation of long-term effects of diagnosis and treatment.** *Acta Oncol* 2000, **39**: 173-180.
34. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Roussel AM, Arnaud J, Richard MJ, Malvy D, Paul-Dauphin A, Briancon S, Favier A: **Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers.** **SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS STUDY.** *Internat J Vit Nutr Res* 1998, **68**: 3-20.
35. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A: **A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics.** *Control Clin Trials* 1998, **19**: 336-351.
36. Ware JE, Gandek B: **Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of Life Assessment (IQOLA) project.** *J Clin Epidemiol* 1998, **51**: 903-912.

37. Goldberg D, Williams P: *A user's guide to the General Health Questionnaire*. Windsor: NFER-Nelson; 1988.
38. Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougement A: **Validation of a french-language version of the mos 36-item short form health survey (SF-36) in young healthy adults.** *J Clin Epidemiol* 1995, **48**: 1051-1060.
39. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV: **The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation.** *J Clin Epidemiol* 1998, **51**: 1013-1023.
40. de Mont-Marin F, Hardy P, Lépine JP, Halfon P, Féline A: **Validation d'une version française du General Health Questionnaire (GHQ-28) dans une population de diabétiques.** *Encephale* 1993, **19**: 293-301.
41. Pariente PD, Challita A, Mesbah M, Guelfi JD: **The GHQ-28 questionnaire in French : a validation survey in a panel of 158 general psychiatric patients.** *Eur Psychiatry* 1992, **7**: 215-220.
42. Pariente Ph, Smith M: **Dépister les troubles anxio-dépressifs en psychiatrie de liaison. L'apport du General Health Questionnaire (GHQ).** *Encephale* 1990, **16**: 459-464.
43. Bouchet C, Guillemin F, Paul-Dauphin A, Briançon S: **Selection of quality of life measures for a prevention trial: a psychometric analysis.** *Control Clin Trials* 2000, **21**: 30-43.
44. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger TV: *Le questionnaire MOS SF-36. Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores.* ESTEM; 2001.
45. Mc Cabe CJ, Thomas KJ, Brazier JE, Coleman P: **Measuring the mental health status of a population: a comparison of the GHQ-12 and the SF-36 (MHI-5).** *Br J Psychiatry* 1996, **169**: 517-521.
46. SAS Institute Inc.: *SAS/STAT User's guide, Release 8.1.* Cary, NC, USA: SAS Institute Inc; 1999.

47. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B: *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide*. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
48. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Cohen L: **Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients.** *Psychooncology* 2003, **12**: 183-193.
49. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL, Jr.: **The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients.** *JAMA* 1983, **249**: 751-757.
50. Nosarti C, Roberts JV, Crayford T, McKenzie K, David AS: **Early psychological adjustment in breast cancer patients: a prospective study.** *J Psychosom Res* 2002, **53**: 1123-1130.
51. Chen CC, David A, Thompson K, Smith C, Lea S, Fahy T: **Coping strategies and psychiatric morbidity in women attending breast assessment clinics.** *J Psychosom Res* 1996, **40**: 265-270.
52. Sellick SM, Crooks DL: **Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions.** *Psychooncology* 1999, **8**: 315-333.
53. Carlson LE, Bultz BD: **Benefits of psychosocial oncology care: Improved quality of life and medical cost offset.** *Health Qual Life Outcomes* 2003, **1**: 8.
54. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishmann SB, de Haes HCJM et al.: **The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30 : a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**: 365-376.
55. King MT, Kenny P, Schiell A, Hall J, Boyages J: **Quality of life three months and one year after first treatment for early breast cancer: Influence of treatment and patient characteristics.** *Qual Life Res* 2000, **9**: 789-800.

56. Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED: **The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36.** *Oral Oncol* 1998, **34**: 171-179.
57. Greimel E, Thiel I, Peintinger F, Cegnar I, Pongratz E: **Prospective assessment of quality of life of female cancer patients.** *Gynecol Oncol* 2002, **85**: 140-147.
58. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA: **Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis.** *J Clin Oncol* 2003, **21**: 4027-4033.
59. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz E, Belin TR: **Quality of life in long-term, Disease-free Survivors of breast cancer: a follow-up study.** *J Natl Cancer Inst* 2002, **94**: 39-49.

Figure 1: Subjects' inclusion process.

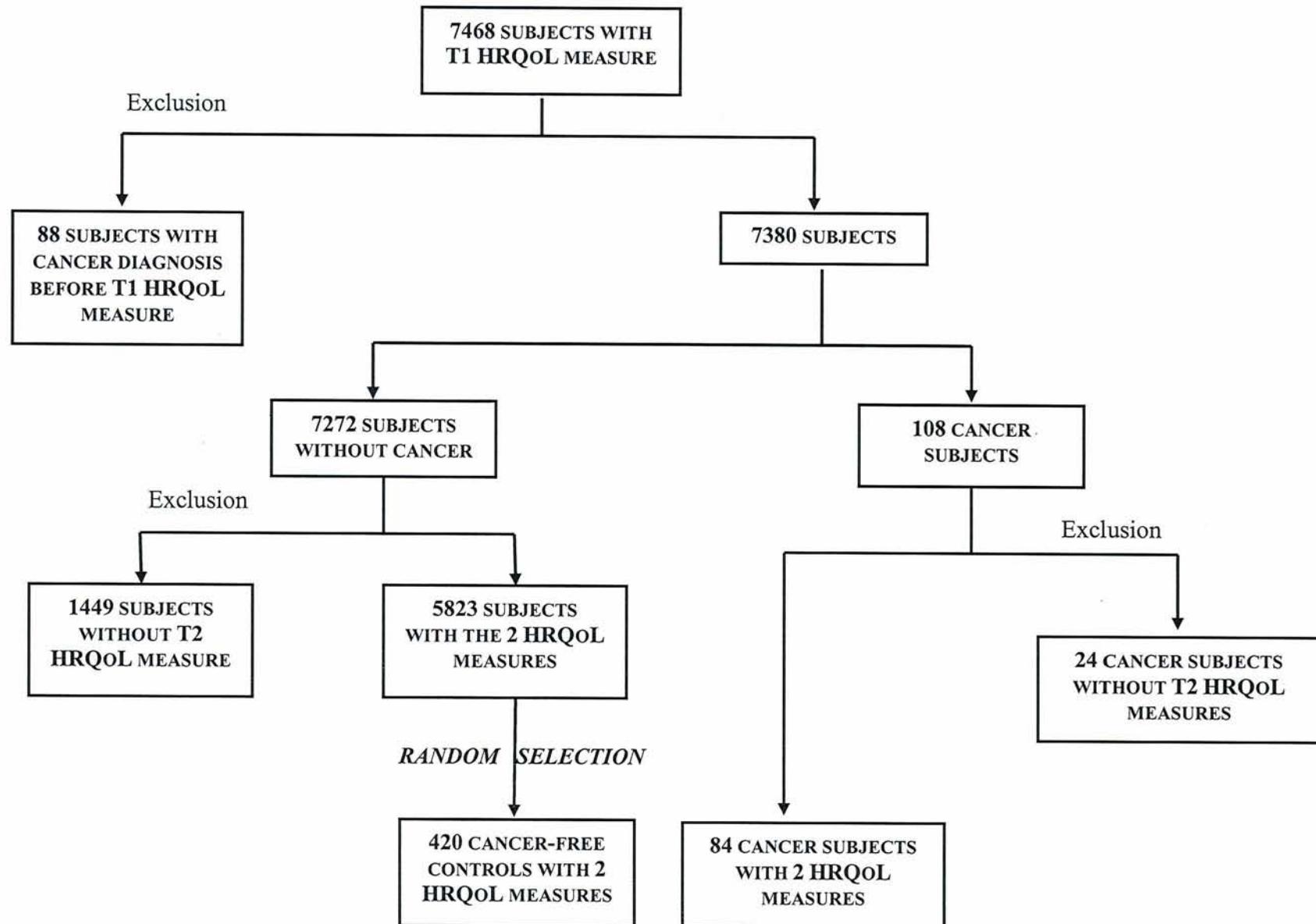


Table 1: Cancer group characteristics (n=84)

	n	proportion	mean	sd <sup>a</sup>
<b>Site</b>				
Breast	18	21.4		
Cutaneous	26	30.9		
Colo-rectal	11	13.1		
Gynaecological	2	2.4		
Hematologic	3	3.6		
Prostate	12	14.3		
Lung	1	1.2		
Thyroid	8	9.5		
Bladder	2	2.4		
Other	1	1.2		
<b>Stage at diagnosis of solid cancer</b>				
0 (in situ)	6	7.4		
I	43	55.6		
II	28	32.1		
III	3	3.7		
Unknown	1	1.2		
<b>Time between diagnosis and T2 QoL assessment (months)</b>			15.2	7.9
<b>Treatment before T2 QoL assessment</b>				
Surgery	74	88.1		
Time between treatment and T2 (months)			15.6	7.7
Radiotherapy	18	21.4		
Time between treatment and T2 (months)			13.9	8.4
Chemotherapy	9	10.7		
Time between treatment and T2 (months)			10.6	6.6
No treatment	7	8.3		

<sup>a</sup> standard deviation

Table 2: Comparison of initial characteristics in the cancer (n=84) and cancer-free (n=420) groups

	Cancer				Cancer-free				p value <sup>b</sup>
	n	proportion	mean	sd <sup>a</sup>	n	proportion	mean	sd <sup>a</sup>	
Age (years)			50.9	5.6			50.9	5.5	1.00
Female	48	57.1			240	57.1			1.00
Alone	13	15.9			59	14.4			0.73
Higher diploma									0.09
Without diploma	3	3.6			19	4.5			
Less than High school diploma	21	25.0			154	36.7			
High school diploma and higher	60	71.4			247	58.8			
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )			23.8	3.6			24.1	3.5	0.43
Alcohol consumption (g/day)			22.5	25.1			20.5	22.9	0.48
Tobacco habits									0.46
Non-smoker	43	51.2			214	51.5			
Former smoker	34	40.5			149	35.8			
Current smoker	7	8.3			53	12.7			
Tobacco consumption (cigarette-year)			7.8	12.5			6.9	11.8	0.54
Physical tiredness	19	22.9			61	14.7			0.07
Morbid conditions									
Cardiovascular disease	1	1.2			8	1.9			1.00
Diabetes	2	2.4			4	1.0			0.26
Digestive disorder <sup>c</sup>	22	26.8			100	24.9			0.78
Miscellaneous comorbid conditions <sup>d</sup>	17	20.5			95	24.1			0.57
Number of symptoms (at enrolment) <sup>e</sup>			3.0	2.2			2.9	2.5	0.74

<sup>a</sup> standard deviation<sup>b</sup> from t-test for quantitative variables and from chi square for categorical variables<sup>c</sup> gastric or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal hernia or diaphragmatic hernia or gallstones.<sup>d</sup> asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis or renal colic.<sup>e</sup> sum of different signs (see text)

Table 3: Comparison of HRQoL scores in the cancer (n=84) and cancer-free (n=420) groups.

	T1							T2							
	Cancer			Cancer-free			p value <sup>d</sup>	Cancer			Cancer-free			difference in change <sup>e</sup>	p value <sup>f</sup>
	mean <sup>a</sup>	LL <sup>b</sup>	UL <sup>c</sup>	mean <sup>a</sup>	LL <sup>b</sup>	UL <sup>c</sup>		mean <sup>a</sup>	LL <sup>b</sup>	UL <sup>c</sup>	mean <sup>a</sup>	LL <sup>b</sup>	UL <sup>c</sup>		
SF-36															
Physical functioning	90.2	86.5	93.9	87.9	85.4	90.4	0.18	84.5	80.9	88.2	88.8	86.3	91.3	-6.6	<.0001
Role-physical	80.7	73.7	87.7	82.7	78.3	87.1	0.56	65.3	58.3	72.3	82.5	78.1	86.9	-15.2	0.0004
Bodily pain	69.8	64.6	75.1	69.5	66.1	72.9	0.90	62.2	57.0	67.5	68.2	64.8	71.6	-6.3	0.01
Mental health	67.5	63.3	71.6	65.6	62.8	68.4	0.34	65.2	61.0	69.3	66.8	64.0	69.5	-1.1	0.07
Role-emotional	78.5	70.7	86.2	79.9	75.1	84.8	0.70	70.6	62.9	78.3	79.5	74.7	84.4	-7.5	0.11
Social functioning	81.4	76.4	86.4	80.6	77.4	83.8	0.76	77.3	72.3	82.3	81.3	78.1	84.5	-4.8	0.09
Vitality	60.1	55.9	64.2	59.1	56.3	61.8	0.61	57.1	52.9	61.2	60.2	57.4	62.9	-4.4	0.03
General health	71.7	67.4	76.0	68.7	65.8	71.6	0.14	62.6	58.3	66.8	70.7	67.9	73.6	-11.1	<.0001
GHQ-12	69.7	66.7	72.8	68.9	66.9	70.9	0.58	68.8	64.9	71.1	69.5	67.5	71.5	-2.3	0.17

HRQoL = health-related quality of life

Scores range from 0 to 100, the higher the score, the better the HRQoL

<sup>a</sup> adjusted mean

<sup>b</sup> lower limit of the 95% confidence interval

<sup>c</sup> upper limit of the 95% confidence interval

<sup>d</sup> test of equality of T1 HRQoL score from a linear mixed model adjusted for higher diploma and physical tiredness

<sup>e</sup> mean score evolution (cancer) - mean score evolution (cancer-free)

<sup>f</sup> test of the interaction between time and group from a linear mixed model adjusted for higher diploma and physical tiredness

## **Impact de la survenue d'une maladie coronarienne sur la qualité de vie liée à la santé : une étude longitudinale**

Après s'être intéressé au cancer, il semblait logique de regarder si l'on pouvait observer le même impact sur l'évolution de la qualité de vie liée à la santé, mais cette fois-ci avec un autre critère de jugement principal de SU.V.I.MAX : les maladies cardiovasculaires. Le nombre d'événements d'origine cardiaque observés au sein de SU.VI.MAX étant réduit par rapport à celui obtenu pour les cancers, nous avons décidé de considérer la période 1996-2001 pour la réalisation de ce travail de recherche. Cette étude, basée sur le même design que l'étude précédente, posait les mêmes questions méthodologiques. Avec une difficulté supplémentaire liée à l'effectif dans le groupe coronarien : afin d'homogénéiser au mieux le type d'événement cardiovasculaire, nous avons limité l'étude aux maladies coronariennes, réduisant ainsi pratiquement de moitié l'échantillon analysable. Cet article a été soumis dans un journal international avec comité de lecture.

**IMPACT OF CORONARY HEART DISEASE OCCURRENCE ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: A LONGITUDINAL CONTROLLED STUDY.**

Stéphanie Boini<sup>1</sup> MSc, Serge Briançon<sup>1</sup> MD, Francis Guillemin<sup>1</sup> MD, PhD, Pilar Galan<sup>2</sup> MD, PhD, Serge Hercberg<sup>2</sup> MD, PhD.

<sup>1</sup> EA 3444 - Ecole de Santé Publique, Faculté de médecine, Université Henry Poincaré de Nancy, 9 avenue de la forêt de Haye, BP184, 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, FRANCE

<sup>2</sup> Unité 557 – Unité Mixte de Recherche Inserm/Inra/Cnam, 5 rue Vertbois, 75003 PARIS, France

**Address for correspondence:**

Pr Serge Briançon

EA 3444 - Ecole de Santé Publique, Faculté de médecine

9 avenue de la forêt de Haye

BP 184

54500 VANDOEUVRE LES NANCY, FRANCE

Tel 33 3 83 68 35 10

Fax 33 3 83 68 35 19

E-mail: [serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr](mailto:serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr)

**Abstract (190 words)**

**Aims:** Longitudinal administration of health-related quality of life (HRQoL) instruments to a general, initially healthy population allows for changes to be assessed as they occur, rather than afterwards. The aim here was to investigate the impact of coronary heart disease (CHD) occurrence on HRQoL.

**Methods and results:** The 36-item Short Form questionnaire was applied to the French SU.VI.MAX cohort in 1996 and 2001. Findings in 62 patients who developed CHD between the two measures were compared with those in 310 age- and sex-matched cardiovascular-free controls.

The mean interval between the initial HRQoL assessment and CHD diagnosis was 34.5 ( $\pm$ 19.6) months. Between the two HRQoL assessments, some dimensions decreased in the CHD group but not among controls. After adjustment (for body mass index, tobacco habits, diabetes, and levels of circulating apo-lipoprotein A1 and B), the degree of change in HRQoL between the two groups differed by: -10.0 points ( $p=0.02$ ) for the Role-physical dimension, -10.6 points ( $p=0.02$ ) for Role-emotional, -4.7 points ( $p=0.03$ ) for Vitality, and -8.8 points ( $p<0.0001$ ) for General health.

**Conclusion:** Assessment of the negative impact of CHD on patients' lives in terms of HRQoL enables practitioners to tailor their interventions.

**Key words:** health related quality of life, controlled study, longitudinal study, coronary heart disease

**Running title:** Impact of CHD on HRQoL

## Introduction

Over the past decade, health-related quality of life (HRQoL) has been increasingly used as an indicator of health outcome. Assessment of HRQoL is of particular value in coronary heart disease (CHD), as the goal of intervention is not only to extend life, but also to relieve symptoms and improve function and ability to participate in everyday activity.<sup>1,2</sup>

Two types of investigation have been used to compare HRQoL in CHD patients and controls: those involving subjects from a general population and generally called norms, and those involving subjects free of the disease of interest, usually called the reference population.

Studies based on comparisons with norms are essentially cross-sectional. By making assessments at different times during the course of the disease, they have demonstrated a more pronounced deterioration in the emotional and/or physical aspects of HRQoL in CHD patients compared with normative data.<sup>3-9</sup> However, these comparisons invariably lack precision and power, as they fail to take account of many factors with an influence on HRQoL, including personal history (disease), life habits, and social situation. Comparisons with reference populations allow adjustment for confounding factors and have shown that deterioration in HRQoL associated with CHD varies depending on when in the course of disease the assessment is made.<sup>5,10-12</sup>

To the present authors' knowledge, little work has been done on the effect on HRQoL of the first occurrence of CHD (i.e. changes that occur during the period in which the CHD diagnosis is made). Investigators have tended to focus on the short-term impact (no more than one year) of CHD on HRQoL, with<sup>13-15</sup> or without<sup>16</sup> a control-group. Only Mendes de Leon *et al* considered how changes in HRQoL among CHD patients compared with those in a reference group.<sup>13</sup>

Repeated longitudinal administration of HRQoL instruments to a general, initially healthy population would enable change to be assessed as events occur, rather than afterwards. The SU.VI.MAX program<sup>17,18</sup> conducted longitudinal follow up in just such a group, thereby creating an opportunity to track CHD occurrence over time.

The objective of the present study was to investigate and quantify the impact of CHD on HRQoL, using a controlled longitudinal protocol.

## Methods

### *SU.VI.MAX study*

SU.VI.MAX (SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXidants) was a randomised, double-blind, placebo-controlled, primary-prevention trial designed to test the efficacy of daily supplementation with antioxidant vitamins (vitamin C, 120 mg; vitamin E, 30 mg; and beta-carotene, 6 mg) and minerals (selenium, 100 µg and zinc, 20 µg) at nutrition-level doses in reducing the incidence of cancers (all sites) and ischemic heart diseases in a general population of French adults. A total of 13017 eligible subjects (women aged 35 to 60 years and men aged 45 to 60 years) were enrolled in 1994 and followed for up to 8 years with yearly visits (alternately for laboratory assessment and clinical examination) and morbidity determination using the Minitel Telematic Network, a limited informationsystem used in France as an adjunct to the telephone. HRQoL was a secondary end-point (questionnaires were sent out by post and returned at the next yearly visit).

At baseline, SU.VI.MAX participants were broadly representative of the national population in terms of geographic density, socioeconomic status, and the distribution of various major risk factors for the diseases of interest.<sup>18</sup>

The design of the SU.VI.MAX study has been reported in detail elsewhere.<sup>17,18</sup>

#### *HRQoL assessment*

The Medical Outcome Study 36-item short-form health survey (SF-36),<sup>19</sup> is a generic HRQoL questionnaire. The French-language version is a validated instrument<sup>20,21</sup> in which 36 items determine the following eight multi-item dimensions of health: Physical functioning, Role limitations due to physical functioning (Role-physical), Social functioning, Bodily pain, Mental health, Role limitations due to emotional functioning (Role-emotional), Vitality, and General Health perceptions. All eight dimensions are scored from 0 to 100 (worst to best possible health status). Scores are calculated as the mean of item values when no more than half of the items are missing. In the absence of data for at least half the items, scores are recorded as missing. As described elsewhere,<sup>22</sup> Physical (PCS) and Mental (MCS) Component Summaries were calculated in order to assess the impact of health on physical and social/emotional function. PCS and MCS scores were recorded as missing when scores for any of the eight dimensions were unavailable. The SF-36 was administered at two time points: 1996 (T1) and 2001 (T2).

#### *Morbidity assessment*

Morbidity was initially addressed in the SU.VI.MAX inclusion questionnaire. Characteristics of interest included: the presence of cardiovascular disease, body mass index, alcohol consumption, tobacco habits, regular physical activity, cancer, diabetes, high blood pressure (*i.e.* antihypertensive treatment or systolic pressure greater than 160 mmHg), digestive disorders (stomach or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiasis, intestinal polyp, hiatal hernia, diaphragmatic hernia or gallstones), and miscellaneous comorbid conditions (including asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis, and renal colic).

During the follow-up period, any morbidity was monitored by yearly visits (alternately for assessment of laboratory parameters and clinical examination). Details of any abnormality detected were sent to the subject concerned for forwarding to his or her physician. Thereafter, contact was maintained with the participant and the physician in order to monitor medical supervision and verify the conclusions of follow-up visits.

In addition, use of Minitel allowed participants to provide and receive information via the main SU.VI.MAX computer server. Thus, each month, participants had an opportunity to report any health events, medical consultations or hospitalizations that had occurred since the previous assessment. Such reports prompted in-depth investigations involving the subject or his or her family (in case of death) and any relevant medical personnel (general practitioner or hospital staff, for example). If the Minitel connection was broken for a long period, or if a participant failed to appear at a SU.VI.MAX follow-up visit, an investigation was launched to determine why and to monitor the subject's subsequent participation. If the family or the SU.VI.MAX investigators reported the death of a patient, the official death certificate was obtained and the cause of death determined.

When a suspected event (*i.e.* cancer and cardiovascular disease, which were the primary endpoints of SU.VI.MAX) was identified at a yearly visit, or by self-report, all relevant records, including the results of diagnostic tests and procedures (coronary angiography, electrocardiography, biochemistry, etc.) were obtained from the subject or the relevant hospital, laboratory, or institution, and scrutinized at the SU.VI.MAX coordinating centre. Cardiovascular-related information was reviewed by a committee of four cardiologists, according to a classification established at the beginning of SU.VI.MAX, based on the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision, Clinical Modification (ICD-10-CM).

### *Subjects*

10618 of 13017 subjects (81.6%) completed HRQoL questionnaires at T1. Those who developed CHD between T1 and T2 were defined as CHD cases. For subjects who developed CHD after the T1 HRQoL assessment and did not filled in the HRQoL questionnaire at T2, the period T1 + 5 years was considered to define CHD cases. Those with a history of cardiovascular disease at T1 were excluded. The characteristics of the groups were as illustrated in Figure 1.

[Figure 1]

At completion, data were available for:

- 62 (of a total of 98) CHD patients who completed questionnaires at both T1 and T2; and
- 310 age- and sex-matched controls randomly selected from among a subsample of the 10112 cardiovascular disease-free (CV-free) subjects, 7836 of whom (77.5%) completed both HRQoL questionnaires.

### *Statistical analysis of data*

#### *Descriptive analysis*

All descriptive statistics are presented as means and standard deviations for continuous variables, and as absolute and relative frequencies for categorical variables. HRQoL scores are presented as means and standard deviations.

#### *Comparability of CHD and CV-free groups at T1*

CHD and CV-free groups were compared at T1 for general and medical characteristics, including the proportion of subject allocated to the supplementation group. Chi-square and Student t-test were used for categorical and continuous variables, respectively. The statistical threshold for significance was set at 0.10.

#### *Controlled longitudinal study of the impact of CHD occurrence*

HRQoL scores for the two groups were compared at T1 (i.e. before CHD occurrence), to confirm that they were similar. The impact on HRQoL over time of CHD occurrence was assessed using a linear mixed model for repeated measures; within subject variables were the two measures of HRQoL, and between subject variables were group and adjustment variables. The statistical threshold for significance was set at 0.05.

Statistical analysis was performed using the SAS<sup>®</sup> system<sup>23</sup>.

## Results

### *Characteristics of CHD subjects*

Both T1 and T2 HRQoL data were available for 62 (63.3%) of 98 CHD subjects, with a mean time between the two assessments of 65.7 ( $\pm 3.6$ ) months. The mean interval between T1 and a diagnosis of CHD was 34.5 ( $\pm 19.6$ ) months. CHD in this group was classified as follows: acute myocardial infarction (n=28), stable angina pectoris (n=25), unstable angina pectoris (n=9). Forty-three patients (69.4%) received myocardial revascularization an average of 2 months following the diagnosis (Table 1).

[Table 1]

The 36 CHD subjects for whom T2 data were missing did not differ significantly in their general and medical characteristics from the 62 CHD subjects, other than that they were more likely to consume alcohol (p=0.02), live alone (p=0.08) and have a higher level of circulating apolipoprotein B (p=0.05). CHD was: acute myocardial infarction (n=13), stable angina pectoris (n=6), unstable angina pectoris (n=8), myocardial revascularization (n=3) and death due to cardiovascular disease (n=6). HRQoL scores at T1 did not differ significantly between the two groups.

### *Comparability of CHD and CV-free groups at T1 (table 1)*

General and medical characteristics of the CHD and CV-free groups are illustrated in Table 1. The CHD patients had a higher mean BMI (p<0.0001), were more likely to be current smokers (p=0.03), had lower levels of circulating apo-lipoprotein A1 (p=0.01) and higher levels of circulating apo-lipoprotein B (p<0.0001), and were more likely to be diabetic (p=0.01). The interval between the two HRQoL assessments in the CHD group was on average 1 month longer than in the CV-free group (p<0.01); 30 (48.4%) CHD patients and 151 (48.7%) CV-free controls were in the intervention group.

### *Controlled longitudinal study of the impact of CHD occurrence*

HRQoL scores at T1 were similar in the two groups, even when adjusting for all risk factors that varied (Table 2).

[Table 2]

A positive association was observed between the T1 HRQoL score and the interval between T1 and the occurrence of CHD for the SF-36 Mental health, Social functioning, and Vitality dimensions, and the MCS score: the better the T1 score, the longer the interval ( $p < 0.06$  in all cases). No such relation was found for any other HRQoL dimension (data not shown). Table 3 summarises HRQoL scores at T2 and the changes seen in each group. In the CHD group, there was a tendency towards deterioration between T1 and T2 (seen in six of the eight SF-36 dimensions and both summary scores), with significant decreases in Role-physical (change of -11.4 points,  $p = 0.02$ ), General health (-9.7 points,  $p < 0.0001$ ) and PCS (-2.9 points,  $p < 0.01$ ) scores. In the CV-free group, HRQoL scores remained unchanged over time (other than Bodily pain, which decreased by 3.2 points;  $p = 0.05$ ). The difference in change (defined as the difference between the CHD and CV-free groups in how much HRQoL changed) ranged from -11.4 (Role-physical) to 1.7 (Bodily pain), reaching significance in Role-physical, Role-emotional, Vitality, General health and the PCS scores. Physical functioning, Bodily pain, Social functioning, Mental health dimensions and MCS score were unaffected. After adjustment for body mass index, tobacco habits, diabetes and levels of circulating apo-lipoprotein A1 and B, the differences in change remained significant, with the exception of PCS ( $p = 0.09$ ). Supplementation with antioxidant vitamins and minerals had no apparent effect.

[Table 3]

## Discussion

The purpose of this controlled longitudinal study was to quantify the impact of CHD onset and course on HRQoL outcomes. Compared with controls, CHD patients experienced declines only in those aspects of HRQoL related to General health, Role-emotional, Role-physical and Vitality. A generic tool was used here for two reasons: first, because a general population was involved, and, second, in order to permit controlled comparisons. Generic measures cover a broad range of HRQoL dimensions in a single instrument and are applicable in a wide variety of populations, but they are less responsive than tools designed to focus on a particular disease or symptom. Nevertheless, the specific impact of disease, in particular CHD, can be evaluated using generic, standardized questionnaires, and the tool of choice is the SF-36.<sup>15</sup> The SF-36 has been shown elsewhere to be valid and reproducible.<sup>20,21,24</sup> It is of proven value in monitoring general and

---

specific populations, comparing the burdens of different diseases, differentiating between treatments in terms of the health benefits they provide, and in screening individual patients.

As in most longitudinal investigations, some subjects in the initial sample were lost to follow-up. The control group achieved a high response rate (71%), but 36 of the 98 members of the CHD group (36.7%) failed to attend at T2. Factors underlying drop out or refusal to participate between 1996 and 2001 were principally related to health. Death accounted for 22.2% of non-responders in the CHD group and 4.0% among controls.

The SU.VI.MAX study was not designed to determine the effect of CHD onset on HRQoL, raising the question of whether it had sufficient statistical power to detect relevant changes. With a repeated measures design, an alpha risk of 5%, a power of 80%, and a standard deviation of the measures of 20, the 62 and 310 subjects per group allowed for a difference in change of five points between them. Lack of power due to the small sample size may have prevented some of the present results from reaching statistical significance. Small differences in the SF-36 have been demonstrated to be clinically important, and a difference of five points in mean HRQoL scores on a 0-100 scale is considered to be clinically and socially relevant.<sup>25</sup>

HRQoL among CV-free controls remained unchanged over the 5 years of follow-up (the maximum absolute change was 3.2 points). Similar results have been reported in the context of cancer over a period of 2 years,<sup>26</sup> suggesting that the course of HRQoL changes little in the absence of a major health event.

T1 HRQoL scores were similar between CHD and CV-free groups, but the effects of CHD on mental health components were difficult to determine because of the extended time interval between T1 and CHD occurrence (2.5 years on average). The sample size in the CHD group did not permit the analysis to be limited to subjects with the same type of CHD, or according to the interval between T1 and the CHD diagnosis. Indeed, lack of power precluded all subgroup analyses.

According to the SU.VI.MAX findings, daily vitamin and mineral supplementation over a period of 8 years does not reduce the incidence of ischemic heart disease in a general population of French adults.<sup>27</sup> In the present study, similar proportions of the CHD and CV-free groups received supplementation. At no time point was HRQoL in the CV-group related to supplementation.

Most investigations in this area have looked at the impact on HRQoL of existing CHD, whereas controlled longitudinal analysis as used here enables changes in HRQoL to be monitored over the period of diagnosis. Compared with the use of normalised data, selection of controls from the same population as the study group can be expected to result in reduced inter-individual variability, as can the application of two measures of HRQoL in both the CHD and the control group. Application of two measures also increased the precision and power of the comparison. Enrolling controls and CHD cases from the same population allowed HRQoL scores to be adjusted for age, sex, and comorbid conditions related to HRQoL and/or CHD.<sup>3,28</sup>

Limitations to participation in daily activities found to be attributable to physical health here were due not to changes in physical function or pain function, but to other factors, such as changes in perception of current and future general health. The same trend was observed for mental health. Thus, it may be argued that CHD disrupts roles and may lead a person to re-evaluate his/her health and, with the involvement of key people in the social network, adopt the 'sick role' even after physical and mental functioning recover to pre-CHD levels.

Variations in the timing of HRQoL assessment after onset of CHD allow questions about the causes of negative observed effects to be addressed, including the impact of: the diagnosis itself, its treatment, any sequelae, and how disease evolves. When the SF-36 was used to measure HRQoL before the diagnosis, staging and prognosis of coronary disease, patients scored significantly lower than age-matched disease-free controls in all dimensions, particularly Physical functioning, Role-physical and Bodily pain.<sup>15</sup> Bengtsson et al reported increases in all SF-36 dimensions (other than General and Mental health, which remained unchanged) in the period from one month to six months post acute myocardial infarction.<sup>29</sup> At one year, physical functioning and social functioning had declined compared to premyocardial infarction scores.<sup>14</sup> The mean time between diagnosis and T2 HRQoL assessment here was 30 months, by which time physical functioning seemed no longer to be affected by CHD.

It is difficult to compare the present work with that of others, as changes in HRQoL outcomes here were assessed relative to those in subjects without CHD. However, using a similar design, Mendes de Leon et al. found that physical and social aspects of HRQoL were affected by myocardial infarction occurrence and that there was a 'recovery' in these domains after 1 year.<sup>13</sup> Compared to subjects free of a chronic condition, patients with myocardial infarction scored significantly lower in Physical functioning, Role-physical, Social functioning and General health;

Mental health and Bodily pain did not differ.<sup>30</sup> Cross-sectional comparison with a general population showed that Physical functioning, Role-physical, General health, Role-emotional and Vitality dimensions were significantly impaired in 6-month myocardial infarction survivors with angina.<sup>29</sup>

All these studies focused on the short-term impact of CHD on HRQoL. In the present investigation, the mean interval between CHD diagnosis and T2 HRQoL assessment was 2.5 years. Kurlansky *et al* showed that, 9 years on average after coronary bypass surgery, patients enjoyed HRQoL comparable to, or better than, that of age- and gender-adjusted norms.<sup>31</sup> Overall, the results of studies assessing HRQoL during the course of CHD suggest that all dimensions are negatively affected by disease occurrence. Some recovered over time, but others did not. And finally, in the long-term, HRQoL in CHD patients may be similar to that among controls.

### **Conclusion**

The negative impact of CHD on the lives of patients was assessed in terms of HRQoL. At an average of 2.5 years post-CHD diagnosis, aspects most likely to be affected were those with a component related to emotional and physical functioning, and vitality and general health. Close examination of the scores for each domain of the SF-36 reveals the most impaired aspects of HRQoL in subjects with coronary problems, thereby enabling practitioners to tailor their interventions. It would be of interest if future studies were to investigate the relationship between CHD occurrence and HRQoL, taking into account the type of CHD, and the time interval between CHD and HRQoL assessment. Further follow-up of SU.VI.MAX for additional data would be expected to help elucidate the effects of CHD on HRQoL.

### *Acknowledgements*

*The authors are grateful to the staff of the SU.VI.MAX study, all the teams who assisted in the fieldwork, and to the dedicated and conscientious volunteers who participated in this trial.*

*We thank all scientists who served on the validating cardiovascular committee: Prof. Mireille Brochier (CHU Tours), Dr François Paillard (CHU Rennes), Dr Michel de Lorgeril (CHU Grenoble), Prof. Alberto Rhigetti (Hôpital Cantonal de Genève).*

## References

1. Thompson DR, Meadows KA, Lewin RJ. Measuring quality of life in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998;**19**: 693-695.
2. Hillers TK, Guyatt GH, Oldridge N, Crowe J, Willan A, Griffith L, Feeny D. Quality of life after myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**: 1287-1296.
3. Consoli SM, Guize L, Ducimetiere P, Duprat-Lomon I, Girod I. [Characteristics and predictive value of quality of life in a French cohort of angina patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;**94**: 1357-1366.
4. Immer FF, Berdat PA, Immer-Bansi AS, Eckstein FS, Muller S, Saner H, Carrel TP. Benefit to quality of life after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**: 27-31.
5. Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Munro J, Skene AM, Hampton JR. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;**81**: 352-358.
6. Sjolund H, Caidahl K, Wiklund I, Haglid M, Hartford M, Karlson BW, Karlsson T, Herlitz J. Impact of coronary artery bypass grafting on various aspects of quality of life. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;**12**: 612-619.
7. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart* 2002;**87**: 140-145.
8. Jarvinen O, Saarinen T, Julkunen J, Huhtala H, Tarkka MR. Changes in health-related quality of life and functional capacity following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;**24**: 750-756.
9. Drory Y, Kravetz S, Hirschberger G. Long-term mental health of men after a first acute myocardial infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;**83**: 352-359.

10. Plevier CM, Mooy JM, Marang-Van de Mheen PJ, Stouthard ME, VisserMC, Grobbee DE, Gunning-Schepers LJ. Persistent impaired emotional functioning in survivors of a myocardial infarction? *Qual Life Res* 2001;**10**: 123-132.
11. Coelho R, Ramos E, Prata J, Maciel MJ, Barros H. Acute myocardial infarction: psychosocial and cardiovascular risk factors in men. *J Cardiovasc Risk* 1999;**6**: 157-162.
12. Wandell P, Brorsson B, Aberg H. Functioning and well-being of patients with type 2 diabetes or angina pectoris, compared with the general population. *Diabetes Metab* 2000;**26**: 465-471.
13. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Vaccarino V, Williams CS, Glass TA, Berkman LF, Kas SV. A population based perspective of changes in health-related quality of life after myocardial infarction in older men and women. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**: 609-616.
14. van Jaarsveld CH, Sanderman R, Miedema I, Ranchor AV, Kempen GI. Changes in health-related quality of life in older patients with acute myocardial infarction or congestive heart failure: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2001;**49**: 1052-1058.
15. de GraaffJC, Ubbink DT, Kools EI, Chamuleau SA, Jacobs MJ. The impact of peripheral and coronary artery disease on health-related quality of life. *Ann Vasc Surg* 2002;**16**: 495-500.
16. Rubenach S, Shadbolt B, McCallum J, nakamura T. Assessing health-related quality of life following myocardial infarction: is the SF-12 useful? *J Clin Epidemiol* 2002;**55**: 306-309.
17. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Roussel AM, Arnaud J, Richard MJ, Malvy D, Paul-Dauphin A, Briancon S, Favier A. Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. SUPPLEMENTATION en VITAMINES et MINERAUX ANTIOXYDANTS Study. *Internat J Vit Nutr Res* 1998;**68**: 3-20.
18. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in

- cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998;**19**: 336-351.
19. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**: 903-912.
  20. Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougement A. Validation of a french-language version of the mos 36-item short form health survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**: 1051-1060.
  21. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**: 1013-1023.
  22. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: a user's manual. In: Health Assessment Lab NEMC, ed. Boston, MA; 1994.
  23. SAS Institute Inc. SAS/STAT User's guide, Release 8.2. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc; 1999.
  24. Bouchet C, Guillemin F, Paul-Dauphin A, Briançon S. Selection of quality of life measures for a prevention trial: a psychometric analysis. *Control Clin Trials* 2000;**21**: 30-43.
  25. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
  26. Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Impact of cancer occurrence on health-related quality of life: A longitudinal pre-post assessment. *Health Qual Life Outcomes* 2004;**2**: 4.
  27. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. The SU.VI.MAX study. A randomized placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;**164**: 2335-2342.

28. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005;**26**: 271-278.
29. Bengtsson I, Hagman M, Wedel H. Age and angina as predictors of quality of life after myocardial infarction: a prospective comparative study. *Scand Cardiovasc J* 2001;**35**: 252-258.
30. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD. Functional status and wellbeing of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcome Study. *JAMA* 1989;**262**: 907-913.
31. Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Singer S, Zucker M, Ebra G. Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women. *Ann Thorac Surg* 2002;**74**: 1517-1525.

Figure 1: Flow chart of subjects' inclusion process

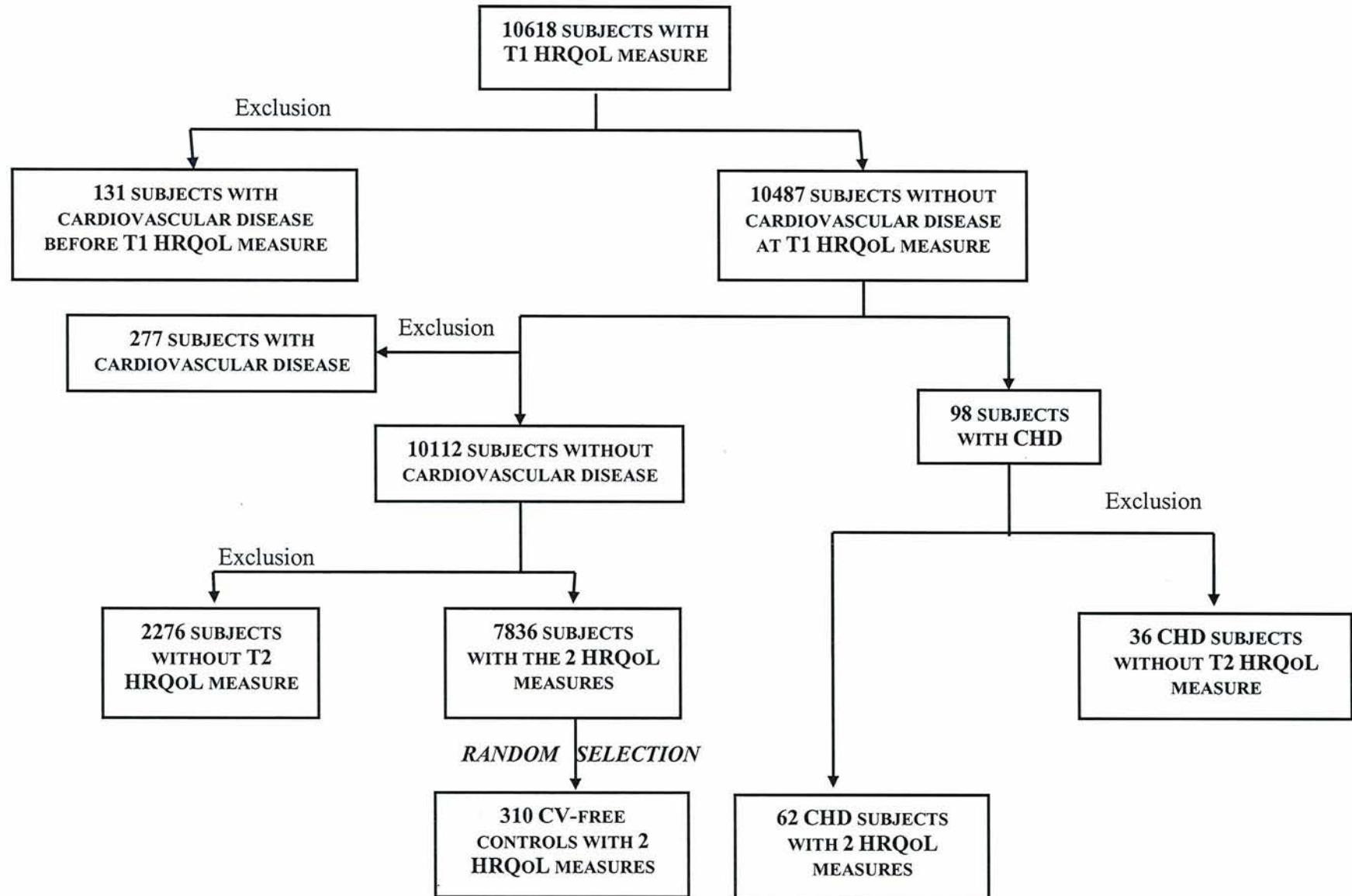


Table 1: Description and comparison of CHD and CV-free groups

	CHD					CV-free					p *
	N	n	%	mean	sd	N	n	%	mean	sd	
Age (years)	62			54.8	4.8	310			54.8	4.7	1.00
Male	62	56	90.3			310	280	90.3			1.00
Alone <sup>†</sup>	58	6	10.3			307	29	9.4			0.81
Education	62					310					0.69
Without diploma		2	3.2				10	3.2			
Less than High School diploma		18	29.0				108	34.8			
High School diploma and higher		42	67.7				192	61.9			
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	62			27.6	3.5	310			25.5	3.1	<.0001
Alcohol consumption	60					310					0.46
None		14	23.3				67	21.6			
< 30 g/day		24	40.0				150	48.4			
> = 30 g/day		22	36.7				93	30.0			
Tobacco habits	62					310					0.03
Non-smoker		23	37.1				118	38.1			
Former smoker		27	43.5				167	53.9			
Current smoker		12	19.4				25	8.1			
Physical activity	62					309					0.70
Irregular		15	24.2				76	24.6			
Regular, < 1 hour/day		17	27.4				70	22.7			
Regular, > = 1 hour/day		30	48.4				163	52.8			
Apo-lipoprotein A1 (g/L)	61			1.5	0.2	310			1.6	0.2	0.01
Apo-lipoprotein B (g/L)	61			1.3	0.2	310			1.2	0.2	<.0001
Total cholesterol (mmol/L)	62			6.5	1.0	310			6.2	0.9	0.011
High blood pressure <sup>‡</sup>	61	23	37.7			310	85	27.4			0.12
Morbid conditions											
Cancer	62	1	1.6			310	1	0.3			0.31
Diabetes	62	5	8.1			310	5	1.6			0.01
Digestive disorders <sup>§</sup>	58	19	32.8			307	97	31.6			0.88
Miscellaneous comorbid conditions <sup>¶</sup>	59	17	28.8			307	86	28.0			0.88
Time interval between the 2 HRQoL assessments (months)	62			65.7	3.6	310			64.2	4.0	0.01
Coronary Heart Disease	62										
Acute myocardial infarction		28	45.2								
Stable angina pectoris		25	40.3								
Unstable angina pectoris		9	14.5								
Time interval between T1 HRQoL assessment and diagnosis (months)	62			34.5	19.6						
Myocardial revascularization	62	43	69.4								
Time interval between CHD occurrence and revascularisation (months)	43			2.3	5.1						

CHD = coronary heart disease; CV-free = cardiovascular-free

p value in bold correspond to statistical significant differences between CHD and CV-free groups at level 10%

\* from ttest for continuous variables and chi<sup>2</sup> for categorical variables

<sup>†</sup> single, divorced or widow(er)

<sup>‡</sup> antihypertensive treatment or systolic arterial pressure greater to 160 mmHg

<sup>§</sup> gastric or duodenal ulcer, viral hepatitis, intestinal amebiosis, intestinal polyp, hiatal hernia or diaphragmatic hernia or gallstones

<sup>¶</sup> asthma, rheumatism, rheumatoid arthritis or renal colic

**Table 2: Comparison of T1 HRQoL scores in the CHD and CV-free groups**

	CHD		CV-free		difference *	p †
	mean ± sd		mean ± sd			
<b>SF-36</b>						
Physical functioning	89.6 ± 10.8		91.8 ± 11.7		2.1	0.18
Role-physical	88.4 ± 23.5		87.0 ± 24.7		-1.4	0.69
Bodily pain	72.7 ± 20.2		74.1 ± 19.1		1.5	0.59
Mental health	70.0 ± 15.7		71.3 ± 16.1		1.4	0.52
Role-emotional	89.8 ± 26.7		86.1 ± 27.9		-3.7	0.32
Social functioning	80.4 ± 19.2		82.8 ± 18.9		2.4	0.36
Vitality	62.0 ± 14.5		61.8 ± 15.8		-0.2	0.93
General health	69.7 ± 14.3		71.3 ± 15.9		1.5	0.48
Physical Component Summary ‡	51.1 ± 6.8		51.8 ± 6.0		0.7	0.46
Mental Component Summary ‡	48.9 ± 8.9		48.9 ± 9.3		0.0	0.99

CHD = coronary heart disease; CV-free = cardiovascular-free

HRQoL = Health-related quality of life

Scores range from 0 to 100, the higher score, the better HRQoL

\* CV-free HRQoL mean score - CHD HRQoL mean score

† test of equality of T1 HRQoL scores from a linear mixed model

‡ calculated according to American norms (mean=50, SD=10)

**Table 3: Comparison of HRQoL evolution in the CHD (n=62) and CV-free (n=310) groups**

	T2 HRQoL scores				Change *				Difference in change †			
	CHD		CV-free		CHD		CV-free		Raw		Adjusted §	
	mean	sd	mean	sd	mean	p †	mean	p †	mean	p ¶	mean	p ¶
SF-36												
Physical functioning	85.6	17.0	90.7	11.9	-4.1	0.07	-1.1	0.44	-3.0	0.103	-3.0	0.107
Role-physical	77.0	32.7	87.0	25.7	<b>-11.4</b>	0.02	0.0	1.00	<b>-11.4</b>	0.008	<b>-10.0</b>	0.019
Bodily pain	71.2	21.1	70.9	21.4	-1.5	0.95	<b>-3.2</b>	0.05	1.7	0.564	2.3	0.440
Mental health	70.3	15.9	72.8	16.8	0.3	1.00	1.4	0.33	-1.1	0.587	-1.3	0.529
Role-emotional	81.5	29.6	88.3	25.1	-8.3	0.18	2.2	0.65	<b>-10.5</b>	0.021	<b>-10.6</b>	0.020
Social functioning	81.5	19.8	83.3	19.6	1.0	0.98	0.5	0.97	0.5	0.872	0.9	0.765
Vitality	59.1	16.4	63.3	16.9	-2.8	0.48	1.6	0.26	<b>-4.4</b>	0.040	<b>-4.7</b>	0.033
General health	60.1	17.0	70.4	17.1	<b>-9.7</b>	0.00	-0.9	0.54	<b>-8.8</b>	0.000	<b>-8.8</b>	0.000
Physical Component Summary	48.2	8.3	50.8	6.8	<b>-2.9</b>	0.01	-1.0	0.06	<b>-1.9</b>	0.052	-1.6	0.090
Mental Component Summary <sup>i</sup>	48.7	9.6	50.1	8.8	-0.1	1.00	1.2	0.09	-1.4	0.261	-1.6	0.234

CHD = coronary heart disease; CV-free = cardiovascular-free

HRQoL = Health-related quality of life

Scores range from 0 to 100, the higher score, the better HRQoL

**In bold, changes which were statistically significant at level 5%**

\* T2 HRQoL mean score - T1 HRQoL mean score

† test of time effect from a linear mixed model (Tukey test for multiple comparisons)

‡ HRQoL mean score change (CHD) - HRQoL mean score change (CV-free)

§ adjustment for Body Mass Index, tobacco habits, Diabetes and circulating apo-lipoprotein A1 and B

¶ test of interaction between time and group from a linear mixed model (test to 0 of the mean difference in change)

# calculated according to American norms (mean=50, SD=10)

## **Qualité de vie liée à la santé et supplémentation à long terme en antioxydants : pas plus qu'un effet placebo ?**

Beaucoup de choses sont dites sur le sujet, sans réellement de fondements scientifiques, plutôt basées sur la croyance populaire que sur les résultats d'études épidémiologiques. Notre étude est un premier pas vers une réponse à la question : est-ce que le fait de prendre des vitamines et minéraux antioxydants améliore la qualité de vie liée à la santé, supprimant par la réponse apportée, un argument pour les vendeurs de suppléments en tout genre...

Les trois questionnaires de qualité de vie liée à la santé ont été étudiés dans le cadre de ce travail. En même temps que les questionnaires MOS SF-36, Duke Health Profile et GHQ-12, étaient mentionnés deux autres types d'information : une échelle visuelle analogique pour demander aux sujets comment ils estimaient leur état de santé globalement en se situant d'une croix sur l'échelle notée de 0 (pire) à 100 (meilleur) et une question de transition qui interrogeait les sujets sur leur état de santé par rapport au début de l'étude SU.VI.MAX. L'exploitation de toutes ces informations a montré des résultats cohérents entre les différents instruments, que ce qui était ressenti par les sujets en terme de changement de leur état de santé via la question de transition était en accord avec les résultats obtenus par les questionnaires de qualité de vie liée à la santé, et surtout, que les sujets qui pensaient prendre des vitamines et minéraux anti-oxydants avaient une meilleure qualité de vie que ceux qui pensaient ne pas en prendre, rejoignant ainsi tout ce qui fait qu'une croyance populaire existe... Cet article a été soumis dans un journal international avec comité de lecture.

**Title:** Health related quality of life and long-term supplementation with nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals: Not more effect than placebo?

**Sub-title:** A randomized double-blind, placebo-controlled primary prevention trial. "The SU.VI.MAX Study".

**Authors names, academic degree and affiliations :** Serge BRIANÇON MD<sup>1,2</sup>, Stéphanie BOINI MSc<sup>1,2</sup>, Sandrine BERTRAIS PhD<sup>3</sup>, Francis GUILLEMIN MD, PhD<sup>1,2</sup>, Paul PREZIOSI MD<sup>3</sup>, Louise MENNEN PhD<sup>3,4</sup>, Pilar GALAN MD<sup>3,4</sup>, Serge HERCBERG MD<sup>3,4</sup>.

<sup>1</sup> EA 3444 - UHP Nancy I, Ecole de Santé Publique

<sup>2</sup> EA 3444 - Epidémiologie et évaluation cliniques, CHU Nancy

<sup>3</sup> U557 Inserm (UMR Inserm/Inra/CNAM), Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et de l'Alimentation/CNAM

<sup>4</sup> Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle (USEN), InVS/CNAM

**Sources of support:** The SU.VI.M.AX project received support from the public and private sectors. Special acknowledgement is due to: Fruit d'Or Recherche, Lipton, Candia, Kellogg's, CERIN, LU/Danone, Sodexho, L'Oréal, Estée Lauder, Peugeot, Jet Service, RP Scherer, France Telecom, Becton Dickinson, Fould Springer, Boehringer Diagnostic, Seppic Givaudan Lavirotte, Le Grand Canal, Air Liquide, Carboxyque, Klocke, Trophy Radio, Jouan, Perkin Elmer.

**Short title:** Quality of life and antioxidant supplementation.

**Author for correspondence:** Serge Briançon, Ecole de Santé Publique Faculté de Médecine, 9 Avenue de la Forêt de Haye 54505 Vandoeuvre les Nancy Tel 33 3 83 68 35 13 Fax 33 3 83 68 35 19; e-mail: [serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr](mailto:serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr)

## ABSTRACT

**Background:** The effect of antioxidant vitamin and mineral supplementation is one of the most controversial issues in human nutrition.

**Objective:** To investigate the effect of nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals on Health related Quality of Life.

**Design:** Randomized double-blind, placebo-controlled primary prevention trial, named SU.VI.MAX.

**Settings:** French general population.

**Participants:** 3151 men (45 to 60 years) and 4400 women (35 to 60 years), who did not develop cancer or an ischemic cardiovascular disease during the follow-up.

**Intervention:** Supplementation of antioxidant vitamins and minerals (vitamin C 120 mg, vitamin E 30 mg, beta-carotene 6 mg, selenium 100 µg and zinc 20 mg), or placebo taken daily for 8 years.

**Measurements:** Health-related quality of life questionnaires (SF36, Duke Health Profile, and GHQ12), at baseline and after a mean of 76.0 ( $\pm$  4.2) months.

**Results:** Scores for physical dimensions tended to decrease over time, whereas those for mental dimensions tended to improve. No significant differences were observed between the placebo and intervention groups. Subjects who believed that they received placebo had significantly lower quality of life scores than did those who thought they had received active supplements (-1 vs. +0.5 on a global visual analog scale;  $p < .0001$ ). Findings were consistent with all three instruments.

**Conclusions:** Capacity of nutritional doses of a combination of antioxidants to improve well-being and quality of life is very modest in itself and is mainly mediated by protection against major morbid events.

**Key words:** antioxidants, prevention trial, minerals, vitamins, health related quality of life.

## **Introduction**

The effect of antioxidant vitamin and mineral supplementation is one of the most controversial issues in human nutrition. Randomized placebo-controlled trials of long-term, high-dose administration of antioxidant micronutrients have failed to detect a benefit (1-5); and two that involved high-risk subjects (2,3) suggested that the treatment may even be harmful. Recently, a meta-analysis concluded that high-dosage ( $\geq 400$  IU/d) vitamin E supplements have a harmful effect on all-cause mortality (6).

Nevertheless, the use of antioxidant vitamins and minerals is already widespread in the U.S.A (7,8), and is increasing in European countries (9,10). Most people who take supplements do so because of the conventional wisdom that vitamins and minerals may have positive effects on health, well-being and quality of life, and because of claims made by the manufacturers of the countless products currently on the market.

Possible explanations for the discrepancies in the literature include the choice of study population (general or high-risk subjects), variations in the doses of supplements (nutritional or pharmacological), and whether they are administered alone or in a balanced combination (11). The lack of controlled data to support the perception of benefit among consumers, and the numerous and diverse claims of manufacturers (particularly those related to perceived health) (12), may be due to the lack, until recently, of reliable tools with which to assess health as anything more than the absence of disease. However, advances in the assessment of Health-Related Quality of Life (HRQoL) make it now possible to measure health as perceived by subjects themselves (an increasingly common secondary endpoint in clinical trials).

The present paper reports the application of generic HRQoL measures in the "SUpplementation en VItamines et Minéraux AntioXydants" (SU.VI.MAX) Study. SU.VI.MAX investigated the preventive effects of supplementary antioxidant vitamins (vitamin C, vitamin E and beta-carotene) and minerals (selenium and zinc) at nutritional doses on the incidence of cancer and ischemic heart disease, and overall mortality in a population sample of French adults. Shortly published results (13) show that long-term supplementation may reduce mortality and total cancer incidence in apparently healthy men.

## **Methods**

### **Design, sampling**

The SU.VI.MAX Study is a randomized double-blind, placebo-controlled, primary-prevention trial. Its methods, background and rationale are described in detail elsewhere (13,14). In summary, 14,412 adults (women aged 35 to 60, men 45 to 60) living in France were selected from 79,976 volunteers enrolled after a national multimedia campaign (March-July 1994).

Among the exclusion criteria were a history of disease likely to lead to rapid mortality, and supplementary use of involved vitamins and minerals. Written informed consent was obtained from participants and the trial was approved by the local ethical committee (CCPPRB n° 706 Paris-Cochin Hospital, France) and the “Comité National Informatique et Liberté” (CNIL n°334641), which ensures the confidentiality of information.

Overall 13,017 individuals were assigned at random to the placebo or intervention group. Immediately after randomization, 270 were no longer willing to participate, and six were found to be ineligible. The remaining 12,741 subjects (5,028 men and 7,713 women) received a single capsule daily. The study group of 2,520 men and 3,844 women (n=6,364) were given a combination of vitamin C (120 mg), vitamin E (30 mg), beta-carotene (6 mg), selenium (100 µg, as selenium-enriched yeast) and zinc (20 mg, as gluconate). The placebo group comprised 2,508 men and 3,869 women (n=6,377). Subjects were given the capsules annually (either by mail or during a visit) packaged as 52 strips of seven (one strip per week). Random treatment allocation was performed by block-sequence generation, stratified by gender and age-group. Randomisation was concealed from subjects and all investigators except for the few who were in charge of capsules labelling. The absence of an easy way to distinguish antioxidant from placebo capsules was tested in a pilot study.

### **Data collection**

Biological and clinical data collection is described in detail elsewhere (13,14).

Quality of life was assessed using generic questionnaires: the MOS 36-item short form health survey (SF-36) (15), the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) (16) and the Duke Health Profile (DHP) (17).

The French version of the SF-36 is a validated instrument (18) comprising 36 items that explore the following eight dimensions of health: physical functioning, role limitations due to physical functioning (role-physical), social functioning, bodily pain, mental health, role limitations due to emotional functioning (role-emotional), vitality, and general health perceptions. Standardized physical and mental health summary scales were calculated according to American norms allowing for international comparisons.

The French version of the GHQ-12 is widely used to screen for common mental disorders. The questionnaire consists of 12 items with four modalities and a global psychological dimension.

The French version of the DHP is a validated instrument (19) comprising 17 items, 15 of which contribute to three independent dimensions - physical, mental and social - which are then summed to provide a general health dimension. Dimensions consisting of only one

question (global perceived health, incapacity) and recombined items (anxiety, depression, self-esteem, pain) were not considered in this analysis.

Findings of interest for present purposes were the SF-36, GHQ-12 and DHP results at two time points: during the first year of inclusion (baseline) and during the seventh year of follow-up (final). Scores for all three instruments were calculated only if at least half of the dimension items were present. All scales were scored from 0 (worst) to 100 (best possible HRQoL).

A vertical visual analog scale (0-100) exploring global health (20) was appended to the questionnaires. A transition question requiring the participant to compare her/his health state at the time with that at baseline (from incomparably better to incomparably worse) was added to the final measure, as was a question about any major health event experienced during the course of the study.

All questionnaires were sent to participants by mail, filled out at home and collected during a medical visit.

A total of 10,450 subjects (4,233 males and 6,217 females) without a previous history of cancer or ischemic CVD completed the initial questionnaires: 5,238 in the intervention group and 5,212 in the placebo group. Among them, 3,383 men and 4,614 women also completed the final questionnaires (4,024 and 3,973 in the intervention and placebo groups, respectively).

Compliance was evaluated by asking participants to make a monthly declaration of the number of capsules they had forgotten to take. A questionnaire sent in September 2002 included a request for subjects to declare any belief they might have about which group they were in.

### **Major health events**

Information about the occurrence of major health events (death, cancer and ischemic CVD) was obtained directly from participants, their families, civil registers on vital status, or the results of screening tests and examinations performed during the annual visit. Procedures are described in detail elsewhere (13).

Of the 10,450 subjects without a previous history of cancer or ischemic CVD who completed the initial HRQoL questionnaire, 440 (177 males and 263 females) developed cancer; 152 males and 40 females presented with non-fatal ischemic CVD; and 41 died (26 men, 15 women). They were all excluded from the analysis even if they had completed the second questionnaire (as had 231 placebo controls and 215 of the intervention group). Data from

3,809 subjects in the intervention group and 3,742 in the placebo group were included in the final analysis (figure 1: flowchart).

### **Statistical analysis**

Data were processed on an Alpha-VMS system, and a specific database was developed using SAS® version 8.2 (SAS Inc, Cary, NC).

Comparability of groups was assessed using the Pearson Chi Square and Student t-test where appropriate.

The main hypotheses were tested using an analysis of variance with repeated measures (proc GLM SAS®). This allowed for calculation of a time effect adjusted for group, of a time-by-group effect- the test of interest for the null hypothesis of absence of change over time between the groups (within subject effect), and of a group effect adjusted for time (between subjects effect). The statistical threshold was set at 0.05.

All analyses were stratified for sex.

### **Role of the funding sources**

The SU.VI.M.AX project received support from public and private agencies, which had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the article.

### **Results**

The intervention and placebo groups were strictly comparable for all major factors potentially related to HRQoL (Table 1).

#### **Baseline HRQoL (Table 2)**

The SF36 questionnaire resulted in high scores for physical functioning, whereas those for the mental health dimension were relatively low. The Vitality dimension produced the lowest scores among both men and women. The physical summary scale was higher than 50 with a standard deviation lower than 10, and the mental summary scale was lower than 50 with a standard deviation close to 10.

The DHP produced a lower physical dimension score (as expected, due to the inclusion of three aspects: bodily pain, sleep disorder and fatigue).

GHQ12 scores were intermediate between the SF36 and the DHP findings.

All scores were, as expected, consistently related to gender (lower among women), age, body mass index and smoking habits. Physical dimensions were also positively correlated with the initial serum level of beta-carotene ( $p < 0.0003$  for SF36-PF,  $p < 0.03$  for SF36-BP,  $p < 0.04$  for DHP) and vitamin C ( $p < 0.04$  for DHP) after adjustment for other significant predictors, mental and social dimensions were related to level of education, occupation, and familial situation.

## Compliance

About 89% of the subjects declared having taken at least two-thirds of their capsules throughout the follow-up period (a mean of 77.1 months of supplementation). There were no differences in capsule consumption between the two groups.

## Changes over time in quality of life (Table 3)

The mean time between the two HRQoL measures was 76.0 ( $\pm$  4.2) months.

Initial and final scores were linearly correlated for all dimensions; correlation coefficients ranged from 0.23 for SF36 role-physical to 0.65 for VAS global health.

HRQoL scores significantly changed among both genders and with each instrument. The only exceptions were the SF36 role-physical, role-emotional and general health dimensions among men, the SF36 physical and role-physical dimensions among women, and the DHP general health dimension in both sexes. The latter was probably due to the physical dimension deterioration and to the mental and social dimensions improvement. All these changes were consistent among instruments and genders. Although statistically significant, they were weak, ranging from less than 0.1 for the DHP general health to -2.7 (men) and -2.9 (women) for the DHP physical dimension in the placebo group.

About 60% of subjects reported not having perceived a change in health during the follow-up period; less than 20% declared an improvement overall, but women did so significantly more often than men.

Changes in HRQoL were similar in the placebo and intervention groups: among men, the only significant change was in SF36 physical functioning (a mean decrease of -1.1 points in the intervention group compared to -0.2 in the placebo group). Among women, differences were observed only for mental dimensions, namely SF36 mental health (+2.2 in the intervention group vs. +1.2 in the placebo group;  $p < 0.07$ ), SF36 vitality (+2.2 vs. +0.9, respectively;  $p < 0.01$ ), SF36 mental summary scale (+1.4 vs. +0.8;  $p < 0.05$ ) and the GHQ12 (+1.7 vs. +0.9;  $p < 0.08$ ). All changes were consistent with responses to the transition question, which did not differ between the two groups.

A total of 847 men (26.9%) and 1,241 women (28.2%) reported a major health event other than cancer and ischemic CVD between inclusion in the study and the final HRQoL measure. Major health events did not differ between the placebo and intervention groups. The HRQoL of subjects who declared health events differed from that of those who did not. This was true for each instrument and almost all dimensions (initial values as well as changes differed). When all subjects who declared a health event were excluded, the results changed little, but the small differences on mental dimensions among women disappeared.

Limiting the analysis to compliant subjects who had taken at least two-thirds of their capsules had no significant effect on the results.

About half of the participants said they had no idea which group they had been assigned to. Women were more likely than men to have an idea. Similar proportions (about a quarter each) thought they were taking placebo or vitamins and minerals. There was no significant relationship with the true allocation. Subjects who thought they had been allocated to the placebo group had lower scores at initial and final evaluation than those who believed they were receiving active supplements. Participants who reported having no idea about their group exhibited intermediate values. The transition question revealed major differences: about one third of the subjects who thought they were in the placebo group felt worse, while only one sixth of those under the impression that they were in the intervention group (Table 4).

### **Discussion**

The results of this study indicate that supplementation with antioxidant vitamins and minerals in nutritional doses not improve well-being and health-related quality of life in a general adult population. Similar results were obtained using different instruments. This finding is remarkable in that the same data revealed a reduction in overall mortality and in the risk of total cancer in men (13). To the present authors' knowledge, no other large prevention trial has used HRQoL as an endpoint.

Randomization can be expected to have ensured that the groups were similar with regard to factors with a bearing on HRQoL, whether identified or not. Compliance was good, with levels comparable to those observed in other studies of similar design (1,2,5). An increase in biochemical markers after two and seven years of supplementation provided objective confirmation of compliance (13).

Methodological and nutritional questions arise. The instruments used were exclusively generic, as they had to be in a primary prevention trial involving initially healthy subjects. The particular questionnaires were selected for their ability to detect change and because they were documented to be of sufficient validity (21). In accord with the present findings, the SF36 Mental Health dimension and the GHQ-12 global score have previously been reported to exhibit similar psychometric performance (22). The DHP and the SF36 produced similar and consistent results. That the former tended to detect less changes may be because its mental and social dimensions include items that explore permanent characteristics or traits less susceptible to change over time, whereas the SF36 dimensions explore contextual states. General and global health states do not appear to be highly relevant in this type of long-term assessment, as physical and mental scores evolve in opposite directions.

How and where a questionnaire is completed may affect the results. A home-setting and self-administration (as used here for both examinations) are reported to introduce less bias and to be more cost-effective (23). It has been suggested that assessing HRQoL after randomization may introduce a selection bias favouring subjects with better overall and mental health scores (24). It was, however, practically impossible to introduce HRQoL instruments prior to randomization. A comparison of subjects who completed and returned questionnaires with those who did not confirmed that a bias existed, but the design of the trial ensured that the groups remained comparable.

As the effect of supplementation on HRQoL was not the main objective of the trial, the question arises of whether the statistical power was sufficient to detect any such changes. With a repeated measures design, an alpha of 5%, a beta of 80%, an intertemporal correlation of approximately 0.5, and a standard deviation of the measures of 10, 20, 30, about 1,500 and 2,200 subjects per group for men and women allowed to show a difference of respectively 1, 0.9, 2.1, 1.8, 3 and 2.5 between the groups (nquery® software). These differences are lower than is commonly defined as a clinically important change.

Overall this study meets the general requirements proposed for quality of life assessment in controlled trials, particularly with regard to the relevance of the instruments, the duration of follow-up, the number of subjects included, the control for confounding factors, and blinding (23,25).

A major difficulty in HRQoL studies is how to take into account morbid conditions and sickness. Subjects who become ill during the follow-up are less likely to complete a HRQoL questionnaire later on, and some die. In the present cohort, the level of HRQoL at baseline is predictive of the occurrence of a major health event during follow-up. As vitamin and mineral supplementation decreased the cancer incidence in men, HRQoL scores would be related to supplementation. This would not be of interest here, and participants who developed major health events were excluded.

There is a widely-held belief that vitamins and minerals help maintain good health and provide a sense of well-being. A huge number of web-sites convey the same message; a request inputting the 2 key words "well-being" and "vitamin" in a search engine yields more than 600,000 sites. This contrasts with the limited number of scientific publications available. The few published randomized trials have included sick (26,27) or recovering subjects (28) or those with a particularly deficient diet (29,30). Study populations are generally very small, and the HRQoL instruments used have not always been established as valid. Barringer et al found no effect of daily multivitamins and minerals supplementation taken for 1 year on

HRQoL as measured by SF-12 questionnaire (31). Large prevention trials using a validated HRQoL instrument, with a design comparable to that used here, such as PC-SELECT (32) or ADMIT (33) are still ongoing.

The present study suggests that long-term antioxidant vitamin and mineral supplementation improves well-being and quality of life to only a very modest degree, and that the benefit is mainly mediated by the prevention of major morbid events, particularly among men whose serum levels of the nutrients are lower than among women (13). This result, combined with the observation that physical HRQoL dimension scores are positively correlated with serum concentrations of beta-carotene, vitamin C and selenium, underlines the importance of avoiding such deficiencies by eating enough fruit and vegetables. There is no proof that supplementation with these vitamins and minerals, is beneficial in subjects whose dietary intakes are already sufficient. As this study shows, the perception that supplementation improves general well-being is largely a placebo effect. A reverse causal pathway may even be advocated (more healthy subjects may have been more likely to believe they were in the intervention group). The major implication for public health of the present findings is that a lifelong diet rich in fruits and vegetables may be preferable to supplementation that is likely not to be efficacious and has the potential to be harmful.

## **Acknowledgements**

*The authors are grateful to the staff of the SU.VI.MAX study, all the teams who assisted in the fieldwork, and to the dedicated and conscientious volunteers who participated in this trial.*

*We thank the International Scientific Committee which supervised study progress: Prof. Elio Riboli, (President), Centre International de Recherche sur le cancer, IARC/WHO, Lyon; Mr Pierre Ducimétière, U258 INSERM, Paris; Prof. William Dab, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris; Prof. Jean-François Desjeux, U290 INSERM/Chaire de Biologie, CNAM, Paris; Prof. Marcel Goldberg, U88 INSERM, St Maurice; Prof. Joseph Hautvast, Wageningen Centre for Food Sciences, Wageningen, The Netherlands; Dr Michel Chauliac, Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé, Paris; Prof. François Meyer, Centre de Recherche, Hôpital St Sacrement, Québec, Canada; Prof. Jean Neve, Faculté de Pharmacie, Bruxelles, Belgium; Prof. Fernando Viteri, Dept. of Nutritional Science, University of California, Berkeley, USA*

*We thank all scientists who formed part of the validating committees for endpoints: Prof. Mireille Brochier (CHU Tours), Dr François Paillard (CHU Rennes), Dr Michel de Lorgeril (CHU Grenoble), Prof. Alberto Rhigetti (Hôpital Cantonal de Genève), Prof. T. Conroy, Dr A Ledoux, Dr Parache (Centre Alexis Vautrin, Nancy).*

*Finally we want to acknowledge all the scientists who helped carry out the SU.VI.MAX Study.*

**Sources of support:** The SU.VI.M.AX project received support from the public and private sectors. Special acknowledgement is due to: Fruit d'Or Recherche, Lipton, Candia, Kellogg's, CERIN, LU/Danone, Sodexho, L'Oréal, Estée Lauder, Peugeot, Jet Service, RP Scherer, France Telecom, Becton Dickinson, Fould Springer, Boehringer Diagnostic, Seppic Givaudan Lavirotte, Le Grand Canal, Air Liquide, Carboxyque, Klocke, Trophy Radio, Jouan, Perkin Elmer.

**Author for reprint request:** Serge Briançon, Ecole de Santé Publique Faculté de Médecine, 9 Avenue de la Forêt de Haye 54505 Vandoeuvre les Nancy Tel 33 3 83 68 35 13 Fax 33 3 83 68 35 19; e-mail: [serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr](mailto:serge.briancon@medecine.uhp-nancy.fr)

## **Authors address :**

Serge BRIANÇON, Stéphanie BOINI, Francis GUILLEMIN : Ecole de Santé Publique – Faculté de médecine, 9 avenue de la forêt de Haye BP 184, 54505 Vandoeuvre, FRANCE.

Sandrine BERTRAIS, Paul PREZIOSI, Louise MENNEN, Pilar GALAN, Serge HERCBERG : 5 rue Vertbois, 75003 Paris, France.

## References

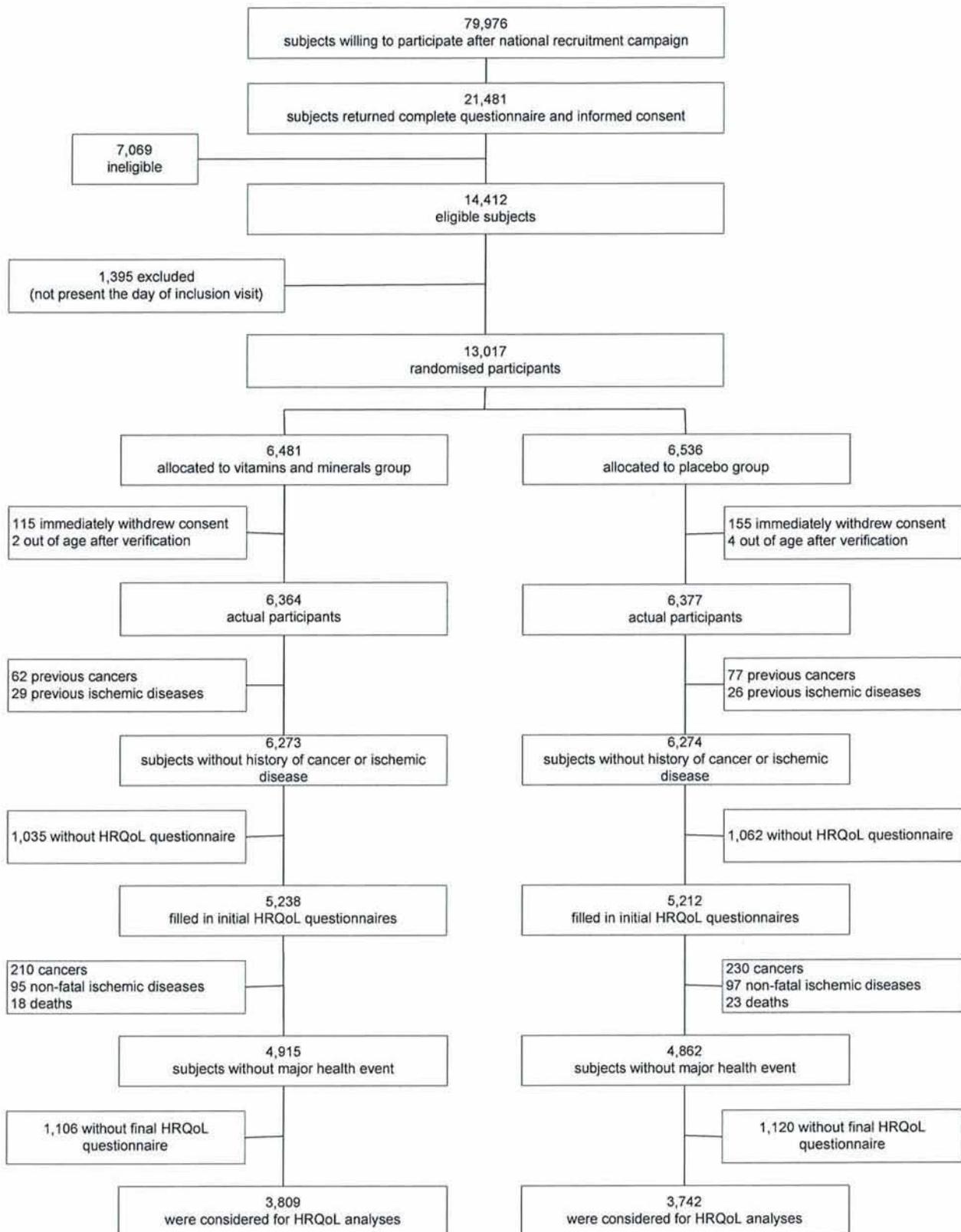
1. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1483-92.
2. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-35.
3. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of Beta Carotene and Vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-5.
4. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145-9.
5. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2102-6.
6. Miller ER, III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med.* 2004.
7. Franck E, Bendich A, Denniston M. Use of vitamin-mineral supplements by female physicians in the United-States. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:969-75.
8. Balluz L, Kieszak S, Philen R, Mulinare J. Vitamin and mineral supplement use in the United States (NHANES III). *Arch Intern Med.* 2000;9:258-62.
9. Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M. Vitamins-dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:539-45.

10. Dorant E, Van Der Brandt PA, Hamstra AM, Feenstra MH, Goldbohm RA, Hermus RJ et al. The use of vitamins, minerals and other dietary supplements in the Netherlands. *Internat J Vit Nutr Res.* 1993;63:4-10.
11. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA.* 2002;287:3116-26.
12. Costello RB, Coates P. In the midst of confusion lies opportunity: Fostering quality science in Dietary Supplement research. *J Am Coll Nutr.* 2003;20:21-5.
13. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D et al. The SU.VI.MAX study. A randomized placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164:2335-42.
14. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Control Clin Trials.* 1998;19:336-51.
15. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:903-12.
16. Goldberg D, Williams P. A user's guide to the General Health Questionnaire. Windsor: NFER-Nelson; 1988.
17. Parkerson GR, Broadhead WE, Tse CKJ. The Duke Health Profile : a 17 item measure of health and dysfunction. *Med Care.* 1990;28:1056-72.
18. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1013-23.
19. Guillemin F, Paul-Dauphin A, Virion JM, Bouchet C, Briançon S. Le profil de santé de Duke : un instrument générique de mesure de qualité de vie. *Santé Publique.* 1997;9ième année:35-44.
20. Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion JM, Briançon S. Bias and precision in visual analogue scales : a randomised controlled trial. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1117-27.

21. Bouchet C, Guillemin F, Paul-Dauphin A, Briançon S. Selection of quality of life measures for a prevention trial: a psychometric analysis. *Control Clin Trials*. 2000;21:30-43.
22. Mc Cabe CJ, Thomas KJ, Brazier JE, Coleman P. Measuring the mental health status of a population: a comparison of the GHQ-12 and the SF-36 (MHI-5). *Br J Psychiatry*. 1996;169:517-21.
23. Wiklund I, Dimenäs E, Wahl M. Factors of importance when evaluating quality of life in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1990;11:169-79.
24. Brooks MM, Jenkins LS, Schron EB, Steinberg JS, Cross JA, Paeth DS et al. Quality of life at baseline. Is assessment after randomization valid ? *Med Care*. 1998;36:1515-9.
25. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *Br Med J*. 1998;317:1191-4.
26. Keith ME, Jeejeebhoy KN, Langer A, Kurian R, Barr A, O'Kelly B et al. A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:219-24.
27. Brown MA, Goldstein-Shirley J, Robinson J, Casey S. The effects of a multi-modal intervention trial of light, exercise, and vitamins on women's mood. *Women Health*. 2001;34:93-112.
28. Woo J, Ho SC, Mak YT, Law LK, Cheung A. Nutritional status of elderly patients during recovery from chest infection and the role of nutritional supplementation assessed by a prospective randomized single-blind trial. *Age Ageing*. 1994;23:40-8.
29. Kronl M, Coleman PH, Bradley CL, Lau D, Ryan N. Subjectively healthy elderly consuming a liquid nutrition supplement maintained body mass index and improved some nutritional parameters and perceived well-being. *J Am Diet Assoc*. 1999;99:1542-8.
30. Barr SI, MC Carron DA, Heany RP, Dawson-Hughes B, Berga SL, Stern JS et al. Effects of increased consumption of fluid milk and nutrient intake, body weight and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J Am Diet Assoc*. 2000;100:810-7.

31. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Foley KL, Michielutte R. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:365-71.
32. Lieberman R. Prostate cancer chemoprevention: Strategies for designing efficient clinical trials. *Urology.* 2001;57:224-9.
33. Egan DA, Garg R, Wilt TJ, Pettinger MB, Davis KB, Crouse J et al. Rationale and design of the Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT) pilot study. *Am J Cardiol.* 1999;83:569-75.

**Figure 1. Flowchart of subjects selection**



**Table 1. General and biological characteristics of the sample at baseline, by group and sex**

	Men		Women	
	Placebo n=1550	Intervention n=1601	Placebo n=2192	Intervention n=2208
<b>Age in years [m (sd)]</b>	51.9 ( 4.7 )	52.0 ( 4.6 )	47.6 ( 6.5 )	47.7 ( 6.5 )
<b>Occupation [n (%)]</b>				
Farmer, self employed	127 ( 8.2 )	118 ( 7.4 )	95 ( 4.3 )	89 ( 4.0 )
Higher managerial and professional	515 ( 33.2 )	566 ( 35.4 )	341 ( 15.6 )	376 ( 17.0 )
Lower administrator and manual	615 ( 39.7 )	613 ( 38.3 )	1206 ( 55.0 )	1197 ( 54.2 )
Not in employment	293 ( 18.9 )	304 ( 19.0 )	550 ( 25.1 )	546 ( 24.7 )
<b>Level of education [n (%)]</b>				
Elementary school	390 ( 25.2 )	371 ( 23.2 )	446 ( 20.3 )	444 ( 20.1 )
Secondary school	400 ( 25.8 )	418 ( 26.1 )	589 ( 26.9 )	550 ( 24.9 )
University or equivalent	760 ( 49.0 )	812 ( 50.7 )	1157 ( 52.8 )	1214 ( 55.0 )
<b>Family situation [n (%)]</b>				
Living with others	1401 ( 90.4 )	1433 ( 89.5 )	1764 ( 80.5 )	1779 ( 80.6 )
Living alone	149 ( 9.6 )	168 ( 10.5 )	428 ( 19.5 )	429 ( 19.4 )
<b>Smoking habits [n (%)]</b>				
Non-smoker	549 ( 36.9 )	554 ( 35.9 )	1233 ( 58.2 )	1232 ( 57.5 )
Former smoker	748 ( 50.2 )	787 ( 51.0 )	621 ( 29.3 )	620 ( 28.9 )
Current smoker	192 ( 12.9 )	202 ( 13.1 )	264 ( 12.5 )	291 ( 13.6 )
<b>Body mass index [in Kg/m<sup>2</sup> m (sd)]</b>	24.9 ( 2.8 )	25.0 ( 2.8 )	22.8 ( 2.8 )	22.7 ( 3.3 )
<b>Serum cholesterol [in mmol/l m (sd)]</b>	6.2 ( 1.0 )	6.2 ( 1.0 )	5.9 ( 1.0 )	5.9 ( 1.0 )
<b>Fasting glucose [in mmol/l m (sd)]</b>	5.9 ( 0.8 )	5.9 ( 0.9 )	5.5 ( 0.7 )	5.5 ( 0.8 )
<b>Beta-carotene [in µmol/l m (sd)]</b>	0.5 ( 0.4 )	0.5 ( 0.3 )	0.7 ( 0.4 )	0.7 ( 0.6 )
<b>Alpha-tocopherol [in µmol/l m (sd)]</b>	32.1 ( 8.1 )	32.1 ( 8.3 )	31.1 ( 7.6 )	31.2 ( 7.9 )
<b>Vitamin C [in µg/ml m (sd)]</b>	9.0 ( 4.5 )	8.9 ( 5.1 )	10.7 ( 5.5 )	10.5 ( 4.6 )
<b>Selenium [in µmol/l m (sd)]</b>	1.1 ( 0.2 )	1.1 ( 0.2 )	1.1 ( 0.2 )	1.1 ( 0.2 )
<b>Zinc [in µmol/l m (sd)]</b>	13.5 ( 1.9 )	13.5 ( 1.8 )	12.9 ( 1.8 )	12.8 ( 1.9 )

m mean; sd standard deviation

**Table 2. Health related quality of life at baseline by sex (n=7,551)**

		Men (n=3,151)		Women (n=4,400)	
		Mean	SD	Mean	SD
<b>SF 36</b>	Physical Functioning	93.1	10.5	89.1	14.2
	Physical role	88.5	23.5	82.0	29.5
	Bodily pain	76.2	19.4	70.6	21.7
	Mental Health	71.2	15.9	64.7	17.6
	Emotional role	86.3	27.3	79.3	32.4
	Social Functioning	83.3	19.0	77.2	21.4
	Vitality	63.9	15.7	57.6	17.7
	General Health	72.6	15.6	73.0	16.4
	Physical summary scale*	52.7	5.9	51.7	7.4
	Mental summary scale*	48.9	9.1	45.6	10.3
<b>GHQ12</b>		71.1	11.4	67.5	13.9
<b>Duke</b>	Physical dimension	80.9	16.0	73.5	19.5
	Mental dimension	77.6	19.5	69.7	21.0
	Social dimension	66.2	18.4	65.7	19.3
	General Health	74.9	13.7	69.6	15.4
<b>Global Health (VAS)</b>		75.8	14.0	74.2	15.3

(0= Worst HRQoL, 100=Best HRQoL)

\* standardized score (expected mean 50, expected standard deviation 10)

**Table 3. Mean initial Health Related Quality of Life and change (final-initial) by group and sex**

	Men n=3,151						Women n=4,400					
	Placebo		Intervention		p		Placebo		Intervention		p	
	Initial	Change	Initial	Change	Time	Group*	Initial	Change	Initial	Change	Time	Group*
SF36 Physical Functioning	93.1	-0.2	93.1	-1.1	0.003	0.035	89.2	-0.5	89.1	0.0	0.218	0.203
Role-physical	88.7	0.1	88.4	-1.2	0.287	0.232	82.6	0.1	81.4	0.7	0.429	0.563
Bodily pain	76.1	-1.7	76.3	-2.7	0.000	0.150	70.6	-1.1	70.6	-1.0	0.002	0.916
Mental Health	71.8	1.6	70.7	1.6	0.000	0.982	64.8	1.2	64.6	2.2	0.000	0.068
Role-emotional	86.1	1.7	86.5	-0.3	0.231	0.082	79.7	0.4	78.9	2.1	0.032	0.148
Social Functioning	84.0	0.7	82.5	1.4	0.003	0.320	77.5	1.5	76.9	2.4	0.000	0.224
Vitality	64.2	1.4	63.7	1.1	0.000	0.680	57.7	0.9	57.4	2.2	0.000	0.018
General Health	72.8	0.3	72.6	0.0	0.496	0.523	72.8	-1.3	73.2	-0.9	0.000	0.453
Physical summary scale	52.7	-0.5	52.7	-0.8	0.000	0.104	51.7	-0.5	51.7	-0.6	0.000	0.750
Mental summary scale	49.1	0.9	48.6	0.9	0.000	0.948	45.7	0.8	45.5	1.4	0.000	0.052
GHQ12	71.5	1.4	70.7	1.9	0.000	0.304	67.7	0.9	67.4	1.7	0.000	0.083
Duke Physical dimension	81.3	-2.7	80.5	-3.2	0.000	0.378	73.4	-2.9	73.6	-2.1	0.000	0.202
Mental dimension	78.0	1.4	77.4	0.6	0.003	0.248	69.1	1.4	70.3	1.0	0.000	0.570
Social dimension	66.6	1.3	65.9	2.1	0.000	0.258	65.3	1.5	66.1	1.2	0.000	0.620
General Health	75.3	0.0	74.6	-0.2	0.681	0.764	69.3	-0.1	70.0	0.0	0.919	0.856
Global Health (VAS)	76.4	-0.7	75.2	-0.6	0.010	0.818	73.9	-0.3	74.4	-0.4	0.105	0.777
Transition question (%)						0.07#						0.11#
	1.0	63.0		59.0				57.7		54.8		
	2.0	14.5		15.7				18.2		20.2		
	3.0	22.5		25.3				24.2		25.0		

0= Worst HRQoL, 100=Best HRQoL

\* time\*group interaction effect testing the null hypothesis of absence of change in evolution between groups

# Pearson chi-square testing the null hypothesis of absence of a difference in the distribution between groups

**Table 4. Mean initial Health-related quality of life and change (final-initial) by belief about randomisation (placebo or intervantion) status, by sex**

	Men										Women								
	No idea		Placebo		Intervention		p			No idea		Placebo		Intervention		p			
	Initial	change	Initial	change	Initial	change	Time	Group*	Between#	Initial	change	Initial	change	Initial	change	Time	Group*	Between#	
SF36 Physical Functioning	93.5	-1.0	92.4	-0.9	93.4	0.1	0.008	0.128	0.005	89.0	-0.1	89.0	-0.9	89.9	0.0	0.108	0.161	0.014	
Role-physical	89.0	-1.0	88.8	-1.9	87.6	1.5	0.403	0.079	0.734	81.3	1.3	81.1	-0.9	84.5	0.0	0.803	0.205	0.000	
Bodily pain	76.9	-2.8	74.3	-3.0	77.0	-0.2	0.000	0.010	0.000	70.9	-1.2	69.4	-2.0	71.7	0.0	0.002	0.113	0.000	
Mental Health	71.7	1.4	70.1	1.4	71.7	2.0	0.000	0.634	0.014	64.8	1.6	63.5	1.3	66.1	2.0	0.000	0.566	0.000	
Role-emotional	87.2	0.0	85.3	0.9	86.0	1.2	0.251	0.615	0.335	79.4	1.1	78.3	1.3	80.7	1.1	0.051	0.988	0.103	
Social Functioning	84.0	0.7	82.1	0.9	83.3	1.8	0.004	0.479	0.026	77.0	2.0	76.3	0.8	78.6	3.0	0.000	0.074	0.000	
Vitality	64.2	0.9	61.8	0.6	66.0	2.4	0.000	0.039	0.000	57.5	1.6	55.5	1.0	59.9	1.8	0.000	0.523	0.000	
General Health	72.8	0.0	71.6	-0.9	74.1	1.4	0.447	0.004	0.000	72.5	-0.9	71.5	-2.0	75.7	-0.8	0.000	0.105	0.000	
Physical summary scale	52.9	-0.8	52.4	-1.1	52.9	0.1	0.000	0.001	0.000	51.5	-0.4	51.5	-1.1	52.3	-0.4	0.000	0.033	0.000	
Mental summary scale	49.0	0.8	48.2	0.9	49.3	1.0	0.000	0.913	0.019	45.7	1.0	45.0	1.0	46.3	1.3	0.000	0.679	0.000	
GHQ12	71.3	1.7	70.0	1.6	71.9	1.4	0.000	0.896	0.000	67.2	1.7	67.0	0.6	68.9	1.3	0.000	0.185	0.000	
Duke Physical dimension	81.4	-3.2	79.8	-4.0	81.4	-1.4	0.000	0.010	0.001	73.3	-2.4	72.3	-3.4	75.2	-1.9	0.000	0.155	0.000	
Mental dimension	77.9	1.4	76.1	-0.1	79.0	0.9	0.033	0.173	0.000	69.8	1.0	68.0	0.6	71.6	1.8	0.001	0.426	0.000	
Social dimension	66.3	1.8	64.2	2.0	68.4	0.9	0.000	0.493	0.000	65.5	1.4	63.5	1.4	68.4	1.0	0.000	0.807	0.000	
General Health	75.2	0.1	73.4	-0.7	76.3	0.1	0.427	0.319	0.000	69.5	0.0	68.0	-0.5	71.8	0.3	0.784	0.455	0.000	
Global Health (VAS)	76.2	-0.7	74.1	-0.9	76.9	0.1	0.052	0.270	0.000	73.7	-0.5	73.0	-1.1	76.3	0.2	0.063	0.117	0.000	
Transition question (%)									0.000!									0.000!	
no change		64.3		59.4		55.5					59.3		56.7		50.1				
better		12.2		8.7		28.1					16.3		11.1		32.7				
worse		23.3		31.9		16.4					24.4		32.3		17.2				

\*interaction time\*group testing the null hypothesis of absence of difference in change between groups (within subject)

# test of the null hypothesis of absence of difference of initial and final mean between groups (between subjects)

! Pearson chi-square testing the null hypothesis of absence of a difference in distribution between groups

## Synthèse et perspectives

## **Synthèse**

La qualité de vie liée à la santé fait partie des critères que les anglophones appellent 'Patient Reported Outcome' (PRO), résumant au mieux la caractéristique principale de ce type de critère de jugement (outcome) : c'est la personne soumise à l'intervention ou à l'investigation qui juge, qui donne son point de vue. Ce qui crée des difficultés pour la mesurer au mieux. C'est pourquoi la qualité de vie liée à la santé s'appuie sur des modèles de mesures psychométriques établis afin de créer des outils de mesures adaptés pour ces PRO(s). Grâce à l'utilisation de ces questionnaires, qui nécessite un travail important pour leur réalisation, on obtient des mesures standardisées utilisables chez des sujets malades (instruments spécifiques et/ou génériques) ou non malades (instruments génériques). L'étude de la qualité de vie, on l'a vu dans les chapitres précédents, est complexe, que ce soit en terme de mesure, d'exploitation, ou d'interprétation des résultats.

D'un point de vue général, on note, au sein de la cohorte SU.VI.MAX, que l'évolution spontanée sur cinq ans (entre 1996 et 2001) de la qualité de vie (c'est-à-dire l'évolution que l'on observe dans les différents groupes témoins) est peu marquée, les dimensions physiques de la qualité de vie liée à la santé ont tendance à diminuer alors que c'est l'inverse pour les dimensions mentales. La survenue d'un événement de santé tel que cancer ou maladie coronarienne joue un rôle important, et peut entraîner des baisses importantes de qualité de vie dans certaines dimensions.

Les facteurs classiques comme le genre, le statut matrimonial, mais aussi l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, le statut tabagique influencent de façon plus ou moins forte en fonction des dimensions considérées la qualité de vie liée à la santé et son évolution ; ces résultats sont en accord avec ce qui a été vu dans la littérature internationale. Certains de ces facteurs ne sont pas (ou peu) modifiables (par exemple le sexe, l'âge); mais ils font varier la qualité de vie de façon systématique, il faut donc en tenir compte lors de l'étude de la qualité de vie. D'autres facteurs, tels que la consommation de tabac, la pratique d'une activité physique, l'indice de masse corporelle sont potentiellement modifiables. En caractérisant le plus précisément l'influence de ces différents facteurs sur la qualité de vie, on identifie les attitudes à risque, et ainsi on peut les corriger avant d'aboutir à un état pathologique.

L'impact négatif du cancer a été retrouvé. On a pu montrer, ce qui n'avait jamais été fait auparavant, que la qualité de vie liée à la santé n'était pas modifiée avant la survenue du cancer. Le même résultat a été trouvé quand on a étudié l'impact des maladies coronariennes sur la qualité de vie liée à la santé. Malgré les différentes limites énoncées au cours des chapitres précédents, ces résultats sont un premier pas vers la compréhension globale de la relation qualité de vie et maladie. Préciser au mieux l'évolution de la qualité de vie en rapport avec l'évolution de la maladie permet de caractériser les moments critiques dans le déroulement de la maladie et donc de mettre en place des actions appropriées pour remédier à ces difficultés.

Autre point remarquable : la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants ne semble pas influencer l'évolution de la qualité de vie liée à la santé chez des sujets qui ne développent pas de maladie grave.

La pratique soutenue et régulière d'une activité physique se traduit par des meilleurs niveaux de qualité de vie. Trop peu de données sont disponibles autour de ce thème ; cette étude est une première étape, il faut maintenant poursuivre en intégrant la pratique d'activités physiques dans le cadre professionnel, en s'intéressant à la relation doses / réponse.

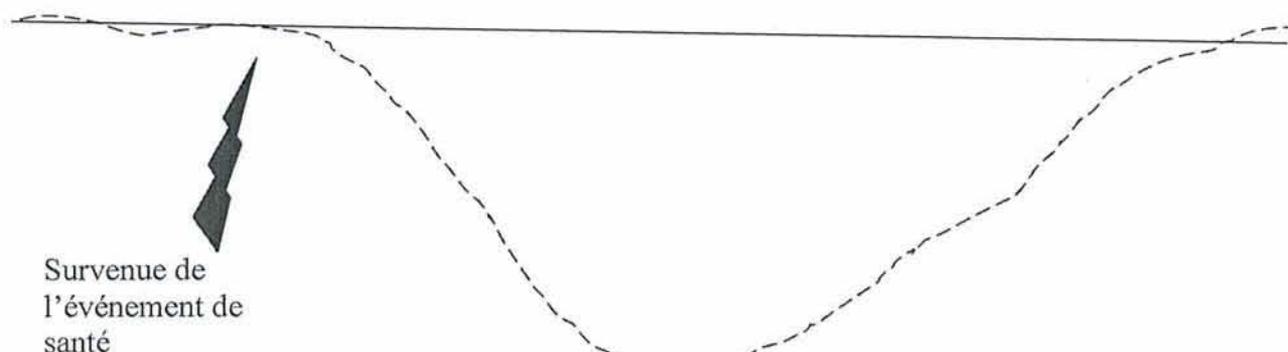
## ***Perspectives***

Alors que la mesure de la qualité de vie a connu, ces dernières années un développement extrêmement important dans le cadre de la recherche et notamment comme critère de jugement dans les essais cliniques, la connaissance en population générale reste tout à fait insuffisante. Grâce à l'étude SU.VI.MAX, nous disposons d'une base de données considérable qui nous a permis et nous permettra d'enrichir les connaissances, trop insuffisantes à ce jour, sur le niveau de qualité de vie en population générale.

### **Perspectives méthodologiques**

La principale difficulté méthodologique a été rencontrée lors de la réalisation des travaux ayant porté sur l'impact de la survenue d'un cancer mais aussi de la survenue d'une maladie coronarienne : le moment de la mesure de la qualité de vie était fait indépendamment de la survenue de l'événement de santé au cours du suivi de la cohorte SU.VI.MAX. Conséquence : les délais entre la survenue de l'événement de santé et la mesure de la qualité de vie liée à la santé étaient très variables. Le schéma suivant représente l'évolution supposée au cours du

temps de la qualité de vie liée à la santé chez un sujet a priori sains (**trait continu**) et chez un sujet qui a développé un événement de santé (qu'il s'agisse d'un cancer ou d'une maladie coronarienne par exemple) (**trait en pointillé**).



**Figure 9: Modèle d'évolution de la qualité de vie liée à la santé selon la survenue ou non d'un événement de santé**

Afin d'explorer la relation entre qualité de vie liée à la santé et survenue d'un événement de santé, il est nécessaire de mettre en place une étude de cohorte prospective en population générale (pour permettre la comparaison avec un groupe témoin) qui permet de disposer d'une, voire plusieurs mesures de qualité de vie liée à la santé avant la survenue de l'événement de santé majeur. La mesure de qualité de vie doit être faite régulièrement pour les sujets non malades (indemnes de l'événement de santé auquel on s'intéresse). Dès qu'un sujet est reconnu malade (i.e. le diagnostic est établi clairement), il faut lui administrer le(s) questionnaire(s) de qualité de vie liée à la santé afin de mesurer l'impact de l'événement, et réfléchir ensuite les moments ultérieurs de passation de ce(s) questionnaire(s) par rapport aux traitements mis en œuvre par exemple, pour déterminer l'évolution de la qualité de vie liée à la santé tout au long de l'évolution de la maladie.

En pratique, la mise en place d'un tel design suppose une organisation logistique considérable : on doit être capable de connaître le statut des sujets de la cohorte à tout moment pour pouvoir identifier très rapidement les sujets nouvellement diagnostiqués afin de faire passer le(s) questionnaire(s) de qualité de vie liée à la santé aux moments adéquats. De même, il ne faut pas s'intéresser à un événement de santé trop rare, sinon le nombre de sujets à suivre pour observer un nombre attendu d'événements, risque de devenir rapidement trop important.

Les différents travaux réalisés nous montrent également que l'étude des déterminants de la qualité de vie liée à la santé nécessite des instruments de mesure adaptés à ce type de critère. Nous disposons à ce jour d'une expérience encore trop insuffisante. Il faut continuer à améliorer les questionnaires de qualité de vie liée à la santé. Certains outils génériques, comme le MOS SF-36 par exemple, sont fréquemment utilisés. L'accumulation de résultats dans des contextes différents sur ces questionnaires permet de les caractériser au mieux en terme de propriétés psychométriques. L'expérience de tous aide également à l'interprétation.

### **Perspectives en Santé Publique**

Il paraît indispensable d'imaginer un système qui soit conçu spécifiquement pour la mesure de la qualité de vie. La mise en place d'une observation systématique de la qualité de vie liée à la santé permettrait de préciser les niveaux de qualité de vie en population générale, d'en suivre l'évolution spatio-temporelle, d'en étudier les déterminants principaux (notamment dans le domaine des facteurs de risque comportementaux), de suivre le retentissement des maladies chroniques, et ainsi de constituer, comme tout instrument de surveillance, un instrument de meilleure connaissance des besoins de santé de la population, donc de définition des politiques de santé, et qui, en retour, peut servir d'instrument d'évaluation des politiques publiques mises en place. L'objectif principal d'une telle observation est d'obtenir une mesure permanente du niveau de la qualité de vie de la population française de façon à suivre ses évolutions spatiales et temporelles. La mise en place d'un plan spécifique à l'amélioration de la qualité de vie chez les personnes atteintes de maladie chronique [10] offre l'opportunité de mettre en place un tel système de surveillance pour répondre, à terme, nous l'espérons, à toutes nos interrogations.

### **Perspectives en recherche**

Le design de l'étude SU.VIMAX nous a permis d'utiliser les instruments de qualité de vie en population générale et donc de déterminer des changements de la qualité de vie lorsqu'un événement de santé apparaît. Nous avons donc quantifié l'impact de la survenue d'un cancer sur l'évolution de la qualité de vie [155]. Cette étude a été réalisée sans tenir compte du groupe d'appartenance lors de la randomisation dans SU.VI.MAX et sans tenir compte du statut nutritionnel des sujets. Or, les interactions entre le statut nutritionnel (via les apports alimentaires) et les facteurs liés au cancer et/ou aux traitements (i.e. localisation du cancer, présence de symptômes tels que nausées, vomissements, anorexie, dysphagie, perte du goût...) sont des combinaisons complexes qui influencent la qualité de vie des sujets. Les

résultats de ce projet permettraient de formuler des recommandations pour la prévention et la prise en charge du cancer, notamment à formuler dans le plan cancer et le programme d'amélioration de la QV dans les maladies chroniques [10]. La même démarche pourrait être également envisagée dans le cadre des maladies coronariennes où l'étude de la relation qualité de vie et maladie coronarienne serait mise en perspective avec les aspects nutritionnels et la pratique d'une activité physique. La poursuite de SU.VI.MAX (SU.VI.MAX 2 depuis juin 2003) qui permet d'identifier de nouveaux cas (cancer ou maladie coronarienne), ainsi que la mise en place d'une quatrième mesure de qualité de vie liée à la santé pourraient nous aider en ce sens.

Il serait également intéressant de poursuivre l'étude des déterminants de la qualité de vie liée à la santé en s'intéressant à l'impact de la survenue d'autres événements de santé, de conditions morbides majeures (par exemple l'obésité), à l'impact de l'existence de comorbidités (quelle est l'effet du cumul de plusieurs morbidités ?) sur la qualité de vie liée à la santé. En ce sens, le travail de Christian Roux a permis de déterminer l'effet de la survenue de problèmes ostéoarticulaires sur l'évolution de la qualité de vie liée à la santé [156]. Ce sont essentiellement les dimensions physiques qui sont altérées ; en outre c'est le caractère chronique comparé au caractère aigu des problèmes ostéoarticulaires qui altère le plus l'évolution de la qualité de vie liée à la santé.

Au sein de SU.VI.MAX, il n'a pas été observé d'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur l'évolution à long terme de la qualité de vie liée à la santé, bien qu'il existe un lien entre le taux de bêta carotène sanguin et la qualité de vie liée à la santé. Le lien entre la qualité de vie liée à la santé et le statut nutritionnel existe mais les mécanismes de cette relation ne sont probablement pas univoques. Il serait donc intéressant de poursuivre l'étude sur l'effet de la supplémentation sur la qualité de vie liée à la santé, indépendamment de la survenue d'un événement de santé majeur, en tenant compte du statut nutritionnel. Les résultats permettraient d'améliorer la connaissance sur les effets des comportements alimentaires et de la supplémentation sur la qualité de vie liée à la santé et le bien-être des individus. Ils pourraient permettre d'affiner les messages utilisés en éducation pour la santé et dans la définition des politiques nutritionnelles (notamment pour le Programme National Nutrition Santé).

Nous avons montré en transversal l'existence d'une corrélation positive entre l'activité physique de loisir et qualité de vie liée à la santé [157]. Il serait maintenant intéressant

d'étudier l'influence du type d'activité physique de loisir sur la qualité de vie. De même, le questionnaire d'activité physique [139] utilisé dans SU.VI.MAX permet de mesurer l'activité physique effectuée dans le cadre de l'activité professionnelle (annexe 5). Ce type d'activité physique n'a probablement pas le même impact que la pratique d'une activité physique de loisir, et elle serait donc intéressante à étudier. Dans la littérature, quelques études reportent un effet négatif de l'activité physique pratiquée de façon trop intense sur la qualité de vie. Il serait donc intéressant d'étudier l'existence de relations dose/réponse afin de déterminer le seuil minimum et maximum d'activité physique en deçà et au-delà duquel il n'y a plus d'effet bénéfique sur la qualité de vie liée à la santé, voire même un effet négatif.

## Bibliographie

1. MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology: Principles and Methods*. Boston MA: 1970.
2. Jenicek M, Cleroux R. *Epidémiologie: principes, techniques, applications*. Paris: 1993.
3. Cohen C. *On the quality of life : some philosophical reflections*. *Circulation* 1982; 66(sup. III): 29-33.
4. Hunt SM, Mc Kenna SP, Mc Ewen J, Backett EM, Williams JI, Papp E. *A quantitative approach to perceived health status : a validation study*. *Journal of epidemiology and community health* 1980; 34: 281-286.
5. Walker SR. Quality of life : principles and methodology. **In:** *Quality of life, assessment and applications*. Walker SR ed. ed. Lancaster: MTP Press, 1988, p.56-70.
6. Patrick DL, Bergner M. *Measurement of health status in the 1990s*. *Annual review of public health* 1990; 11: 165-183.
7. Ware JE. *Conceptualizing and measuring generic health outcomes*. *Cancer* 1991; 67(sup 1): 774-779.
8. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. *Measuring health-related quality of life*. *Annals of internal medicine* 1993; 118: 622-629.
9. Leplège A, Coste J. *Mesure de la Santé Perceptuelle et de la Qualité de Vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, 333 p.
10. *LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique*. *Journal Officiel [en ligne]*. 11-Aug.-2004, vol 185 [consulté le 25-1-2005]. Disponibilité sur Internet: <http://www.legifrance.gouv.fr>.
11. Gill TM, Feinstein AR. *A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements*. *Journal of the American medical association* 1994; 272: 619-626.
12. Launois R, Reboul-Marty J. *La qualité de vie : approche psychométrique et approche utilité-préférence*. *Cardioscopies* 1995; 34: 673-678.
13. Bucquet D. Qualité de vie et santé perceptuelle : définition, concept, évaluation. **In:** *Evaluation de la qualité de vie* Paris: Hérisson C, Simon L, eds, Masson, 1993, p.1-8.
14. Guillemin F. *Le concept de qualité de vie liée à la santé*. *Revue du Rhumatisme* 1995; 65(5bis): 3s-5s.
15. Nunnally JC. *Psychometric theory*. New-York: McGraw-Hill, 1978, 701 p.
16. Falissard B. *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*. Masson ed. Paris: 2001, 209 p.

17. Rasch G. *Probabilistic models for some intelligence and attainment tests*. Copenhagen, Denmark: University of Chicago Press, 1960.
18. Guillemin F. Mesures de qualité de vie: juger la qualité et la validité des questionnaires. **In:** *Evaluation de la qualité de vie* Paris: Hérisson C, Simon L, eds, Masson, 1993, p.11-15.
19. Deverill M, Brazier J, Green C, Booth A. *The use of QALY and non-QALY measures of health-related quality of life. Assessing the state of the art*. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4): 411-420.
20. Johannesson M, Jonsson B, Karlsson G. *Outcome measurement in economic evaluation*. *Health Econ* 1996; 5(4): 279-296.
21. Patrick DL, Deyo RA. *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life*. *Medical care* 1989; 27: S217-S232.
22. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. *Quality of life measures*. *British journal of rheumatology* 1996; 35: 275-281.
23. Fitzpatrick R, Fletcher AE, Gore S, Jones DR, Spiegelhalter DJ, Cox DR. *Quality of life measures in health care. 1 : applications and issues in assessment*. *British medical journal* 1992; 305: 1074-1077.
24. Fletcher AE, Gore S, Jones DR, Fitzpatrick R, Spiegelhalter DJ, Cox DR. *Quality of life measures in health care. 2 : design, analysis and interpretation*. *British medical journal* 1992; 305: 1145-1148.
25. Leplège A, Coste J. Les principales étapes du développement des instruments psychométriques. **In:** *Mesure de la Santé perceptuelle et de la Qualité de vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, p.113-118.
26. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J. *International quality of life assessment (IQOLA) project*. *Quality of life research* 1992; 1: 349-351.
27. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. *The French SF-36 Health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation*. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51(11): 1013-1023.
28. Guillemin F, Paul-Dauphin A, Virion JM, Bouchet C, Briançon S. *Le profil de santé de Duke : un instrument générique de mesure de qualité de vie*. *Santé Publique* 1997; 9(1): 35-44.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishmann SB, de Haes HCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. *The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30 : a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *Journal of the national cancer institute* 1993; 85(5): 365-376.

30. WHOQOL Groupement. *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. Quality of life research 1993; 2(2): 153-159.
31. Guillemin F, Bombardier C, Beaton DE. *Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures : literature review and proposed guidelines*. Journal of clinical epidemiology 1993; 46(12): 1417-1432.
32. Michel P. *Approche métrologique de l'utilisation des indicateurs de performance en santé*. Mémoire de docteur d'université Université de Bordeaux 2 - Victor Segalen, 2001.
33. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger TV. *Le questionnaire MOS SF-36. Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. ESTEM, 2001, 156 p.
34. Vercherin P. *Gestion des non-réponses à un questionnaire de qualité de vie liée à la santé perçue. Prévention, identification des mécanismes de production et traitement des données manquantes du SF-36*. Mémoire de docteur en sciences de la vie et de la santé Université de Franche-Comté, 2003.
35. Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 1977; 33(1): 159-174.
36. Shrout PE, Fleiss JL. *Intraclass correlations : uses in assessing rater reliability*. Psychol Bull 1979; 36(2): 420-428.
37. Bland JM, Altman DG. *Statistical Methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet 1986; i: 307-310.
38. Bland JM, Altman DG. *Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading*. Lancet 1995; 346(8982): 1085-1087.
39. Leplège A. *Les mesures de la qualité de vie*. Vendôme: Presses Universitaires de France, 1999, 127 p.
40. Falissard B. Valider un instrument de mesure subjective. **In:** *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*. Masson ed. Paris: 2002, p.81-202.
41. Cronbach LJ. *Coefficient alpha and the internal structure of tests*. Psychometrika 1951; 16: 297-334.
42. Bland JM, Altman DG. *Statistics notes. Cronbach's alpha*. British medical journal 1997; 31(4): 572.
43. Foster JH, Peters TJ, Marshall EJ. *Quality of life measures and outcome in alcohol-dependent men and women*. Alcohol 2000; 22(1): 45-52.
44. Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Singer S, Zucker M, Ebra G. *Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women*. The Annals of thoracic surgery 2002; 74(5): 1517-1525.

45. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. *Gender-related differences in IBS symptoms*. The American journal of gastroenterology 2001; 96(7): 2184-2193.
46. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Cohen L. *Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients*. Psycho-oncology 2003; 12(2): 183-193.
47. Riedinger MS, Dracup KA, Brecht ML, Padilla G, Sarna L, Ganz PA. *Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist?* Heart & lung : the journal of critical care 2001; 30(2): 105-116.
48. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide*. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
49. Schultz AA, Winstead-Fry P. *Predictors of quality of life in rural patients with cancer*. Cancer nursing 2001; 24(1): 12-19.
50. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, Foets M, Hoeymans N, Jacobs AE, Kempen GI, Miedema HS, Tjihuis MA, de Haes HC. *Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life?* Journal of clinical epidemiology 2000; 53(9): 895-907.
51. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. *Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: the VSP-A*. Quality of life research 2000; 9(4): 393-403.
52. Bird CE, Rieker PP. *Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health*. Social science & medicine 1999; 48(6): 745-755.
53. Wensing M, Vingerhoets E, Grol R. *Functional status, health problems, age and comorbidity in primary care patients*. Quality of life research 2001; 10(2): 141-148.
54. Brown DW, Balluz LS, Ford ES, Giles WH, Strine TW, Moriarty DG, Croft JB, Mokdad AH. *Associations between short- and long-term unemployment and frequent mental distress among a national sample of men and women*. Journal of occupational and environmental medicine 2003; 45(11): 1159-1166.
55. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Moriarty DG, Mokdad AH. *Determinants of quality of life among people with asthma: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System*. Journal of asthma 2004; 41(3): 327-336.
56. Tomic S, V, Bogic M, Jankovic S, Maksimovic N, Matovic MS, Peric PA, Raskovic S, Milic N. *Assessment of the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): Serbian translation*. Croatian medical journal 2004; 45(2): 188-194.
57. Tsai SY, Chi LY, Lee LS, Chou P. *Health-related quality of life among urban, rural, and island community elderly in Taiwan*. Journal of the Formosan Medical Association 2004; 103(3): 196-204.
58. Cameron FJ, Clarke C, Hesketh K, White EL, Boyce DF, Dalton VL, Cross J, Brown M, Thies NH, Pallas G, Goss PW, Werther GA. *Regional and urban Victorian*

- diabetic youth: clinical and quality-of-life outcomes.* Journal of paediatrics and child health 2002; 38(6): 593-596.
59. San Jose B, van de MH, van Oers JA, Mackenbach JP, Garretsen HF. *The U-shaped curve: various health measures and alcohol drinking patterns.* Journal of studies on alcohol 1999; 60(6): 725-731.
  60. Kraemer KL, Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Gordon AJ, Kelley ME. *Decreased alcohol consumption in outpatient drinkers is associated with improved quality of life and fewer alcohol-related consequences.* Journal of general internal medicine 2002; 17(5): 382-386.
  61. Okoro CA, Brewer RD, Naimi TS, Moriarty DG, Giles WH, Mokdad AH. *Binge drinking and health-related quality of life: do popular perceptions match reality?* American journal of preventive medicine 2004; 26(3): 230-233.
  62. Van Dijk AP, Toet J, Verdurmen JE. *The relationship between health-related quality of life and two measures of alcohol consumption.* Journal of studies on alcohol 2004; 65(2): 241-249.
  63. Poikolainen K, Vartiainen E, Korhonen HJ. *Alcohol intake and subjective health.* American journal of epidemiology 1996; 144(4): 346-350.
  64. Martinez JA, Mota GA, Vianna ES, Filho JT, Silva GA, Rodrigues AL, Jr. *Impaired quality of life of healthy young smokers.* Chest 2004; 125(2): 425-428.
  65. Wilson D, Parsons J, Wakefield M. *The health-related quality-of-life of never smokers, ex-smokers, and light, moderate, and heavy smokers.* Preventive medicine 1999; 29(3): 139-144.
  66. Mulder I, Tjhuis M, Smit HA, Kromhout D. *Smoking cessation and quality of life: the effect of amount of smoking and time since quitting.* Preventive medicine 2001; 33(6): 653-660.
  67. Tillmann M, Silcock J. *A comparison of smokers' and ex-smokers' health-related quality of life.* Journal of public health medicine 1997; 19(3): 268-273.
  68. Niero M, Martin M, Finger T, Lucas R, Mear I, Wild D, Glauda L, Patrick DL. *A new approach to multicultural item generation in the development of two obesity-specific measures: the Obesity and Weight Loss Quality of Life (OWLQOL) questionnaire and the Weight-Related Symptom Measure (WRSM).* Clinical therapeutics 2002; 24(4): 690-700.
  69. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. *Development of a brief measure to assess quality of life in obesity.* Obesity research 2001; 9(2): 102-111.
  70. Marchesini G, Solaroli E, Baraldi L, Natale S, Migliorini S, Visani F, Forlani G, Melchionda N. *Health-related quality of life in obesity: the role of eating behaviour.* Diabetes, nutrition & metabolism 2000; 13(3): 156-164.

71. Larsson U, Karlsson J, Sullivan M. *Impact of overweight and obesity on health-related quality of life--a Swedish population study*. International journal of obesity and related metabolic disorders 2002; 26(3): 417-424.
72. Ford ES, Moriarty DG, Zack MM, Mokdad AH, Chapman DP. *Self-reported body mass index and health-related quality of life: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System*. Obesity research 2001; 9(1): 21-31.
73. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, . *Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. Journal of the American medical association 1995; 273(5): 402-407.
74. Laforge RG, Rossi JS, Prochaska JO, Velicer WF, Levesque DA, McHorney CA. *Stage of regular exercise and health-related quality of life*. Preventive medicine 1999; 28(4): 349-360.
75. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E, Rzewnicki R. *Health-related quality of life in physically active and sedentary obese women*. American journal of human biology 2002; 14(6): 777-785.
76. Brown DW, Balluz LS, Heath GW, Moriarty DG, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. *Associations between recommended levels of physical activity and health-related quality of life. Findings from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) survey*. Preventive medicine 2003; 37(5): 520-528.
77. Brown DW, Brown DR, Heath GW, Balluz L, Giles WH, Ford ES, Mokdad AH. *Associations between physical activity dose and health-related quality of life*. Medicine and science in sports and exercise 2004; 36(5): 890-896.
78. Brown WJ, Mishra G, Lee C, Bauman A. *Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms*. Research quarterly for exercise and sport 2000; 71(3): 206-216.
79. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Tijhuis MA, Kromhout D. *Leisure time physical activity and health-related quality of life: cross-sectional and longitudinal associations*. Quality of life research 2004; 13(3): 667-677.
80. Lee C, Russell A. *Effects of physical activity on emotional well-being among older Australian women: cross-sectional and longitudinal analyses*. Journal of psychosomatic research 2003; 54(2): 155-160.
81. Kull M. *The relationships between physical activity, health status and psychological well-being of fertility-aged women*. Scandinavian journal of medicine & science in sports 2002; 12(4): 241-247.
82. Lakusta CM, Atkinson MJ, Robinson JW, Nation J, Taenzer PA, Campo MG. *Quality of life in ovarian cancer patients receiving chemotherapy*. Gynecologic oncology 2001; 81: 490-495.

83. Pandey M, Singh SP, Behere PB, Roy SK, Singh S, Shukla VK. *Quality of life in patients with early and advanced carcinoma of the breast*. European journal of cancer 2000; 26: 20-24.
84. Ringdal GI, Ringdal K. *A follow-up study of the quality of life in cancer patients with different prognoses*. Quality of life research 2000; 9: 65-73.
85. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, McTavish F, Cella DF, Pingree S, Mendenhall JH, Mahvi DM. *Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study*. Cancer 2001; 92(5): 1288-1298.
86. Mc Cammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PF. *Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer*. Urology 1999; 54(3): 509-516.
87. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrel JB, Sladek ML, Lally RM. *Quality of life after breast carcinoma surgery. A comparison of three surgical procedures*. American Cancer Society 2001; 91(7): 1238-1246.
88. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. *The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer*. Gut 2001; 49(2): 227-230.
89. Ganz P, Lee JJ, Siau J. *Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer*. Cancer 1991; 67: 3131-3135.
90. Charlier L, Dutrannois J, Kaufman L. *The SF-36 questionnaire: a convenient way to assess quality of life in angina pectoris patients*. Acta cardiologica 1997; 52(3): 247-260.
91. Falcoz PE, Chocron S, Stoica L, Kaili D, Puyraveau M, Mercier M, Etievent JP. *Open heart surgery: one-year self-assessment of quality of life and functional outcome*. The Annals of thoracic surgery 2003; 76(5): 1598-1604.
92. Herlitz J, Haglid M, Wiklund I, Caidahl K, Karlson BW, Sjolund H, Karlsson T. *Improvement in quality of life during 5 years after coronary artery bypass grafting*. Coron Artery Dis 1998; 9(8): 519-526.
93. Coelho R, Ramos E, Prata J, Maciel MJ, Barros H. *Acute myocardial infarction: psychosocial and cardiovascular risk factors in men*. J Cardiovasc Risk 1999; 6(3): 157-162.
94. Consoli SM, Guize L, Ducimetiere P, Duprat-Lomon I, Girod I. *[Characteristics and predictive value of quality of life in a French cohort of angina patients]*. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 2001; 94(12): 1357-1366.
95. Immer FF, Berdat PA, Immer-Bansi AS, Eckstein FS, Muller S, Saner H, Carrel TP. *Benefit to quality of life after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery*. The Annals of thoracic surgery 2003; 76(1): 27-31.

96. Arnold R, Ranchor AV, Sanderman R, Kempen GI, Ormel J, Suurmeijer TP. *The relative contribution of domains of quality of life to overall quality of life for different chronic diseases*. *Quality of life research* 2004; 13(5): 883-896.
97. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Mosconi P, Rasmussen NK, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplege A. *Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. *Quality of life research* 2004; 13(2): 283-298.
98. Rubin RR, Peyrot M. *Quality of life and diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(3): 205-218.
99. Brown DW, Balluz LS, Giles WH, Beckles GL, Moriarty DG, Ford ES, Mokdad AH. *Diabetes mellitus and health-related quality of life among older adults. Findings from the behavioral risk factor surveillance system (BRFSS)*. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65(2): 105-115.
100. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, de Haan M, Schellevis FG. *The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients*. *Respir Med* 2003; 97(5): 468-475.
101. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. *Statistical issues encountered in the comparison of health-related quality of life in diseased patients to published general population norms: problems and solutions*. *Journal of clinical epidemiology* 1999; 52(5): 405-412.
102. Fayers PM, Curran D, Machin D. *Incomplete quality of life data in randomized trials: missing items*. *Stat Med* 1998; 17(5-7): 679-696.
103. Curran D, Molenberghs G, Fayers PM, Machin D. *Incomplete quality of life data in randomized trials: missing forms*. *Stat Med* 1998; 17(5-7): 697-709.
104. Curran D, Bacchi M, Schmitz SF, Molenberghs G, Sylvester RJ. *Identifying the types of missingness in quality of life data from clinical trials*. *Stat Med* 1998; 17(5-7): 739-756.
105. Moinpour CM, Sawyers TJ, McKnight B, Lovato LC, Upchurch C, Leichman CG, Muggia FM, Tanaka L, James WA, Lennard M, Meyskens FL, Jr. *Challenges posed by non-random missing quality of life data in an advanced-stage colorectal cancer clinical trial*. *Psychooncology* 2000; 9(4): 340-354.
106. Auquier P, Macquart-Moulin G. *Pourquoi développer les études de qualité de vie dans les essais cliniques? Le point de vue de l'épidémiologiste*. **In:** *Recherche clinique et qualité de vie*. Medecine-Sciences ed. Paris: Flammarion, ed, 1996, p.12-19.
107. Coste J. *L'utilisation des mesures de qualité de vie en recherche clinique*. **In:** *Mesure de la Santé perceptuelle et de la Qualité de vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, p.251-264.

108. Sehlen S, Lenk M, Hollenhorst H, Schymura B, Aydemir U, Herschbach P, Duhmke E. *Quality of life (QoL) as predictive mediator variable for survival in patients with intracerebral neoplasma during radiotherapy*. *Onkologie* 2003; 26(1): 38-43.
109. Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, Coens C, Van Steen K, Cufer T, Coleman RE, Calvert HA, Gamucci T, Twelves C, Fargeot P, Bottomley A. *Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicentre study of women with metastatic breast cancer*. *European journal of cancer* 2004; 40(7): 1021-1030.
110. Fan VS, Au DH, McDonnell MB, Fihn SD. *Intraindividual change in SF-36 in ambulatory clinic primary care patients predicted mortality and hospitalizations*. *Journal of clinical epidemiology* 2004; 57(3): 277-283.
111. Luoma ML, Hakamies-Blomqvist L, Sjostrom J, Pluzanska A, Ottoson S, Mouridsen H, Bengtsson NO, Bergh J, Malmstrom P, Valvere V, Tennvall L, Blomqvist C. *Prognostic value of quality of life scores for time to progression (TTP) and overall survival time (OS) in advanced breast cancer*. *European journal of cancer* 2003; 39(10): 1370-1376.
112. Conroy T. Valeur pronostique des mesures de la qualité de vie. **In:** *Qualité de vie et cancérologie*. John Libbey Eurotext ed. Paris: 2002, p.31-38.
113. Rodary C. Evaluation individuelle de la qualité de vie. **In:** *Qualité de vie et cancérologie*. John Libbey Eurotext ed. Paris: 2002, p.19-29.
114. Briancon S, Paul-Dauphin A, Guillemin F, Bouchet C. Qualité de vie et prévention. Quelle utilité? Quelles attentes? **In:** *Recherche clinique et qualité de vie*. Flammarion Medecine-Sciences ed. Paris: 1996, p.44-51.
115. Rijnsburger AJ, Essink-Bot ML, van Dooren S, Borsboom GJ, Seynaeve C, Bartels CC, Klijn JG, Tibben A, de Koning HJ. *Impact of screening for breast cancer in high-risk women on health-related quality of life*. *British journal of cancer* 2004; 91(1): 69-76.
116. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. *Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life*. *Journal of the national cancer institute* 1998; 90(12): 925-931.
117. Baudier F, Arènes J. *Baromètre santé adultes 95/96*. CFES ed. Paris: 1997.
118. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert A-C, Arwidson P, Janvrin M-P. *Baromètre santé 2000. Méthode*. CFES ed. Paris: 2000, 142 p.
119. Le Galès C. Approche économique. **In:** *Mesure de la Santé perceptuelle et de la Qualité de vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, p.59-86.
120. Le Galès C. Développement des instruments économétriques. **In:** *Mesure de la Santé perceptuelle et de la Qualité de vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, p.207-235.
121. Guyatt GH. *Making sense of quality-of-life data*. *Medical care* 2000; 38(9 Suppl): II175-II179.

122. Scientific Advisory Commity of the Medical Outcomes Trust. *Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria*. Quality of life research 2002; 11(3): 193-205.
123. Lydick E, Epstein RS. *Interpretation of quality of life changes*. Quality of life research 1993; 2(3): 221-226.
124. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. *Measurement of Health Status. Ascertaining the minimal clinically important difference*. Controlled clinical trials 1989; 10: 407-415.
125. Pouchot J, Ecosse E. *Interprétation des résultats des mesures de qualité de vie. In: Mesure de la Santé perceptuelle et de la Qualité de vie: méthodes et applications*. ESTEM ed. Paris: 2001, p.313-333.
126. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144.
127. Osoba D. *Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores: lessons from studies in adults*. Int J Cancer Suppl 1999; 12: 132-137.
128. Redelmeier DA, Guyatt GH, Goldstein RS. *Assessing the minimal important difference in symptoms : a comparison of two techniques*. Journal of clinical epidemiology 1996; 49(11): 1215-1219.
129. Ringash J, Bezjak A, O'Sullivan B, Redelmeier DA. *Interpreting differences in quality of life: the FACT-H&N in laryngeal cancer patients*. Quality of life research 2004; 13(4): 725-733.
130. Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, Wolinsky FD. *Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life*. Medical care 1999; 37(5): 469-478.
131. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. New-York: Academic Press, 1977, 8 p.
132. Guyatt GH, Walter S, Norman G. *Measuring change over time : assessing the usefulness of evaluative instruments*. J Chron Dis 1987; 40(2): 171-178.
133. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. *Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II*. Pharmacoeconomics 1999; 15(2): 141-155.
134. Hays RD, Woolley JM. *The concept of clinically meaningful difference in health-related quality-of-life research. How meaningful is it?* Pharmacoeconomics 2000; 18(5): 419-423.
135. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Roussel AM, Arnaud J, Richard MJ, Malvy D, Paul-Dauphin A, Briancon S, Favier A. *Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers*.

*SUpplementation en Vitamines et Mineraux AntioXydants Study*. International journal for vitamin and nutrition research 1998; 68(1): 3-20.

136. Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A. *A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics*. Controlled clinical trials 1998; 19(4): 336-351.
137. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. *The SU.VI.MAX study. A randomized placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals*. Archives of internal medicine 2004; 164(21): 2335-2342.
138. Kriska AM, Knowler WC, LaPorte RE, Drash AL, Wing RR, Blair SN, Bennett PH, Kuller LH. *Development of questionnaire to examine relationship of physical activity and diabetes in Pima Indians*. Diabetes Care 1990; 13(4): 401-411.
139. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, Kriska AM, Hercberg S. *Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity*. Medicine and science in sports and exercise 2000; 32(6): 1119-1124.
140. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS. *Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities*. Medicine and science in sports and exercise 2000; 32(9 Suppl): S498-S504.
141. Bouchet C, Guillemin F, Paul-Dauphin A, Briançon S. *Selection of quality of life measures for a prevention trial: a psychometric analysis*. Controlled clinical trials 2000; 21(1): 30-43.
142. Bouchet C, Guillemin F, Briançon S. *Nonspecific effects in longitudinal studies : impact on quality of life measures*. Journal of clinical epidemiology 1996; 49(1): 15-20.
143. Ware JE, Sherbourne CD. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF 36). I. Conceptual framework and item selection*. Medical care 1992; 30(6): 473-483.
144. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) : II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Medical care 1993; 31(3): 247-263.
145. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups*. Medical care 1994; 32(1): 40-66.
146. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: a user's manual*. 5th ed. Boston, MA: Health Assessment Lab, New England Medical Center, 1994.

147. Ware JE, Gandek B. *Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of Life Assessment (IQOLA) project*. Journal of clinical epidemiology 1998; 51(11): 903-912.
148. Goldberg D, Williams P. *A user's guide to the General Health Questionnaire*. Windsor: NFER-Nelson, 1988.
149. de Mont-Marin F, Hardy P, Lépine JP, Halfon P, Féline A. *Validation d'une version française du General Health Questionnaire (GHQ-28) dans une population de diabétiques*. L'Encephale 1993; 19: 293-301.
150. Pariente PD, Challita A, Mesbah M, Guelfi JD. *The GHQ-28 questionnaire in French : a validation survey in a panel of 158 general psychiatric patients*. European psychiatry 1992; 7: 215-220.
151. Pariente Ph, Smith M. *Dépister les troubles anxio-dépressifs en psychiatrie de liaison. L'apport du General Health Questionnaire (GHQ)*. L'Encephale 1990; 16: 459-464.
152. Parkerson GR. *User's guide for Duke Health Measures*. Durham, NC, USA: Department of community and family medicine. Duke University Medical Center, 2002, 204 p.
153. Parkerson GR, Broadhead WE, Tse CKJ. *The Duke Health Profile : a 17 item measure of health and dysfunction*. Medical care 1990; 28(11): 1056-1072.
154. Mc Cabe CJ, Thomas KJ, Brazier JE, Coleman P. *Measuring the mental health status of a population: a comparison of the GHQ-12 and the SF-36 (MHI-5)*. Br J Psychiatry 1996; 169: 517-521.
155. Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. *Impact of cancer occurrence on health-related quality of life: A longitudinal pre-post assessment*. Health Qual Life Outcomes [en ligne]. 9-Jan.-2004, vol 2 . Disponibilité sur Internet: <http://www.hqlo.com/content/2/1/4>.
156. Roux CH, Guillemin F, Boini S, Longuetaud F, Arnault N, Hercberg S, Briançon S. *The impact of musculoskeletal disorders incidence on quality of life: an inception cohort study*. Ann Rheum Dis 2004.
157. Vuillemin A, Boini S, Bertrais S, Tessier S, Oppert JM, Hercberg S, Guillemin F, and Briançon S. *Leisure time physical activity and health-related quality of life*. Preventive medicine. 2005 [In Press].

## Annexes

***A. 1 : Liste des questionnaires génériques de qualité de vie***

**Liste des questionnaires visant à mesurer des résultats du point de vue de la personne (*Patient / Subject Reported Outcomes*) dont font partie les questionnaires de qualité de vie :**

<b>Nom Abrégé</b>	<b>Nom complet</b>
ABS	Affect Balance Scale
CDC-HRQOL	CDC Health Related Quality of Life measure
COOP-C	COOP-Charts
DUKE	Duke Health Profile
DUSOCS	Duke Social Support and Stress Scale
DUSOI	Duke Severity of Illness Checklist
EQ-5D	EQ-5D
FKB-20/BIQ-20	Fragebogen zum Körperbild/Body Image Questionnaire
FLP	Functional Limitations Profile
FSQ	Functional Status Questionnaire
GARS	Groningen Activity Restriction Scale
GHQ	General Health Questionnaire
GHSQ	Global Health Status Questionnaire
GQOL	Global Quality of Life scale
Grogono Health Index	Index for measuring health
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDL	Health and Daily Living form
HSQ	Health Status Questionnaire
IBQ	Illness Behavior Questionnaire
MHIQ	McMaster Health Index Questionnaire
MHLC	Multidimensional Health Locus of Control Scale
MKA	Moss Kitchen Assessment
MOS-SSS	Medical Outcome Study Social Support Survey
NHP	Nottingham Health Profile
PGI	Patient Generated Index
PGWBI	Psychological General Well-Being Index
PQoL	Perceived Quality of Life Scale
QLI	Ferrans and Powers Quality of Life Index
QLQ-E	Quality of Life Questionnaire-Evans
QOLI	Quality of Life Inventory
QOLS	Flanagan's Quality of Life Scale
QWB	Quality of Well-being Scale
QWB-SA	Quality of Well-being Scale Self-Administered
SCL-90-R	Symptom Checklist-90
SEIQoL	Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life
SF-12	MOS Short Form 12 items
SF-36	MOS Short Form - 36 Items
SIP	Sickness Impact Profile
SQLP	Subjective Quality of Life Profile
Swed-Qual	Swedish Health Related Quality of Life Survey
TAAQOL	TNO AZL Adult's Quality of Life questionnaire
WLQ	Work Limitation Questionnaire
WHO-5	WHO (Five) Well-Being Index
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life assessment instrument

(source : <http://proqolid.org>, dernière mise à jour décembre 2004)

***A. 2 : Liste des villes étapes pour la réalisation des bilans de santé  
dans SU.VI.MAX***

Numéro	Ville étape
1	01 BOURG EN BRESSE
2	02 LAON
6	06 NICE
8	08 CHARLEVILLE-MEZIERES
10	10 TROYES
11	11 CARCASSONE
12	12 RODEZ
13	13 MARSEILLE
14	14 CAEN
16	16 ANGOULEME
17	17 LA ROCHELLE
18	18 BOURGES
21	21 DIJON
22	22 ST BRIEUC
24	24 PERIGUEUX
25	25 BESANCON
26	26 VALENCE
27	27 EVREUX
28	28 CHARTRES
29	29 BREST
30	30 NIMES
31	31 TOULOUSE
33	33 BORDEAUX
34	34 MONTPELLIER
35	35 RENNES
37	37 TOURS
38	38 GRENOBLE
40	40 MONT DE MARSAN
41	41 BLOIS
42	42 ST ETIENNE
44	44 NANTES
45	45 ORLEANS

Numéro	Ville étape
47	47 AGEN
49	49 ANGERS
50	50 CHERBOURG
51	51 REIMS
53	53 LAVAL
54	54 NANCY
56	56 VANNES
57	57 METZ
58	58 NEVERS
59	59 LILLE
62	62 ARRAS
63	63 CLERMONT-FERRAND
64	64 PAU
66	66 PERPIGNAN
67	67 STRASBOURG
68	68 COLMAR
69	69 LYON
71	71 MACON
72	72 LE MANS
73	73 CHAMBERY
74	74 ANNECY
75	75 PARIS
76	76 ROUEN
79	79 NIORT
80	80 AMIENS
83	83 TOULON
84	84 AVIGNON
85	85 LA ROCHE SUR YON
86	86 POITIERS
87	87 LIMOGES
88	88 EPINAL
89	89 AUXERRE

centre fixe  
unité mobile

***A. 3 : Chapitre II Tumeurs (C00-D48) de la classification internationale des maladies 10ème révision (CIM 10)***

## Ce chapitre comprend les groupes suivants :

C00-C75	Tumeurs malignes, primitives ou présumées primitives, de siège précisé, à l'exception des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés
C00-C14	Lèvre, cavité buccale et pharynx
C15-C26	Organes digestifs
C30-C39	Organes respiratoires et intrathoraciques
C40-C41	Os et cartilage articulaire
C43-C44	Peau
C45-C49	Tissu mésothélial et tissus mous
C50	Sein
C51-C58	Organes génitaux de la femme
C60-C63	Organes génitaux de l'homme
C64-C68	Voies urinaires
C69-C72	Oeil, cerveau et autres parties du système nerveux central
C73-C75	Thyroïde et autres glandes endocrines
C76-C80	Tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires et non précisés
C81-C96	Tumeurs malignes primitives ou présumées primitives, des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés
C97	Tumeurs malignes de sièges multiples indépendants (primitifs)
D00-D09	Tumeurs in situ
D10-D36	Tumeurs bénignes
D37-D48	Tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue [voir note]

## Notes :

### 1. Tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires ou non précisés

Les catégories C76-C80 comprennent les tumeurs malignes pour lesquelles il n'y a pas d'indication précise du siège primitif du cancer ou s'il est "généralisé", "disséminé" ou "étendu" sans mention du siège primitif. Dans les deux cas, le siège primitif est considéré comme inconnu.

### 2. Activité fonctionnelle

Toutes les tumeurs sont classées dans ce chapitre, qu'elles aient ou non une activité fonctionnelle. On utilisera, au besoin, un code supplémentaire du chapitre IV, pour identifier toute activité fonctionnelle en relation avec une tumeur quelconque. Par exemple, phéochromocytome malin de la surrénale sécrétant des catécholamines doit être codé C74 avec le code supplémentaire E27.5; adénome basophile de l'hypophyse avec syndrome de Cushing doit être codé D35.2 avec le code supplémentaire E24.0.

### 3. Morphologie

Il y a un certain nombre de groupes morphologiques (histologiques) principaux de tumeurs malignes: les carcinomes, y compris les adénocarcinomes et les épithéliomas spinocellulaires; les sarcomes; les autres tumeurs malignes des tissus mous, y compris les mésothéliomes; les lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens); les leucémies; les autres tumeurs malignes précisées et de morphologie spécifique d'une topographie et les tumeurs malignes non précisées. Le terme "cancer" est un terme générique et peut être utilisé pour n'importe lequel de ces groupes, bien qu'il soit rarement employé pour les tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés. Le terme "carcinome" est parfois utilisé, à tort, comme synonyme de "cancer".

La classification des tumeurs dans le chapitre II se fait essentiellement selon le siège, et, en groupes très étendus, selon le comportement de la tumeur. Dans quelques cas exceptionnels, la morphologie est reprise dans le titre de la catégorie et de la sous-catégorie.

Pour les lecteurs désireux d'identifier le type histologique d'une tumeur donnée, des codes morphologiques détaillés sont indiqués séparément aux pages 1269-1296. Ces codes morphologiques dérivent de la deuxième édition de la Classification internationale des Maladies - Oncologie (CIM-0), qui est une classification selon un

axe double offrant des systèmes de codification indépendants pour la topographie et la morphologie. Ces codes de morphologie comprennent six chiffres: les quatre premiers identifient les types histologiques; le cinquième le type d'évolution (tumeur maligne primitive, tumeur maligne secondaire (métastatique), tumeur in situ, tumeur bénigne, tumeur de nature maligne ou bénigne incertaine); le sixième chiffre est un code de degré de différenciation pour les tumeurs solides et sert aussi de code spécial pour les lymphomes et les leucémies.

#### **4. Sous-catégories du chapitre II**

Prière de noter l'utilisation spéciale de la sous-catégorie .8 dans ce chapitre [voir note 5]. Là où il a fallu prévoir une catégorie spéciale pour "autres", on a en général fait appel à la sous-catégorie .7.

#### **5. Tumeurs malignes empiétant sur les limites de sièges différents et utilisation de la sous-catégorie .8 (lésion à localisations contiguës)**

Les catégories C00-C75 servent à la classification des tumeurs malignes primitives en fonction de leur point de départ. De nombreuses catégories à trois caractères sont encore divisées en sous-catégories, correspondant aux diverses parties de l'organe en question. Une tumeur qui empiète sur deux ou trois sous-catégories contiguës dans une catégorie à trois caractères et dont le point de départ ne peut être déterminé, devra être classée dans la sous-catégorie .8 (lésion à localisations contiguës) sauf si cette combinaison est explicitement indexée ailleurs. Par exemple, "carcinome de l'oesophage et de l'estomac" est classé en C16.0 (cardia), alors que le "carcinome de la pointe et de la face inférieure de la langue" devra être classé en C02.8. Par ailleurs, "carcinome de la pointe de la langue s'étendant à la face inférieure" devra être classé en C02.1, puisque son point de départ, la pointe, est connu. Le terme "lésion à localisations contiguës" implique que l'extension se fait de proche en proche. Alors que les sous-catégories se suivant dans un ordre numérique sont fréquemment contiguës, ceci n'est pas toujours le cas (par exemple vessie C67.-), et le responsable du codage devra consulter un texte d'anatomie pour savoir quels sont les rapports anatomiques.

Dans certains systèmes, il y a parfois chevauchement des limites des catégories à trois caractères. Pour en tenir compte, les sous-catégories suivantes ont été retenues :

- C02.8 Lésion à localisations contiguës de la langue
- C08.8 Lésion à localisations contiguës des glandes salivaires principales
- C14.8 Lésion à localisations contiguës de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx
- C21.8 Lésion à localisations contiguës du rectum, de l'anus et du canal anal
- C24.8 Lésion à localisations contiguës des voies biliaires
- C26.8 Lésion à localisations contiguës de l'appareil digestif
- C39.8 Lésion à localisations contiguës des organes respiratoires et intrathoraciques
- C41.8 Lésion à localisations contiguës des os et du cartilage articulaire
- C49.8 Lésion à localisations contiguës du tissu conjonctif et des autres tissus mous
- C57.8 Lésion à localisations contiguës des organes génitaux de la femme
- C63.8 Lésion à localisations contiguës des organes génitaux de l'homme
- C68.8 Lésion à localisations contiguës des organes urinaires
- C72.8 Lésion à localisations contiguës du système nerveux central

A titre d'exemple, un "carcinome de l'estomac et de l'intestin grêle" devrait être codé en C26.8 (lésion à localisations contiguës de l'appareil digestif).

#### **6. Tumeurs malignes de tissu ectopique**

Les tumeurs malignes de tissu ectopique seront codées au siège mentionné, par exemple les "tumeurs malignes ectopiques du pancréas" seront codées "pancréas, sans précision" (C25.9).

#### **7. Emploi de l'index alphabétique pour le codage des tumeurs**

Ce codage doit prendre en compte, outre le siège, la morphologie et l'évolution de la tumeur. Il convient de se référer en premier lieu à l'entrée de l'Index alphabétique pour la description morphologique.

Les pages d'introduction du volume 3 comportent des instructions générales sur l'emploi correct de l'Index alphabétique. Il convient de consulter les instructions et exemples détaillés relatifs aux tumeurs pour assurer l'utilisation correcte des catégories et des sous-catégories du chapitre II.

## **8. Utilisation de la deuxième édition de la Classification Internationale des Maladies - Oncologie (CIM-O)**

Le chapitre II fournit une classification topographique assez restreinte, voire inexistante, pour certains types morphologiques. Pour toutes les tumeurs, les codes topographiques de la CIM-O font essentiellement appel aux mêmes catégories à trois ou quatre caractères utilisées dans le chapitre II pour les tumeurs malignes (C00-C77, C80). Ils fournissent ainsi une plus grande spécificité de siège pour les autres tumeurs (malignes secondaires (métastatiques), bénignes, in situ, à évolution imprévisible ou inconnue).

Nous recommandons l'utilisation de la CIM-O aux organismes qui désireraient identifier aussi bien le siège que la morphologie des tumeurs, par exemple les registres du cancer, les hôpitaux spécialisés en oncologie, les départements d'anatomo-pathologie et autres institutions spécialisées en cancérologie.

La classification détaillée de ce chapitre est disponible dans l'ouvrage intitulé « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. 10<sup>ème</sup> révision. » Organisation Mondiale de la Santé, Genève.

Elle est également disponible sur Internet en anglais : <http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm> ou en français : <http://www.icd10.ch/index.asp>.

***A. 4 : Classification des événements cardio-vasculaires de  
l'étude SU.VI.MAX***

## 1 - Décès quelle qu'en soit la cause

**2 - Décès cardio-vasculaires incluant** (selon la classification de Helinski Heart Study European Heart 1987, 8 (suppl): 1-29) :

2-1 Infarctus du myocarde (A) mortel certain, diagnostic basé sur :

2-1-1 Un certificat de décès explicite, ou

2-1-2 Un rapport d'autopsie explicite, ou

2-1-3 Un rapport d'hospitalisation explicite, ou

2-1-4 Un rapport de médecin explicite et crédible, autrement dit documenté

2-2 Infarctus du myocarde mortel possible, diagnostic basé sur les mêmes arguments qu'en 2-1, mais en l'absence d'arguments totalement explicites.

2-3 Mort subite d'origine cardiaque (B) certaine (mêmes arguments qu'en 2-1)

2-4 Mort subite d'origine cardiaque possible (mêmes arguments qu'en 2-2)

2-5 Mort sans témoin

2-6 Morts d'origine cardio-vasculaire avec un diagnostic spécifique certain ou possible (certificat de décès, rapport d'autopsie, rapports d'hospitalisation, etc...) incluant :

2-6-1 Accident vasculaire cérébral

2-6-2 Hémorragie cérébrale

2-6-3 Embolie pulmonaire

2-6-4 Insuffisance cardiaque terminale

2-6-5 Autres causes (infarctus mésentérique, etc...)

2-6-6 Accident vasculaire cérébral peri-procédural (post-cathétérisme, perfibrinolyse)

**3 - D'autre part, certains événements non mortels** seront tout de même classifiés et analysés avec les événements mortels, à condition d'être clairement documentés et datés notamment pour l'étiologie de la cardiopathie sous-jacente :

3-1 Arrêt cardiaque ressuscité

3.1.1 Ischémique

3.1.2 Non ischémique

3.1.3 Douteux

3-2 Transplantation cardiaque ou transplantation cœur-poumon

3-3 Cardiomyoplastie

## 4 - Infarctus du myocarde non mortel

4-1 Certain (A) sur les mêmes arguments qu'en 2-1

4-2 Possible (voir 2-2)

**5 - Angor instable** dont le diagnostic reposera sur un rapport d'hospitalisation suffisamment descriptif, que le signataire du rapport ait ou non spécifiquement posé ce diagnostic et à condition que :

**6 - Angor stable documenté par une coronographie** (hospitalisation) montrant une lésion d'au moins 50% de diamètre

**7 - Episode d'insuffisance cardiaque évidente** : stade III et IV selon la classification fonctionnelle de la New-York Heart Association avec hospitalisation et dont l'étiologie devra être documentés (coronographie) dans la mesure du possible.

- 7-1 Ischémique
- 7-2 Non ischémique
- 7-3 Douteux

**8 - Autres événements cardio-vasculaires non mortels**

- 8-1 Accident vasculaire cérébral, définitif ou transitoire
- 8-2 Hémorragie cérébrale
- 8-3 Embolie artérielle périphérique, anévrisme de l'aorte abdominale symptomatique ou dissection aortique, infarctus mésentérique, ischémie aiguë du membre autre que embolique, etc...
- 8-4 Thrombose veineuse incluant les veines intra-abdominales et périphériques
- 8-5 Embolie pulmonaire
- 8-6 Arythmie ventriculaire maligne dont l'origine ischémique devra être documentée (coronographie)

Ces événements seront validés à partir du rapport d'hospitalisation mentionnant ces diagnostics ou décrivant la symptomatologie et/ou les examens pratiqués et cela de façon explicite ;

**9 - Autres événements d'ordre thérapeutique** ou des complications de ces thérapeutiques incluant (dans la mesure où ils sont documentés) :

- 9-1 Revascularisation myocardique
- 9-2 Anévrisme myocardiographique
- 9-3 Endartériectomie carotidienne
- 9-4 Pontage artériel femoro- ou ilio-poplité ou prothèse aorto-bifémorale ou autres procédures concernant l'aorte ou les artères périphériques
- 9-5 Infarctus du myocarde péri-procédural (après pontage ou angioplastie)
- 9-6 Resténose après angioplastie
- 9-7 AVC péri-procédural (post-cathétérisme ou per-fibrinolyse)
- 9-8 Appareillage interne ou externe de soutien de travail cardiaque
- 9-9 Défibrillateur implantable (indication justifiée)

**10 -** Du fait de la fréquence probable des événements majeurs (décès cardio-vasculaires et infarctus non mortel) et mineurs cardio-vasculaires nécessitant une hospitalisation, nous suggérons d'en rester à ces événements pour l'analyse statistique des courbes de survie globale et des courbes de survie libre de tout événement non fatal.

- 10.1 Troubles du rythme
- 10.2 Anévrismes artériels
- 10.9 Autres

**A. 5 : Questionnaire d'activité physique : Modifiable Activity  
Questionnaire**

## Questionnaire d'activité physique (MAQ)

Numéro d'identification

Code:

Année naissance : |\_|\_|

Date (réponse au questionnaire) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|  
Jour    Mois    Année

**Ce questionnaire a pour but de quantifier votre activité physique régulière**

### Section loisirs

**Question 1** - Parmi les activités listées ci-dessous, cochez celles que vous avez pratiquées au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois :

Aérobic		Frisbee		Natation plaisir		Ski de fond	
Badminton		Golf		Natation compét.		Ski nautique	
Basket-ball		Gymnastique		Patinage plaisir		Squash	
Bowling		Handball		Patinage compét.		Surf	
Boxe		Hockey		Pêche		Tennis	
Canoë plaisir		Jardinage		Ping-pong		Vélo plaisir	
Canoë		Jogging		Plongée sous-marine		Vélo vitesse	
Chasse		Karaté judo		Randonnée		Planche à	
Cheval		Kayak		Roller-skate		Voile	
Course cross		Marche plaisir		Rugby		VTT	
Danse		Marche rapide		Skateboard		Autre.....	
Football		Moto cross		Ski alpin			

Reportez ces activités sur le tableau ci-dessous. Indiquez le nombre de mois et le nombre de fois/mois où vous avez effectué ces activités au cours des 12 derniers mois. Puis notez le temps passé pour chaque activité.

Activités	Nombre de mois	Nombre moyen de fois/mois	Temps moyen passé à chaque fois (en minutes)

Note : Ne comptez pas dans ce tableau le temps passé à marcher ou à faire du vélo pour vous rendre à votre travail. Il sera comptabilisé dans la section "activité professionnelle".

**Question 2** - *En général, combien d'heures par jour passez-vous à regarder la télévision ?*

.....heures/jour

**Question 3** - *Durant les 12 derniers mois, avez-vous passé plus d'une semaine alité ou dans un fauteuil suite à une blessure, une maladie ou une opération ?* **Oui Non**

*Si oui, combien de semaines avez vous passé alité ou dans un fauteuil au cours des 12 derniers mois ?*

.....semaines

**Question 4** - *Avez-vous des difficultés pour effectuer l'une des activités suivantes ?*

- |  |                                     |                                     |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>a. vous lever ou vous coucher de votre lit ?</i>      | <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> | <i>Non</i> <input type="checkbox"/> |
| <i>b. vous asseoir ou vous lever d'une chaise ?</i>      | <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> | <i>Non</i> <input type="checkbox"/> |
| <i>c. traverser une petite pièce sans vous reposer ?</i> | <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> | <i>Non</i> <input type="checkbox"/> |
| <i>d. marcher pendant 10 minutes sans vous reposer ?</i> | <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> | <i>Non</i> <input type="checkbox"/> |

**Question 5** - *Avez-vous déjà pratiqué de la compétition sportive en individuel ou par équipe (en excluant les sports pratiqués à l'école ou au lycée au titre de l'Education Physique) ?*

*Si oui, combien d'années avez vous pratiqué des sports de compétition ?*

.....années

## Section professionnelle

**Question 6** - Listez dans le tableau ci-dessous toutes les activités professionnelles que vous avez exercées pendant **plus d'un mois durant les 12 derniers mois**. Si vous étiez au chômage, en invalidité, arrêt de travail, retraité, au foyer ou étudiant pendant tout ou partie de ces 12 mois, reportez de la même façon cette activité sur le tableau ci-dessous en considérant que vous travaillez 5 jours/semaine et 8 heures/jour.

ACTIVITES PROFESSIONNELLES	CODE Référez-vous au tableau "codes"	TEMPS de TRAJET marche ou vélo	TEMPS MOYEN de TRAVAIL			TRAVAIL PRATIQUE ASSIS	TRAVAIL PRATIQUE NON ASSIS			
			N°	Minutes/jour	Mois/an		Jours/sem	Heures/jour	Heures/jour	A

### Codes

1. Travail dans un bureau	4. Etudiant
2. Travail à l'extérieur d'un bureau	5. Au foyer
3. Travail dans un bureau et à l'extérieur	6. Retraité
	7. Arrêt de travail, invalidité,
	8. Chômage

### Catégories de travail

Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
Debout avec ou sans charges lourdes Ménage léger (repasser, cuisiner, laver, dépoussiérer) Marche lente avec des arrêts	Port de charges légères Marche régulière Ménage intensif (passer la serpillière, balayer, récurer, gratter) Jardinage (planter, désherber) Peinture, plâtrage, plomberie, soudure, Electricité	Port de charges moyennes à lourdes Travail en plein air (chantier, agriculture, construction, bûcheron)

Note : Si l'activité identifiée n'est pas listée dans le tableau « catégories de travail », vous devez identifier la catégorie à laquelle elle se rattache le mieux.

## ANNEXE : Conseils pour remplir le questionnaire

### Question 1

- Lisez d'abord la liste des activités proposées.
- Cochez à partir de la liste proposée, toutes les activités de loisirs auxquelles vous avez participé **au moins 10 fois** au cours des **12 derniers mois**.
- Lorsque toutes les activités ont été cochées, écrivez chaque activité dans la colonne « activité ». Pour chaque activité, précisez le nombre de mois où cette activité a été pratiquée au cours des 12 derniers mois. Puis, notez le nombre moyen de fois/mois et le nombre de minutes passées chaque fois que vous avez pratiqué cette activité.
- Ne comptez pas le temps passé à marcher ou à faire du vélo pour vous rendre à votre travail. Il sera comptabilisé dans la section professionnelle.

### Question 6

- Ecrivez toutes les activités professionnelles que vous avez exercées pendant **plus d'un mois** au cours des **12 mois qui précèdent** dans la colonne « activités professionnelles » (en incluant les occupations telles que travailler chez soi, retraité, invalidité, arrêt de travail, étudiant ou chômeur).
- Après avoir écrit l'activité professionnelle, il faut écrire dans la colonne « code », le code qui décrit le mieux le travail effectué en vous reportant au tableau « codes ».
- Pour chaque profession identifiée, si vous effectuez le trajet pour vous rendre au travail à pied ou à vélo, précisez le temps de trajet en minutes/jour (dans la colonne « temps de trajet »). Si vous travaillez à la maison, que vous êtes retraité, chômeur, en invalidité ou en arrêt de travail, rentrez " 0 " dans cette colonne.
- Précisez le nombre de mois pendant lesquels vous avez effectué cette profession dans la colonne « temps moyen de travail ». Précisez quels sont les horaires moyens pour chaque travail en remplissant les colonnes " jours par semaine " et " heures par jour " de travail. Si vous travaillez à la maison, que vous êtes retraité ou chômeur, en invalidité ou en arrêt de travail, il faut considérer que vous travaillez 5 jours/semaine et 8 heures par jour.
- Dans le temps noté dans la colonne " heures/jour ", vous devez préciser le temps moyen passé assis dans la colonne " travail pratiqué assis ". Puis, identifiez le type d'activités effectuées habituellement lorsque vous n'êtes pas assis. Sélectionnez la catégorie (A, B ou C) qui correspond le mieux à la description qui est faite du travail en vous reportant au tableau « catégories de travail ». Si l'activité professionnelle identifiée n'est pas listée dans le tableau « catégories de travail », vous devez identifier la catégorie à laquelle elle se rattache le mieux.

***A. 6 : Le questionnaire MOS SF-36***

**COMMENT REpondre** : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

*entourez le chiffre qui correspond  
à votre choix*

- Excellente ..... 1
- Très bonne ..... 2
- Bonne..... 3
- Médiocre..... 4
- Mauvaise..... 5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque**, comment trouvez-vous votre état de santé **en ce moment** ?

*entourez le chiffre qui correspond  
à votre choix*

- Bien meilleur que l'an dernier ..... 1
- Plutôt meilleur ..... 2
- A peu près pareil ..... 3
- Plutôt moins bon..... 4
- Beaucoup moins bon ..... 5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si **vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel**.

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

Liste d'activités	oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
<b>Efforts physiques importants</b> tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
<b>Efforts physiques modérés</b> tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
Soulever et porter les courses	1	2	3
Monter <b>plusieurs étages</b> par l'escalier	1	2	3
Monter <b>un étage</b> par l'escalier	1	2	3
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
Marcher <b>plus d'un km</b> à pied	1	2	3
Marcher <b>plusieurs centaines de mètres</b>	1	2	3
Marcher <b>une centaine de mètres</b>	1	2	3
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état physique**,

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

	OUI	NON
Avez-vous réduit <b>le temps passé</b> à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
Avez-vous <b>accompli moins</b> de choses que vous auriez souhaité	1	2
Avez-vous dû arrêter de faire <b>certaines choses</b>	1	2
Avez-vous eu des <b>difficultés</b> à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état émotionnel** (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix,  
un par ligne*

	OUI	NON
Avez-vous réduit le <b>temps passé</b> à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
Avez-vous <b>accompli moins</b> de choses que vous auriez souhaité	1	2
Avez-vous eu des <b>difficultés</b> à faire ce que vous aviez à faire <b>avec autant de soin et d'attention</b> que d'habitude	1	2

6. Au cours de ces **4 dernières semaines** dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*entourez le chiffre qui correspond  
à votre choix*

- Pas du tout ..... 1
- Un petit peu ..... 2
- Moyennement..... 3
- Beaucoup ..... 4
- Enormément ..... 5

7. Au cours de ces **4 dernières semaines**, quelle a été l'intensité de vos **douleurs physiques** ?

*entourez le chiffre qui correspond  
à votre choix*

- Nulle ..... 1
- Très faible..... 2
- Faible..... 3
- Moyenne..... 4
- Grande ..... 5
- Très grande..... 6

8. Au cours de ces **4 dernières semaines**, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas du tout.....1
- Un petit peu.....2
- Moyennement .....3
- Beaucoup.....4
- Enormément.....5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) **au cours de ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. **Au cours de ces 4 dernières semaines**, y a-t-il eu des moments où :

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

	en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) très nerveux (se) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) heureux (se) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10. Au cours de ces **4 dernières semaines** y a-t-il eu des moments où votre **état de santé, physique ou émotionnel**, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- En permanence ..... 1
- Une bonne partie du temps ..... 2
- De temps en temps ..... 3
- Rarement ..... 4
- Jamais ..... 5

11. Indiquez, pour **chacune** des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

	<b>totale- ment vraie</b>	<b>plutôt vraie</b>	<b>je ne sais pas</b>	<b>plutôt fausse</b>	<b>totale- ment fausse</b>
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

***A. 7 : Composition des dimensions et codage des items du  
MOS SF-36***

Dimensions	Items	Modalités	Codage	Recodage	BP <sub>B</sub>	BM <sub>B</sub>	BP <sub>N</sub>	BM <sub>N</sub>	
<b>PF</b> (physical functioning) activité physique	3 a-b-c-d-e-f- g-h-i-j	oui, beaucoup limité	1						
		oui, un peu limité	2		10	30	0	100	
		non, pas limité	3						
<b>RP</b> (role-physical) limitations dues à l'état physique	4 a-b-c-d	oui	1						
		non	2		4	8	0	100	
<b>BP</b> (bodily pain) douleur physique	7	nulle	1	6.0					
		très faible	2	5.4					
		faible	3	4.2					
		moyenne	4	3.1					
		grande	5	2.2					
		très grande	6	1.0					
	8	pas du tout	1	6 si valeur 7=1 manque 5 si valeur 7=2 à 6		2	12	0	100
		un peu	2	4.75 si valeur 7 manque 4 si valeur 7=1 à 6					
		moyennement	3	3.5 si valeur 7 manque 3 si valeur 7=1 à 6					
		beaucoup	4	2.25 si valeur 7 manque 2 si valeur 7=1 à 6					
<b>MH</b> (mental health) santé psychique	9 b-c-d-f-h	en permanence	1	1	6				
		très souvent	2	2	5				
		souvent	3	3	4				
		quelquefois	4	4	3	5	30	0	100
		rarement	5	5	2				
		jamais	6	6	1				
<b>RE</b> (role-emotional) limitations dues à l'état psychique	5 a-b-c	oui	1						
		non	2		3	6	0	100	
<b>SF</b> (social functioning) vie et relation avec les autres	6	pas du tout	1	5					
		un peu	2	4					
		moyennement	3	3					
		beaucoup	4	2					
		énormément	5	1					
	10	en permanence	1			2	10	0	100
		une bonne partie du temps	2						
		de temps en temps	3						
		rarement	4						
		jamais	5						

(Suite)						BP <sub>B</sub>	BM <sub>B</sub>	BP <sub>N</sub>	BM <sub>N</sub>
Dimensions	Items	Modalités	Codage	Recodage					
VT (vitality) vitalité	9 a-e-g-i	en permanence	1	1	6				
		très souvent	2	2	5				
		souvent	3	3	4				
		quelquefois	4	4	3	4	24	0	100
		rarement	5	5	2				
		jamais	6	6	1				
GH (general health) santé perçue	1	excellente	1	5					
		très bonne	2	4.4					
		bonne	3	3.4					
		médiocre	4	2					
		mauvaise	5	1					
	11 a-b-c-d	totalemt vraie	1	1	5	5	25	0	100
		plutôt vraie	2	2	4				
		je ne sais pas	3	3	3				
		plutôt fausse	4	4	2				
		totalemt fausse	5	5	1				
					a-c	b-d			

BP<sub>B</sub>, BM<sub>B</sub>, BP<sub>N</sub> et BM<sub>N</sub> signifient borne de pire qualité de vie du score brut, borne de meilleure qualité de vie du score brut, borne de pire qualité de vie du score normalisé et borne de meilleure qualité de vie du score normalisé.

Il existe une 9<sup>ème</sup> dimension qui correspond en fait à une seule question (n°2) : *évolution de la santé perçue* (Reported health transition).

**Le calcul du score normalisé (S<sub>N</sub>) se fait comme suit :**

⊕ **Calcul du score brut (SB) en tenant compte des données manquantes :**

SB = moyenne des items renseignés \* nombre total d'items

Rq : le score brut ne peut être calculé plus de la moitié des réponses est manquante

⊕ **Calcul du score normalisé (S<sub>N</sub>) de 0 à 100 :**

$$S_N = \left[ \frac{SB - BP_B}{BM_B - BP_B} * (BM_N - BP_N) \right] + BP_N$$

Les S<sub>N</sub> sont normalisés tels que 0 = pire QV et 100 = meilleure QV

***A. 8 : Programme SAS pour le calcul des scores du MOS SF-36***

```

/=====*/
/* NOM DU PROGRAMME : SF36.sas */
/* AUTEURS : Laurent Billot, Stéphanie Boini, Serge Briançon */
/* */
/* DATE DE CREATION : 2001 */
/* DERNIERE MODIFICATION : 01/03/05 */
/* */
/* DESCRIPTION : Calcul des scores des dimensions du MOS SF-36 : */
/* 9 Scores standardisés de 0 à 100. */
/* 2 Scores résumés calculés en fonction des normes américaines. */
/* Version originale : manuel de Ware. */
/* */
/* Sept paramètres peuvent être fournis, 2 sont obligatoires, 5 optionnels:*/
/* */
/*Paramètres obligatoires : */
/* lib : Bibliothèque contenant le fichier avec les 36 champs du MOS SF36 */
/* */
/* data : Nom du fichier avec les 36 champs du MOS SF36. */
/* */
/*Paramètres optionnels : */
/* */
/* out : Nom du fichier final après calcul des différents scores */
/* (par défaut c'est la table des données) */
/* */
/* V1= */
/* V36= */
/*Ces deux paramètres sont utilisés pour les situations où les variables */
/*n'ont pas les mêmes noms que ceux prévus : */
/* GH1 CH2 PF3a PF3b PF3c PF3d PF3e PF3f PF3g PF3h PF3i PF3j */
/* RP4a RP4b RP4c RP4d RE5a RE5b RE5c SF6 BP7 BP8 VT9a */
/* MH9b MH9c MH9d VT9e MH9f VT9g MH9h VT9i SF10 GH11a GH11b GH11c GH11d */
/*Il suffit de donner le nom de la première variable de votre fichier avec */
/*V1= et le nom de la dernière avec V36= */
/* */
/* IL FAUT IMPERATIVEMENT QUE LES VARIABLES SOIENT DANS LE FICHIER DE */
/* DEPART DANS L'ORDRE DES 36 QUESTIONS DU MOS SF36 */
/* */
/* Langue= */
/*Par défaut la valeur est 1 ; les labels français officiels des variables */
/*leur sont affectées. Langue =2 permet d'obtenir les labels anglais */
/* */
/* Garder= */
/*Par défaut la valeur est tout. Dans ce cas on garde dans le fichier les */
/*items et les scores */
/*Tout autre valeur donnée à 'garder=' conduit à ne garder que les scores */
/*et pas les items */
/*=====*/
/*
Exemples

%sf36(cqv,sf36) ;
la bibliothèque s'appelle cqv et le fichier sf36; les noms des variables sont
ceux prévus, les labels seront en français, on garde les items et les scores

%sf36(cqv,sf36,v1=sf01_pen,v36=sf11d_exc,langue=2,garder=score);
la bibliothèque s'appelle cqv et le fichier sf36; la première variable
s'appelle sf01_pen,
la dernière s'appelle sf11d_exc; les labels seront en anglais, on garde
seulement les scores

*/

```

```

%macro SF36(lib,data,out=&data,v1="",v36="",langue=1,garder=tout) ;

/* recodage des items */

data &lib..&out(drop=i pf_z--mraw);
set &lib..&data;

%if &v1 ne "" %then
%do;
array old(36) &v1.--&v36;
array new(36) GH1 CH2 PF3a PF3b PF3c PF3d PF3e PF3f PF3g PF3h PF3i PF3j
RP4a RP4b RP4c RP4d RE5a RE5b RE5c SF6 BP7 BP8 VT9a MH9b
MH9c MH9d VT9e MH9f VT9g MH9h VT9i SF10 GH11a GH11b GH11c
GH11d;

do i=1 to 36;
new(i)=old(i);
end;
%end;

array duz(4) SF6 GH11b GH11d CH2;
array dut(4) rSF6 rGH11b rGH11d rCH2;
do i=1 to 4;
dut(i)=6-duz(i);
end;

array zud(4) MH9d MH9h VT9a VT9e;
array tud(4) rMH9d rMH9h rVT9a rVT9e;
do i=1 to 4;
tud(i)=7-zud(i);
end;

if GH1=1 then rGH1=5;
if GH1=2 then rGH1=4.4;
if GH1=3 then rGH1=3.4;
if GH1=4 then rGH1=2;
if GH1=5 then rGH1=1;

if BP7=1 then rBP7=6;
if BP7=2 then rBP7=5.4;
if BP7=3 then rBP7=4.2;
if BP7=4 then rBP7=3.1;
if BP7=5 then rBP7=2.2;
if BP7=6 then rBP7=1;

if BP8=1 then if BP7=1 or BP7=. then rBP8=6;
else rBP8=5;

if BP8=2 then if BP7=. then rBP8=4.75;
else rBP8=4;

if BP8=3 then if BP7=. then rBP8=3.5;
else rBP8=3;

if BP8=4 then if BP7=. then rBP8=2.25;
else rBP8=2;

if BP8=5 then rBP8=1;

```

```

/*macro permettant le calcul des scores du SF 36 */
%MACRO calcscor(score,items,nbitems,abp,abm);
  IF (nmiss(of &items) le (&nbitems/2))
    THEN &score=(mean(of &items)*&nbitems-&abp)/(&abm-&abp)*100;
  Else &score=.;
%MEND;

/* calculs des scores de SF 36 */

%calcscor(PF,PF3a--PF3j,10,10,30);

%calcscor(RP,RP4a--RP4d,4,4,8);

%calcscor(BP,rBP7 rBP8,2,2,12);

%calcscor(MH,MH9b MH9c MH9f rMH9d rMH9h,5,5,30);

%calcscor(RE,RE5a--RE5c,3,3,6);

%calcscor(SF,rSF6 SF10,2,2,10);

%calcscor(VT,rVT9a rVT9e VT9g VT9i,4,4,24);

%calcscor(GH,rGH1 GH11a GH11c rGH11b rGH11d,5,5,25);

%calcscor(CH,rCH2,1,1,5);

/* SCORES RESUMES */

PF_Z=(PF-84.52404)/22.89490;
RP_Z=(RP-81.19907)/33.79729;
BP_Z=(BP-75.49196)/23.55879;
GH_Z=(GH-72.21316)/20.16964;
VT_Z=(VT-61.05453)/20.86942;
SF_Z=(SF-83.59753)/22.37642;
RE_Z=(RE-81.29467)/33.02717;
MH_Z=(MH-74.84212)/18.01189;

praw=(pf_z*.42402) + (rp_z*.35119) + (bp_z*.31754) + (sf_z*-.00753)
      + (mh_z*-.22069) + (re_z*-.19206) + (vt_z*.02877) + (gh_z*.24954);

mraw=(pf_z*-.22999) + (rp_z*-.12329) + (bp_z*-.09731) + (sf_z*.26876)
      + (mh_z*.48581) + (re_z*.43407) + (vt_z*.23534) + (gh_z*-.01571);

PCS=(praw*10) + 50;
MCS=(mraw*10) + 50;

```

```

/*      ATTRIBUTION DES LABELS      */

%if &langue=1 %then
%do;
  Label pf = 'Fonctionnement physique'
        rp = 'Limitations dues à l''état physique'
        bp = 'Douleur'
        mh = 'Santé mentale'
        re = 'Limitations dues à l''état émotionnel'
        sf = 'Fonctionnement social'
        vt = 'Vitalité'
        gh = 'Santé générale'
        ch = 'Evolution de la santé perçue'
        PCS= 'Score résumé physique'
        MCS= 'Score résumé mental';
%end;

%if &langue=2 %then
%do;
  Label pf = 'Physical Functioning'
        rp = 'Role-physical'
        bp = 'Bodily pain'
        mh = 'Mental Health'
        re = 'Role-emotional'
        sf = 'Social Functioning'
        vt = 'Vitality'
        gh = 'General Health'
        ch = 'Reported Health Transition'
        PCS= 'Standardized physical component'
        MCS= 'Standardized mental component';
%end;
run;

/*      SUPPRESSION DES VARIABLES INTERMEDIAIRES ET/OU DES ITEMS      */

drop i rGH1 rHT2 rSF6 rBP7 rBP8 rMH9d rMH9h rVT9a rVT9e rGH11b rGH11d PF_Z
      RP_Z BP_Z GH_Z VT_Z SF_Z RE_Z MH_Z praw mraw;

%if &garder ne tout and &v1="" %then
%do;
  data &lib..&out;
  set &lib..&out;
  drop GH1 CH2 PF3a PF3b PF3c PF3d PF3e PF3f PF3g PF3h PF3i PF3j
        RP4a RP4b RP4c RP4d RE5a RE5b RE5c SF6 BP7 BP8 VT9a
        MH9b MH9c MH9d VT9e MH9f VT9g MH9h VT9i SF10 GH11a GH11b GH11c GH11d;
  run;
%end;

%if &garder ne tout and &v1 ne "" %then
%do;
  data &lib..&out;
  set &lib..&out;
  drop &v1.--&v36;
  run;
%end;
%mend SF36 ;

```

***A. 9 : Le questionnaire de santé GHQ-12***

**Récemment et en particulier ces dernières semaines** (Entourez la réponse qui vous convient le mieux parmi les 4 proposées)

**1. Avez-vous été capable de vous concentrer sur tout ce que vous faites?**

- 1 mieux que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins bien que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

**2. Avez-vous manqué de sommeil à cause de vos soucis?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**3. Vous êtes vous senti(e) capable de prendre des décisions?**

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins bien que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

**4. Vous êtes vous senti(e) constamment tendu ou « stressé »?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**5. Avez-vous eu le sentiment de jouer un rôle utile dans la vie?**

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins utile que d'habitude
- 4 beaucoup moins utile que d'habitude

**6. Avez-vous eu le sentiment que vous ne pourriez pas surmonter vos difficultés?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**7. Avez-vous été capable d'apprécier vos activités quotidiennes normales?**

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 un peu moins que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

**8. Avez-vous été capable de faire face à vos problèmes?**

- 1 mieux que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 un peu moins que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

**9. Avez-vous été malheureux(se) et déprimé(e)?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**10. Avez-vous perdu confiance en vous-même?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**11. Vous êtes-vous considéré(e) comme quelqu'un qui ne valait rien?**

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

**12. Vous êtes-vous senti(e) raisonnablement heureux(se), tout bien considéré?**

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 un peu moins que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

***A. 10 : Construction du score du GHQ-12 et programme SAS  
correspondant***

Items	Modalités	Codage	Recodage	BP <sub>B</sub>	BM <sub>B</sub>	BP <sub>N</sub>	BM <sub>N</sub>
1-8	Mieux que d'habitude	1	aucun	48	12	0	100
	Comme d'habitude	2					
	Moins bien que d'habitude	3					
	Beaucoup moins que d'habitude	4					
2-4-6-9-10-11	Pas du tout	1					
	Pas plus que d'habitude	2					
	Un peu plus que d'habitude	3					
	Beaucoup plus que d'habitude	4					
3-5-7-12	Plus que d'habitude	1					
	Comme d'habitude	2					
	Moins bien que d'habitude	3					
	Beaucoup moins que d'habitude	4					

BP<sub>B</sub>, BM<sub>B</sub>, BP<sub>N</sub> et BM<sub>N</sub> signifient borne de pire qualité de vie du score brut, borne de meilleure qualité de vie du score brut, borne de pire qualité de vie du score normalisé et borne de meilleure qualité de vie du score normalisé.

## Programme SAS pour le calcul du score du GHQ-12

```

%MACRO GHQ12 (lib,data);

  /*****
  /* macro pour le calcul des scores du ghq12*/
  *****/

%MACRO calcscor(score,items,nbitems,abp,abm);

  IF (nmiss(of &items) le (&nbitems/2))
  THEN &score=(mean(of &items)*&nbitems-&abp)/(&abm-&abp)*100;
  ELSE &score=.;

%MEND;

  /*****
  /*calcul du score du ghq12*/
  *****/

data &lib..&data;
set &lib..&data;

  %calcscor (scornorm,concentr sommeil decision stresse utile difficul
             activite probleme malheur confianc rien heureux,12,48,12);

run;

%MEND GHQ12;

```

***A. 11 : Le questionnaire Duke Health Profile***

# PROFIL DE SANTE DE DUKE

Copyright 1989 by the Department of Community and Family Medicine  
Duke University Medical Center, Durham, N.C., U.S.A.

N° : / / /

## Instructions

Voici une série de questions sur votre santé telle que vous la ressentez.  
Veuillez lire attentivement chacune de ces questions. Cochez la réponse qui vous convient le mieux. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

	Oui, c'est tout à fait mon cas	C'est à peu près mon cas	Non, ce n'est pas mon cas
1. Je me trouve bien comme je suis .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Au fond, je suis bien portant .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je me décourage trop facilement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai du mal à me concentrer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je suis content de ma vie de famille .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Je suis à l'aise avec les autres .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUJOURD'HUI	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
8. Vous auriez du mal à monter un étage .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vous auriez du mal à courir une centaine de mètres .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS :	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
10. Vous avez eu des problèmes de sommeil .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vous avez eu des douleurs quelque part.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Vous avez eu l'impression d'être vite fatigué(e) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vous avez été triste ou déprimé(e) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Vous avez été tendu(e) ou nerveux(se).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS :	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
15. Vous avez rencontré des parents ou des amis (conversation, visite) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vous avez eu des activités de groupes (réunion, activités religieuses, association...) ou de loisirs (cinéma, sport, soirées...) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS :	Pas du tout	1-4 jours	5-7 jours
17. Vous avez dû rester chez vous ou faire un séjour en clinique ou à l'hôpital pour raison de santé (maladie ou accident).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

***A. 12 : Composition des dimensions et codage des items  
du Duke Health Profile***

Dimensions	Items	Modalités	Codage	Recodage	BP <sub>B</sub>	BM <sub>B</sub>	BP <sub>N</sub>	BM <sub>N</sub>	
Physique	8-9-10-11-12	pas du tout	2						
		un peu	1		0	10	0	100	
		beaucoup	0						
Mentale	1-4-5	oui	2	0					
		à peu près	1	1					
		non	0	2	0	10	0	100	
	13-14		q. 1	q. 4-5					
		pas du tout	2						
		un peu	1						
Sociale	2-6-7	pas du tout	0						
		un peu	1						
		beaucoup	2						
	15-16	oui	2	0					
		à peu près	1	1					
		non	0	2	0	10	0	100	
		q. 6-7	q. 2						
Santé perçue	3	pas du tout	0						
		un peu	1						
		beaucoup	2						
Incapacité	17	oui	2		0				
		à peu près	1		1	2	0	0	100
		non	0		2				
Anxiété	2-5-7	pas du tout	0						
		un peu	1						
		beaucoup	0						
	10-12-14	oui	2	0	2				
		à peu près	1	1	1	12	0	0	100
		non	0	2	0				
		q. 7	q. 2-5	q. 2-5					
Estime de soi	1-2-4-6-7	pas du tout	2						
		un peu	1						
		beaucoup	0						
Dépression	4-5	oui	2	0					
		à peu près	1	1					
		non	0	2					
	10-12-13	pas du tout	2			10	0	0	100
		un peu	1						
		beaucoup	0						
Douleur	11	pas du tout	2	0					
		un peu	1	1					
		beaucoup	0	2	2	0	0	100	

BP<sub>B</sub>, BM<sub>B</sub>, BP<sub>N</sub> et BM<sub>N</sub> signifient borne de pire qualité de vie du score brut, borne de meilleure qualité de vie du score brut, borne de pire qualité de vie du score normalisé et borne de meilleure qualité de vie du score normalisé.

Il existe un score de santé générale qui est la somme des dimensions physique, mentale et sociales.

***A. 13 : Programme SAS pour le calcul des scores du Duke  
Health Profile***

```

/*=====*/
/* NOM DU PROGRAMME : duke.sas */
/* AUTEURS : Laurent Billot, Stéphanie Boini, Etienne Le Bihan */
/* */
/* DATE DE CREATION : 20/11/2001 */
/* DERNIERE MODIFICATION : 09/07/2004 */
/* */
/* DESCRIPTION : Calcul des scores des 11 dimensions du DUKE Health */
/* Profile : */
/* Scores standardisés de 0 à 100. */
/* Version originale : manuel de Parkerson 2002. */
/* */
/* ARGUMENTS : */
/* Obligatoires : */
/* lib : bibliothèque contenant le fichier avec les 17 champs du DUKE. */
/* */
/* data : nom de la table contenant les 17 champs du Duke. */
/* */
/* Facultatifs : */
/* out = nom du fichier final après calcul des différents scores. */
/* par défaut=table des données. */
/* */
/* listevar= liste des variables du Duke dans l'ordre du questionnaire */
/* Si les variables sont déjà dans l'ordre, il est possible d'utiliser */
/* la syntaxe "première variable--dernière variable". */
/* par défaut=MENT1 SOC2 PERC3 MENT4 MENT5 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10 */
/* PHYS11 PHYS12 MENT13 MENT14 SOC15 SOC16 INCA17 */
/* */
/* recod = indique la façon dont sont codés les items dans la table de */
/* données */
/* 3 valeurs possibles : */
/* 123 : les items sont saisis en 1 2 3 (de gauche à droite), */
/* 012 : les items sont saisis en 0 1 2 (de gauche à droite), */
/* 0 : les items sont saisis comme indiqué dans le manuel du DUKE. */
/* par défaut= 123 */
/* */
/* miss = binaire (0/1), indique comment les données manquantes sont */
/* prises en compte : */
/* 0 : pas de calcul du score si un item est manquant, */
/* 1 : on calcule le score si au moins la moitié des items */
/* sont présents. */
/* par défaut=1. */
/* */
/* inv = binaire (0/1), si inv=1 les échelles "négatives" varient de 0 */
/* (meilleure QV) à 100 (pire QV) comme recommandé dans le manuel. */
/* Sinon, toutes les dimensions vont dans le même sens : 0=pire QV et */
/* 100=meilleure QV. */
/* par défaut=0. */
/* */
/* langue = indique la langue des labels. 1 = français, 2 = anglais. */
/* par défaut=1. */
/* */
/* garder = binaire (0/1), indique si on souhaite garder les items */
/* dans le fichier final (1) ou non (0). */
/* Attention : si la table de sortie est la même que celle */
/* d'entrée et que garder=0, les items sont supprimés. */
/* par défaut=1. */
/* */
/*=====*/

```

```

%macro
duke(lib,data,out=&data,listavar=,recod=123,miss=1,inv=0,langue=1,garder=1)
;

data &lib..&out;
set &lib..&data;

*   codage des items   ;

*attribution d un nouveau nom aux variables codant les items du DUKE;
%if (%length(&listavar)>0) %then
%do;
array old(17) &listavar;
array new(17) MENT1 SOC2 PERC3 MENT4 MENT5 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10
              PHYS11 PHYS12 MENT13 MENT14 SOC15 SOC16 INCA17;
do i=1 to 17;
  new(i)=old(i);
end;
%end;

*si codage à la saisie en 0 1 2 ou 2 1 0 selon les items ;
*comme indiqué dans le manuel de Parkerson ;
%if &recod=0 %then
%do;
array duz(17) MENT1 SOC2 PERC3 MENT4 MENT5 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10
              PHYS11 PHYS12 MENT13 MENT14 SOC15 SOC16 INCA17;
array dut(17) rMENT1 rSOC2 rPERC3 rMENT4 rMENT5 rSOC6 rSOC7 rPHYS8 rPHYS9
              rPHYS10 rPHYS11 rPHYS12 rMENT13 rMENT14 rSOC15 rSOC16
rINCA17;
do i=1 to 17;
  dut(i)=duz(i);
end;
%end;

*si codage à la saisie en 1 2 3 ;
%if &recod=123 %then
%do;
* recodage des items du duke (1 2 3 devient 2 1 0) ;
array duz(12) MENT1 PERC3 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10 PHYS11 PHYS12
              MENT13 MENT14 INCA17;
array dut(12) rMENT1 rPERC3 rSOC6 rSOC7 rPHYS8 rPHYS9 rPHYS10 rPHYS11
rPHYS12
              rMENT13 rMENT14 rINCA17;
do i=1 to 12;
  dut(i)=3-duz(i);
end;

*recodage des items du duke (1 2 3 devient 0 1 2) ;
array zud(5) SOC2 MENT4 MENT5 SOC15 SOC16;
array tud(5) rSOC2 rMENT4 rMENT5 rSOC15 rSOC16;
do i=1 to 5;
  tud(i)=zud(i)-1;
end;
%end;

```

```

*si codage à la saisie en 0 1 2 ;
%if &recod=012 %then
%do;
* recodage des items du duke (0 1 2 devient 2 1 0) ;
array duz(12) MENT1 PERC3 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10 PHYS11 PHYS12
             MENT13 MENT14 INCA17;
array dut(12) rMENT1 rPERC3 rSOC6 rSOC7 rPHYS8 rPHYS9 rPHYS10 rPHYS11
rPHYS12
             rMENT13 rMENT14 rINCA17;
do i=1 to 12;
  dut(i)=2-duz(i);
end;

*recodage des items du duke (0 1 2 reste 0 1 2) ;
array zud(5) SOC2 MENT4 MENT5 SOC15 SOC16;
array tud(5) rSOC2 rMENT4 rMENT5 rSOC15 rSOC16;
do i=1 to 5;
  tud(i)=zud(i);
end;
%end;

*inversion des items tq 0 = meilleure QV et 2 = pire QV ;
array rold(10) rSOC2 rMENT4 rMENT5 rSOC7 rPHYS10 rPHYS11 rPHYS12
              rMENT13 rMENT14 rINCA17;
array rnew(10) rrSOC2 rrMENT4 rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS11 rrPHYS12
              rrMENT13 rrMENT14 rrINCA17;
do i=1 to 10;
  rnew(i)=2-rold(i);
end;

*   Calcul des 11 scores   ;

*calcul du score si au moins la moitié des items est présente ;
%macro calcscor(score,items,nbitems,abp,abm,nbp,nbm);
if (nmiss(of &items) le (&nbitems/2)) then
  &score=((mean(of &items)*&nbitems-&abp)/(&abm-&abp)*(&nbm-&nbp))+&nbp;
else
  &score=.;
%mend;

*calcul du score si tous les items sont présents ;
%macro calcscor2(score,items,nbitems,abp,abm,nbp,nbm);
if (nmiss(of &items) eq 0) then
  &score=((mean(of &items)*&nbitems-&abp)/(&abm-&abp)*(&nbm-&nbp))+&nbp;
else
  &score=.;
%mend;

*calcul des scores AVEC données manquantes;
%if &miss=1 %then
%do;
%calcscor(phys,rPHYS8 rPHYS9 rPHYS10 rPHYS11 rPHYS12,5,0,10,0,100);
%calcscor(ment,rMENT1 rMENT4 rMENT5 rMENT13 rMENT14,5,0,10,0,100);
%calcscor(soc,rSOC2 rSOC6 rSOC7 rSOC15 rSOC16,5,0,10,0,100);
*on n autorise pas de données manquantes pour score gene;
%calcscor2(gene,phys ment soc,3,0,300,0,100);
%calcscor(perc,rPERC3,1,0,2,0,100);
%calcscor(esti,rMENT1 rSOC2 rMENT4 rSOC6 rSOC7,5,0,10,0,100);

```

```

%calcscor(anx,rrSOC2 rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS12
rrMENT14,6,12,0,0,100);
%calcscor(depr,rrMENT4 rrMENT5 rrPHYS10 rrPHYS12 rrMENT13,5,10,0,0,100);
%calcscor(anxdepr,rrMENT4 rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS12 rrMENT13
rrMENT14,7,14,0,0,100);
%calcscor(doul,rrPHYS11,1,2,0,0,100);
%calcscor(inca,rrINCA17,1,2,0,0,100);
%end;

*calcul des scores SANS données manquantes;
%if &miss=0 %then
%do;
%calcscor2(phys,rPHYS8 rPHYS9 rPHYS10 rPHYS11 rPHYS12,5,0,10,0,100);
%calcscor2(ment,rMENT1 rMENT4 rMENT5 rMENT13 rMENT14,5,0,10,0,100);
%calcscor2(soc,rSOC2 rSOC6 rSOC7 rSOC15 rSOC16,5,0,10,0,100);
/*on n autorise pas de données manquantes pour score gene ;
%calcscor2(gene,phys ment soc,3,0,300,0,100);
%calcscor2(perc,rPERC3,1,0,2,0,100);
%calcscor2(esti,rMENT1 rSOC2 rMENT4 rSOC6 rSOC7,5,0,10,0,100);
%calcscor2(anx,rrSOC2 rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS12
rrMENT14,6,12,0,0,100);
%calcscor2(depr,rrMENT4 rrMENT5 rrPHYS10 rrPHYS12 rrMENT13,5,10,0,0,100);
%calcscor2(anxdepr,rrMENT4 rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS12 rrMENT13
rrMENT14,7,14,0,0,100);
%calcscor2(doul,rrPHYS11,1,2,0,0,100);
%calcscor2(inca,rrINCA17,1,2,0,0,100);
%end;

*inversion des échelles "négatives" ;
%if &inv=1 %then
%do;
anx=100-anx;
depr=100-depr;
anxdepr=100-anxdepr;
doul=100-doul;
inca=100-inca;
%end;

* attribution des labels ;
%if &langue=1 %then
%do;
Label phys="Score de santé physique"
ment="Score de santé mentale"
soc="Score de santé sociale"
gene="Score de santé générale"
perc="Score de santé perçue"
esti="Score d'estime de soi"
anx="Score d'anxiété"
depr="Score de dépression"
anxdepr="Score d'anxiété-dépression (DUKE-AD)"
doul="Score de douleur"
inca="Score d'incapacité";
%end;

```

```

%if &langue=2 %then
%do;
  Label phys="Physical health score"
        ment="Mental health score"
        soc="Social health score"
        gene="General health score"
        perc="Perceived health score"
        esti="Self-esteem score"
        anx="Anxiety score"
        depr="Depression score"
        anxdepr="Anxiety-depression score (DUKE-AD)"
        doul="Pain score"
        inca="Disability score";
%end;

*on efface toutes les variables créées dans ce programme ;
drop i rMENT1 rSOC2 rPERC3 rMENT4 rMENT5 rSOC6 rSOC7 rPHYS8 rPHYS9 rPHYS10
rPHYS11 rPHYS12 rMENT13 rMENT14 rSOC15 rSOC16 rINCA17 rrSOC2 rrMENT4
rrMENT5 rrSOC7 rrPHYS10 rrPHYS11 rrPHYS12 rrMENT13 rrMENT14 rrINCA17;

%if (&garder=0) %then
%do;
  drop MENT1 SOC2 PERC3 MENT4 MENT5 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10 PHYS11
        PHYS12 MENT13 MENT14 SOC15 SOC16 INCA17 &listevar;
%end;
%else %if (%length(&listevar)>0) %then
  %do;
  drop MENT1 SOC2 PERC3 MENT4 MENT5 SOC6 SOC7 PHYS8 PHYS9 PHYS10 PHYS11
        PHYS12 MENT13 MENT14 SOC15 SOC16 INCA17;
  %end;
run;

%mend duke;

```



Nom : Mademoiselle BOINI  
Prénom : Stéphanie

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
en BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT  
Spécialité : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER N°1065

Nancy, le 25 juillet 2005

Le Président de l'Université

  
Jean-Pierre FINANCE

