



HAL
open science

Qualité de l'information écrite aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale en France. Etudes QuIPs

Adeline Kerlan-Paris

► To cite this version:

Adeline Kerlan-Paris. Qualité de l'information écrite aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale en France. Etudes QuIPs. Autre [q-bio.OT]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT: . tel-00333771

HAL Id: tel-00333771

<https://theses.hal.science/tel-00333771>

Submitted on 24 Oct 2008

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

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

UNIVERSITE GRENOBLE 1 – JOSEPH FOURIER

**ECOLE DOCTORALE INGENIEURIE POUR LA SANTE, LA COGNITION ET
L'ENVIRONNEMENT**

Doctorat Méthodes, Modèles et Algorithmes en Biologie, Santé et Environnement

Adeline KERLAN-PARIS

**QUALITE DE L'INFORMATION ECRITE AUX PERSONNES SE PRETANT A UNE
RECHERCHE BIOMEDICALE EN FRANCE**

ETUDES QUIPS

Thèse dirigée par le Dr Jean-Luc CRACOWSKI

Soutenue le 14 octobre 2008

Jury :

Pr Pascal AUQUIER, AP-HM, Université de la Méditerranée ; rapporteur

Pr Jean-Luc BOSSON, Université Joseph Fourier, Grenoble

Dr Jean-Luc CRACOWSKI, Université Joseph Fourier, Grenoble ; directeur de thèse

Pr Gilles GUY, Université d'Angers

Dr Patrick MAISON, Faculté de médecine Paris-XII ; rapporteur

Pr Christophe RIBUOT, Université Joseph Fourier, Grenoble ; président

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Christophe Ribuot, pour avoir accepté la présidence de ce jury.

A Mr le Professeur Pascal Auquier et à Mr le Docteur Patrick Maison, pour avoir accepté de juger ce travail.

A Mr le Professeur Gilles Guy, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour sa présence dans ce jury.

A Mr le Professeur Jean-Luc Bosson, pour ses précieux conseils dans l'avancée de ce travail et sa présence dans ce jury.

A Mr le Docteur Jean-Luc Cracowski, pour m'avoir proposé ce travail, pour son enthousiasme et sa bonne humeur, et pour toute l'aide et le soutien qu'il m'a apportés au cours de ces quatre années.

A mes parents pour m'avoir toujours soutenue, et pour les moments d'aide et de discussion que nous avons eu ensemble sur le sujet.

A Anne, ma sœur Anne

A Manette, ma grand-mère

A Etienne, pour son soutien pendant ces quatre années et son amour

A ma petite Margaux, pour les moments de bonheur passés avec elle qui m'ont permis de me changer les idées

A Sophie, qui m'avait suggéré il y a quelques années d'aller au CIC. Tu avais été de bon conseil puisque j'y suis encore...

A tous mes amis qui m'ont soutenue et écoutée, parfois supportée au quotidien.

A toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique de Grenoble, pour leur bonne humeur, leur humour et leur soutien

Aux équipes des CIC de Lyon, Strasbourg, Nancy, Toulouse et Saint-Etienne et à l'équipe de l'URC de Créteil qui ont participé largement à la réalisation des QuIPs.

A Pierre-Yves Benhamou, Olivier Detante et Wilfried Vadot pour m'avoir permis de réaliser QuIP-4 dans leurs services.

SOMMAIRE

Remerciements	2
Liste des abréviations et Acronymes.....	7
I. Introduction.....	9
1. L'information et le consentement	9
2. L'intelligibilité d'un texte	14
3. Les tests de lisibilité	17
a) L'indice de lisibilité de Flesch.....	17
b) Le coefficient de lisibilité de Cordial®	18
c) L'index SMOG (Simplified Measure of Gobble-dygook)	19
d) Formule de Gunning.....	21
4. Les méthodes d'amélioration des documents d'information et de consentement.....	22
II. Les études QuIPs.....	31
1. Schéma organisationnel des études	31
2. QuIP-1	32
3. QuIP-3	39

4. QuIP-5	45
5. QuIP-2	51
6. QuIP-4	68
III. Discussion	74
IV. Conclusion	83
V. Bibliographie.....	85
VI. Annexe 1 : QCFic	94
VII. Annexe 2 : QECIEM.....	99
VIII. Annexe 3 : Graphiques QuIP-1	103
IX. Annexe 4 : Tableaux QuIP-4	104

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

CCPPRB: Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CNCP: Commission Nationale des Comités de Protection

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP: Code de la Santé Publique

DGS: Direction Générale de la Santé

DICE : Document d'information et de consentement éclairé

GR56: Guide de recommandations

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRB : Institutional Review Board

LISYCOM: Lisibilité lexicoSYntaxique sur la COMpréhension

MC: Nombre de mots complexes

MMP: Moyenne de mots par phrase

MSM: moyenne de syllabes par mot

QCFic: Questionnaire de Compréhension des Formulaires d'information et de consentement

QECIEM: Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des
Malades

QuIC: Quality of Informed Consent

QuIP: Qualité de 'Information aux Personnes

REALM: Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine

SMOG: Simplified Measure of Gobble-dygoon

SOL: Second Order Logic

UEI: Unité Elémentaire d'Information

I. Introduction

La notion d'information et de consentement éclairé en recherche biomédicale est une notion très importante si l'on veut que les volontaires soient des partenaires de la recherche clinique, et non pas seulement de simples sujets dont on exploitera les données. Cependant, la revue bibliographique et l'expérience des investigateurs évoquent une qualité insuffisante de l'information et amène à se poser la question de la réalité d'un consentement « éclairé ». L'objectif de notre travail a donc été dans un premier temps de faire un état des lieux en France et donc en français, puis de proposer des outils d'amélioration.

Après avoir évoqué l'historique du consentement, nous présenterons la notion d'intelligibilité, les moyens d'évaluer la lisibilité lexicosyntaxique, ainsi que les méthodes utilisées pour améliorer l'information. Nous exposerons ensuite les études que nous avons réalisées en France, puis nous discuterons et conclurons sur le sujet.

1. L'information et le consentement

La signature du consentement est une étape préalable à l'entrée d'un sujet dans une recherche biomédicale. Une recherche biomédicale est définie de la manière suivante : recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Pendant longtemps, aucun texte réglementaire ne s'appliquait à ce type de recherche, mais devant les dérives du passé, la réglementation en matière de recherche clinique est maintenant très bien définie. Tout protocole doit satisfaire à des exigences précises et suit un

circuit codifié. En effet, pendant la seconde guerre mondiale, des expérimentations avaient été réalisées sur les prisonniers des camps de concentration avec la complicité de certains médecins : des tentatives d'injection de plasma animal, la transmission du parasite responsable de la maladie du sommeil, de la dengue, de la malaria ou encore de la gangrène gazeuse avaient été effectuées. Ainsi, lors du procès de Nuremberg (1946), les Américains ont entrepris un jugement par profession, incluant les médecins. Il en est ressorti le Code de Nuremberg ¹ (1947) qui prévoit, pour toute recherche clinique, le consentement volontaire de la personne, l'existence d'un bénéfice potentiel important pour la société, la nécessité d'expérimentations préalables sur l'animal et la liberté de se retirer à tout moment de l'essai. Ce texte a donné lieu en 1964 à la déclaration d'Helsinki ². En France, deux périodes caractérisent la recherche clinique : la « semi-clandestinité » et la légalité³. Pendant la période de « semi-clandestinité », appelée ainsi car aucun texte réglementaire obligatoire n'était applicable, la recherche a avancé très lentement. Bien évidemment, le Code de Nuremberg ¹ et la déclaration d'Helsinki ² lui donnaient une ligne directrice. En 1975 apparaît la notion de « consentement éclairé ». La loi 88-1138 du 20 décembre 1988⁴, encore appelée loi Huriet-Sérusclat du nom de ses auteurs, est la première loi qui donne un cadre légal à l'expérimentation humaine, instaurant la possibilité de procéder à des recherches sur des volontaires sains. Elle est maintenant modifiée et remplacée par la loi 2004-806 du Code de la Santé Publique ⁵, suite à la traduction en droit français de la directive européenne 2004-20/EC⁶.

Sophie Botros ouvre l'article que le *Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale* ⁷ consacre au consentement en des termes qui nous éclairent : « le consentement informé », écrit-elle « est une notion qui conduit à analyser le rôle des droits et à étudier des questions fondamentales liées à la philosophie de la liberté négative et positive : Elle permet ainsi de s'intéresser aux complexités de la loi. Ces problèmes peuvent être examinés dans le contexte

de la pratique médicale, où la complexité de leurs relations réciproques se présente avec acuité ». Cela souligne bien comment la notion de « consentement éclairé » touche à des notions et des enjeux fondamentaux sur les plans éthique et philosophique. En effet, l'exigence morale inhérente à l'idée de consentement renvoie au droit plus général qu'a tout patient, en tant que *personne*, à la protection contre l'ingérence, ou bien, comme le précise Sophie Botros, à l'autodétermination. La notion de *personne* est ici essentielle. Elle marque la frontière de l'exigence éthique ou morale, qui sépare le monde des personnes de celui des *choses* et des *objets*. Elle fonde la distinction capitale entre les *moyens* et les *fins*. La célèbre maxime d'Emmanuel Kant est au cœur de la problématique du consentement : « *Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen* »⁸. L'impératif de ne jamais considérer le patient comme un moyen, mais toujours comme une fin guide ou devrait guider la philosophie du consentement. Cependant, l'histoire nous a montré que cette distinction des moyens et des fins dans le champ de la recherche scientifique pouvait être franchie.... L'entrée de la recherche médicale et biologique dans l'âge expérimental, l'avènement de la médecine expérimentale avec Claude Bernard, et plus largement la domination de ce que les philosophes ont appelé la *rationalité instrumentale* – la réduction de l'usage de la raison à sa seule dimension d'instrument guidé par la recherche de l'efficacité – sont quelques-uns des aspects épistémologiques d'une problématique éthique et politique que la réflexion sur le consentement devrait prendre en compte. On doit cependant constater et regretter le peu de place qu'accorde la formation du pharmacien, du médecin, et plus largement la filière scientifique à ces questions et interrogations. Pour notre propre part, en tant que pharmacien, nous savons bien que notre culture dans ce domaine est très insuffisante, même si quelques conférences dans le cadre de l'école doctorale nous y ont sensibilisés. Cette rencontre du travail scientifique et de la réflexion philosophique est pourtant nécessaire.

La question de l'obtention du consentement par signature avait été posée en France dès 1983⁹. A cette époque, en effet, le recueil du consentement écrit n'était pas réglementaire, mais éthiquement recommandé². Les français n'étaient pas, disait-on, capables de se plier à cette formalité. Un essai simulé a donc été réalisé pour voir l'effet de la signature du document sur le consentement des sujets. Dans cette étude, l'accord oral du patient a été accompagné 29 fois sur 30 de la signature du consentement. Aujourd'hui, la signature du consentement est une étape incontournable et obligatoire depuis la loi de 1988. Ainsi qu'il est écrit dans le Code de la Santé Publique (CSP), le consentement doit être libre et éclairé. Il doit être recueilli après que le sujet ait été informé de manière claire et exhaustive⁵. Le contenu de l'information est lui aussi défini législativement (article L1122-1 du CSP). Doivent notamment être communiqués au volontaire :

- L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- Les éventuelles alternatives médicales ;
- Les modalités de prises en charge médicales prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;
- L'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'autorité compétente (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) et Direction Générale de la Santé (DGS, uniquement jusqu'au 30 juin 2008, l'AFSSaPS ayant repris les attributions de la DGS en matière de recherche biomédicale depuis cette date)) ;

- Le droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations sur sa santé, détenues par l'investigateur ;
- L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou la période d'exclusion, ainsi que son inscription dans le fichier national des volontaires en recherche biomédicale, si applicable.

L'ensemble de ces éléments sont consignés dans le document d'information. C'est l'unique document que le sujet conservera, pour une éventuelle consultation sur un point particulier de la recherche. Ce document doit être approuvé par le comité de protection des personnes (CPP) auquel le projet a été soumis. En effet, il est clairement indiqué dans le code de la santé publique ⁵ que le comité de protection des personnes doit donner son avis sur l'intelligibilité des documents d'information écrits (article L1123-7).

Après avoir été informé de manière suffisante, à la fois à l'aide du document d'information et par un complément de manière orale, le sujet doit être assuré d'un délai de réflexion si nécessaire (lui permettant par exemple de consulter ses proches, son médecin traitant) et de la possibilité de poser toutes les questions qu'il souhaite. Il doit savoir qu'il est totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche et, qu'à tout moment, il peut retirer son consentement sans aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Il ne s'agit en effet pas d'un contrat, mais d'un consentement qui est signé pour attester que le sujet a bien été informé de la recherche à laquelle il lui est proposé de participer.

2. L'intelligibilité d'un texte

Comme nous l'avons dit précédemment, le CPP doit étudier l'intelligibilité d'un texte. Le dictionnaire Robert de la langue française en donne la définition suivante : caractère de ce qui est intelligible. Cet adjectif a trois sens dont le dernier nous intéresse plus particulièrement : « qui peut être compris, aisé à comprendre ».

Selon Bertrand Labasse (1999), il existe plusieurs niveaux de perception d'un texte par le lecteur : ces difficultés d'intelligibilité sont au nombre de 4 définissant les processus de lecture de bas niveau ou Bottom-Up (B.U.) et ceux de haut niveau ou Top-Down(T.D.)^{10, 11}:

- l'intelligibilité perceptive ou lisibilité graphique correspond au niveau le plus bas : il s'agit de la lisibilité typographique incluant la taille du texte, le contraste entre texte et fond, la police des caractères... C'est le premier processus de la lecture. Il est simplement optique et correspond au décodage des caractères.

Exemples :

Est-ce lisible ?

EST-CE LISIBLE ?

Est-ce lisible ?

Est-ce lisible ?

Est-ce lisible ?

- L'intelligibilité acquisitive ou lisibilité lexico-syntaxique représente le second niveau de difficulté : il s'agit de la prise en compte de la longueur des mots et des phrases, principales variables reprises dans les formules de calcul d'indices de lisibilité. La lisibilité telle qu'elle est définie par « la propriété d'un texte d'être clair, déchiffrable, interprétable par le lecteur »¹² peut être appréciée à l'aide d'indices quantitatifs.

Exemple : « L'injection du produit de contraste iodé dans une veine de votre avant bras peut entraîner des réactions locales, de type hématome, veinite ou thrombose veineuse superficielle, et rarement générales, de type œdème de Quincke, urticaire géant, insuffisance rénale aiguë par tubulopathie. »

peut être simplifié par

« L'injection du produit de contraste iodé dans une veine de votre avant bras peut entraîner 2 types de réactions :

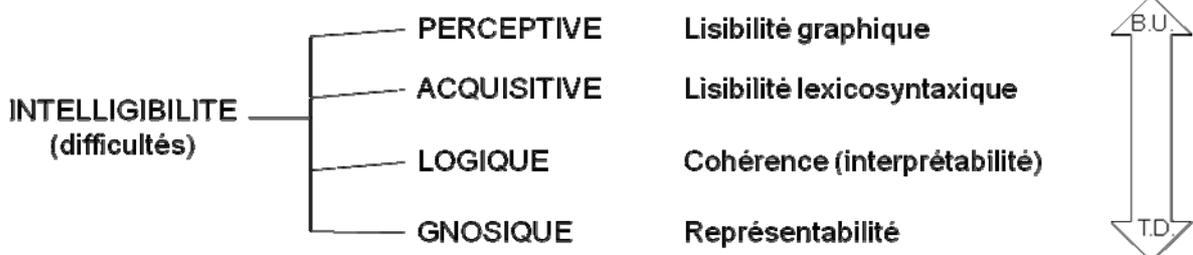
- locales : hématome, veinite, thrombose veineuse superficielle...
- générales : œdème de Quincke, urticaire géant, insuffisance rénale aiguë par tubulopathie... »

La verbalisation et l'emploi de la forme active peuvent améliorer également la lisibilité lexico-syntaxique d'un texte. Ainsi « le médecin a décidé de modifier votre traitement » sera préférable à « La modification de votre traitement a été décidée par le médecin ».

- L'intelligibilité logique, troisième niveau de difficulté, se caractérise par la cohérence d'un texte, son interprétabilité. Ici intervient l'importance des connecteurs (mais, ou, donc,...) et des anaphores (ce-dernier, celui-ci,...) entre les phrases. Si l'absence de connecteurs diminue la longueur des phrases, donc améliore l'indice de lisibilité lexicosyntaxique, il sera parfois plus difficile d'établir la cohérence du texte. Selon le connecteur ajouté, le sens est bien modifié comme on peut le voir dans l'exemple suivant : « le débit vasculaire va s'élever » « la température cutanée va être augmentée ». Selon que l'on place entre ces 2 propositions les connecteurs « donc » ou « car », les phrases obtenues n'ont pas du tout le même sens.

- Enfin, l'intelligibilité gnosique ou représentabilité, dernier niveau de difficulté de lecture d'un texte, se définit par la possibilité d'activer ou de construire des schémas mentaux.

Exemple : « Nous étudierons l'impact de ce complément nutritionnel sur votre équilibre glycémique évalué à l'aide de glycémies capillaires et de dosages d'hémoglobine glyquée. » Cette phrase intelligible pour un diabétique traité par insuline sera incompréhensible pour un volontaire sain. A ce propos, l'expression « je vois ce que vous voulez dire » est tout à fait adaptée.



D'après B.Labasse. *Communications et langages* (1999), n°121, pp. 86-103.
 B U : Bottom Up; T D : Top Down

Cette analyse de l'intelligibilité d'un texte montre donc que sa perception fait appel à des processus complémentaires. En effet, un texte simple peut être lu sans que rien n'ait été retenu car la cohérence et la représentabilité n'ont pas fonctionné. Nous touchons là à un domaine dont l'approfondissement dans nos travaux ultérieurs sera sans doute nécessaire.

3. Les tests de lisibilité

Comme indiqué précédemment, la lisibilité lexicosyntaxique est quantifiable par des indices. C'est même actuellement le seul niveau de difficulté d'intelligibilité quantifiable. C'est pourquoi nous nous sommes ici restreints à cette notion. En effet, nous souhaitons une approche très pratique du niveau de difficulté des textes, un moyen sur lequel il est aisé d'agir.

Voici la description des tests les plus courants.

a) L'indice de lisibilité de Flesch

Cet indice ¹³ évalue un texte selon un barème de 0 à 100. Le document est d'autant plus facile à lire que l'indice est élevé. Pour la plupart des documents ordinaires, une moyenne d'environ 60 à 70 est conseillée.

Cette méthode repose sur la formule suivante :

$$206,835 - (1,015 \times \text{MMP}) - (84,6 \times \text{MSM})$$

(avec MMP = moyenne de mots par phrase et MSM = moyenne de syllabes par mots)

Il existe aussi un "Niveau de qualité Flesch-Kincaid", qui évalue le document par rapport au niveau d'études. L'indice 8 signifie, par exemple, que le document peut être compris par un élève ayant le niveau Brevet des collèges en France. Pour la plupart des documents ordinaires, une moyenne d'environ 7 à 8 est conseillée.

La formule de calcul est la suivante :

$$(0,39 \times \text{MMP}) + (11,8 \times \text{MSM}) - 15,59$$

(avec MMP = moyenne de mots par phrase et MSM = moyenne de syllabes par mots)

N.B. : certaines versions du logiciel Microsoft Office Word® offrent la possibilité d'afficher l'indice de Flesch dans les options de l'outil de correction de grammaire et d'orthographe.

b) Le coefficient de lisibilité de Cordial®

Le logiciel Cordial9®¹⁴ (Synapse Développement®, France) possède une fonction permettant d'évaluer la lisibilité d'un texte à partir d'une formule non divulguée par les auteurs mais dont les composantes sont connues. Le coefficient de lisibilité de Cordial® est borné de 1 à 99, la valeur 1 correspondant à un texte totalement illisible. Le calcul est basé sur les variables suivantes : proportion des mots rares dans le texte (ce sont des mots, souvent techniques, qui ont une fréquence inférieure à 1 occurrence pour 20 millions), proportion des noms communs inconnus des dictionnaires dans le texte, longueur moyenne de phrase,

proportion de mots appartenant au « Dictionnaire fondamental » de G.Gougenheim (dictionnaire conçu en 1958 dont la version ici utilisée est celle de 1993, et qui liste les 3500 mots les plus courants de la langue française), proportion de conjonctions de coordination, proportion d'appositions, proportion de propositions participiales, complexité de la construction de la phrase (sujets inversés, proportion de subordonnées, verbes à la forme passive,...), proportion de noms abstraits (qui ne désignent pas une chose, un animal ou un être humain) par rapport aux noms concrets, et enfin, proportion de mots polysémiques par rapport aux mots monosémiques. A la suite de l'indice de lisibilité, il est également proposé une échelle indicative du niveau scolaire nécessaire pour aborder le document évalué.

c) L'index SMOG (Simplified Measure of Gobble-dygook)

Cette formule ¹⁵ permet de déterminer de manière très simple le niveau de lisibilité d'un texte. Le principe est le suivant : il faut sélectionner trois groupes de 10 phrases, l'un au début du texte, le second au milieu et le dernier à la fin. Il s'agit ensuite de compter le nombre de mots de trois syllabes ou plus dans chaque groupe de mots, même si le même mot revient plusieurs fois. A partir du nombre total de mots comptés, le niveau de lisibilité est donné grâce au tableau de correspondance ci-dessous :

Nombre de mots	Niveau de lisibilité	Nombre de mots	Niveau de lisibilité
0-2	4	73-90	12
3-6	5	91-110	13
7-12	6	111-132	14
13-20	7	133-156	15
21-30	8	157-182	16
31-42	9	183-210	17
43-56	10	211-240	18
57-72	11		

Si le texte comporte moins de 30 phrases, il existe une autre formule et un autre tableau de correspondance.

La formule de SMOG est assez souvent utilisée dans le domaine de l'éducation en santé. Elle a été mise au point pour la langue anglaise ; une formule dérivée, appelée SOL ¹⁶, a été élaborée (pour convertir les scores de lisibilité de SMOG entre français, anglais et espagnol). Dans ces trois langues, la formule de SMOG semble permettre d'évaluer la lisibilité, mais les scores varient d'une langue à l'autre. Il y a un biais systématique pour les textes en français et en espagnol ; les textes en anglais sont plus lisibles que les textes en français lesquels sont à leur tour plus lisibles que ceux en espagnol. La formule de SOL permet alors la conversion entre les langues, en tenant compte de ce biais.

d) Formule de Gunning

Formule développée en 1952⁷ par Robert Gunning, elle permet également d'évaluer la lisibilité d'un texte. Pour qu'un texte soit accessible à une population générale, il est conseillé d'avoir un indice inférieur ou égal à 12.

Le calcul est le suivant :

$$0,4 * ((MPP) + 100*(MC/M))$$

Avec MPP : Nombre moyen de mots par phrase

MC : Nombre de mots complexes (nombre de syllabes supérieur à 3)

M : nombre de mots

Parmi ces indices, nous avons nous-mêmes utilisés le test de Flesch et l'analyseur Cordial[®]. Les raisons de notre choix sont simples. Nous recherchons les moyens d'agir sur les textes de la manière la plus accessible, par un CPP par exemple. Le test de Flesch est disponible directement dans le logiciel de traitement de texte Microsoft Word[®]. De plus, il est adapté à la langue française. L'analyseur Cordial, lui, est un logiciel plus complexe, mais également spécifique et validé pour notre langue.

Les paramètres entrant dans les formules de lisibilité sont-ils pertinents ? Selon la théorie de la linguistique structurale, il est essentiel de pouvoir reconstituer la structure syntaxique d'une phrase pour la comprendre. Ainsi, plus elle sera longue, plus le lecteur éprouvera de difficultés. De même pour Miller¹⁷, une phrase trop longue ne peut être assimilée qu'en partie

si elle dépasse la capacité moyenne de rétention évaluée à 7 éléments (mots ou chiffres). Ainsi évaluer la longueur moyenne des phrases semble intéressant. En ce qui concerne la longueur des mots, plusieurs théories peuvent justifier son utilisation. L'œil humain déchiffre un mot par série d'une dizaine de caractères, permettant à l'individu d'activer une recherche de mots compatibles. Plus il y a de caractères, plus le nombre de fixation est important et donc le choix du mot demande des efforts. Enfin, il a été montré que les mots les plus employés étaient des mots courts (Formule de Zipf). Ils sont donc activés plus rapidement par le lecteur. Dans les formules de calcul de lisibilité, ce n'est pas le nombre de caractères d'un mot, mais son nombre de syllabes qui est pris en compte, d'où une facilité d'emploi : il est plus aisé de compter un nombre de syllabes qu'un nombre de caractères.

Cependant, la clarté d'un texte, comme nous l'avons vu précédemment, ne se limite pas à des formules de lisibilité. En effet, elles ne considèrent pas les liens entre les idées ou la connaissance du sujet abordé par le lecteur. A propos des formules de lisibilité, Bertrand Labasse note ¹⁰ qu'elles font l'objet de controverses, mais il nous explique toutefois qu'elles ne sont pas dénuées d'intérêt dans un certain cadre. Il conclut que ces indicateurs ont une véritable utilité malgré leurs défauts. Ils permettent néanmoins d'alerter et de s'interroger quant à l'adéquation entre texte et public concerné.

4. Les méthodes d'amélioration des documents d'information et de consentement

Le document écrit d'information a donc une très grande importance, c'est pourquoi sa qualité est primordiale. Les travaux qui suivent sont issus du constat de nombreux investigateurs ou personnes qui côtoient les volontaires en recherche biomédicale : certains de ces derniers signent régulièrement le consentement de participation sans donner l'impression

d'avoir réellement compris ce qui leur est proposé : parfois pour faire plaisir au médecin, parfois encore par crainte que leur prise en charge médicale ne soit plus assurée correctement s'ils refusent de participer à l'étude. Ils peuvent aussi signer parce qu'ils font confiance en leur médecin. Cela fait appel à la nature de la relation patient –médecin. Pendant longtemps, le modèle paternaliste a fait du médecin le gardien de l'intérêt du patient. Il décide pour le malade en appliquant le principe de bienfaisance, puisque c'est lui qui sait. Puis avec le procès de Nuremberg et l'apparition de notion de consentement, la plupart des pays occidentaux se sont orientés vers le modèle délibératif. Ce dernier instaure un dialogue essentiel entre le médecin et le patient. Cependant, le passage de la relation médecin-patient du modèle paternaliste au modèle délibératif semble encore incomplet.

Ainsi, pour étudier ce phénomène, autant la lisibilité que la compréhensibilité des documents d'information et de consentement font l'objet de publications. Nous avons entrepris une recherche bibliographique dans PubMed en utilisant comme mots clefs « Informed Consent », « Biomedical research », « Readability » and « Comprehension ».

Il a été montré à plusieurs reprises que la lisibilité des documents d'information était insuffisante ou que le niveau d'étude requis pour les lire était supérieur au niveau d'étude de la population concernée. Aux Etats-Unis, la lisibilité et la longueur de 107 documents d'information et de consentement d'études dans le domaine de la cancérologie ont été analysés¹⁸. Aucun document n'avait un indice de lisibilité inférieur au 8^o niveau de qualité de Flesch-Kincaid. Plus récemment, l'analyse de la lisibilité de 154 documents d'information et de consentement en recherche dans le domaine des maladies mentales a montré que 35% de la population potentiellement concernée par de telles études n'avaient pas le niveau scolaire requis pour les lire correctement¹⁹.

En ce qui concerne l'évaluation de la compréhension, c'est une question importante et récurrente.

Commençons par définir la compréhension. Dans le dictionnaire Petit Robert ¹², la seconde définition du terme « compréhension » est la « Possibilité d'être compris », synonyme de « clarté, compréhensibilité ». « Etre compris » signifie « dont le sens, les raisons, les idées sont saisies », toujours d'après le même dictionnaire. Cette notion rappelle les 4 niveaux d'intelligibilité précédemment décrits.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour étudier la compréhension d'un texte par des personnes, que l'on veuille évaluer la compréhension objective (ce que les sujets ont réellement compris) ou subjective (ce que les sujets ont l'impression d'avoir compris). Pour évaluer la compréhension objective, le sujet va devoir répondre à des questions précises du type : « quel est l'objectif de cette étude ? » ou « si vous signez le consentement, vous serez obligé de continuer l'étude jusqu'à la fin ; Oui :Non ? » Par contre, l'évaluation de la compréhension subjective fait appel à des questions du style « Avez-vous bien compris l'objectif de l'étude ? » « Savez-vous que faire en cas d'effets secondaires ? » sans vérifier que le sujet a réellement compris. Il peut répondre « Oui », ce qui donnera un bon score de compréhension, alors qu'en fait il n'a pas bien compris. Il existe différents outils pour mesurer la compréhension. Parmi eux, nous citerons ici par exemple le « Quality of Informed Consent » dont nous nous sommes inspirés, le « Deaconess Informed Consent Comprehension Test » ²⁰, l'« Informed Decision Making Checklist » ²¹, le « Post-decision questionnaire » ²², l'« Informed-consent questionnaire-4 » ²³ et le « Brief Informed Consent Evaluation Protocol » ²⁴. Devant cette diversité, il est difficile de comparer les différentes études utilisant l'un ou l'autre de ces outils.

En 1982, Riecken et al ont inclus 156 vétérans dans une étude ²⁵ visant à déterminer leur degré de compréhension du protocole auquel ils participaient (différents protocoles selon

les établissements et les patients). Moins de 10 semaines après la signature du consentement, ils ont été interrogés. Il s'avère que 28% d'entre eux ne savaient pas qu'ils participaient à une étude clinique, bien qu'ils aient signé le consentement. Les deux tiers ont bien compris l'aspect expérimental du traitement. Seulement 10% des patients pouvaient donner une description complète de l'objectif de l'étude.

Ce faible degré de compréhension a aussi été montré par Joffe et al. Après avoir élaboré et validé un questionnaire permettant d'évaluer la compréhension objective et subjective des sujets inclus dans des essais cliniques de cancérologie, le QuIC²⁶, les auteurs ont envoyé cet outil à 287 sujets²⁷. Le taux de réponse a été de 72%. Même si 90% des sujets se sont dits satisfaits du processus d'information, l'analyse des réponses a montré que 74% des patients n'étaient pas conscients que le traitement proposé n'était pas standard ou encore que seulement 29% d'entre eux avaient compris que le bénéfice pour eux était incertain.

Certains auteurs se sont aussi interrogés sur les facteurs pouvant influencer les capacités de compréhension. Tout le monde, indépendamment du niveau d'étude, de la profession ou de l'éducation, aimerait recevoir le maximum d'information possible²⁸. Les femmes sembleraient plus réceptrices de l'information, ainsi que les personnes les plus jeunes²⁹; il y aurait une corrélation entre niveau d'éducation plus élevé et meilleure compréhension déterminée par une meilleure mémoire, d'après une étude s'intéressant aux effets indésirables d'une chirurgie de la tête et du cou³⁰.

En raison de ces disparités, des faibles degrés de compréhension et de la qualité insuffisante des documents, il paraît primordial de proposer et d'évaluer des méthodes d'amélioration de leur intelligibilité.

Diverses méthodes ont été testées : amélioration de la lisibilité, utilisation de supports vidéographiques, entretiens oraux standardisés, augmentation du délai de réflexion (le sujet a ainsi plus de temps pour consulter le document d'information), ... Sur ce dernier point, il semblerait que plus le temps passe entre le moment de l'information et le questionnaire, moins les souvenirs sont bons³⁰. Elfant et son équipe montraient de leur côté qu'il n'y aurait pas de différence entre une information donnée quelques jours ou juste avant une coloscopie³¹.

Une équipe américaine a publié une étude visant à comparer la compréhension dans deux populations participant à des études cliniques en cancérologie³² : il s'agissait d'un essai clinique randomisé conduit dans 44 institutions. L'objectif principal était de déterminer les différences concernant la compréhension, la satisfaction des patients, leur anxiété et leur adhésion au protocole. Selon la liste de randomisation, les institutions utilisaient un formulaire d'information et de consentement « standard » ou le même document modifié afin d'être « facile à lire » par les personnes incluses dans un essai clinique en cancérologie (deux essais dans le cancer du sein et un essai dans le cancer du poumon). Les principales modifications apportées aux formulaires d'information et de consentement étaient les suivantes : modifications du style du texte, de la mise en page, du vocabulaire et de la typographie. L'indice de lisibilité, évalué par la formule de SMOG (Simplified Measure of Gobble-dygook, calculée manuellement), a été modifié pour atteindre des valeurs correspondant au 7° ou 8° degré, alors que les textes originaux se situaient entre les 12° et 13° degrés. Les auteurs se sont arrangés pour utiliser des mots d'une ou deux syllabes et des phrases moins complexes qu'à l'origine. Les termes techniques ont été le plus possible évités ou explicités par des phrases parallèles. La présence d'une seule idée par paragraphe et l'utilisation de pronoms personnels plutôt qu'impersonnels ont également permis d'améliorer les formulaires d'information et de consentement. Les textes ont été « aérés » en incluant plus

d'espaces entre les paragraphes et réorganisés sous forme de questions-réponses. Un calendrier de l'étude utilisant des symboles a été inclus. Avec toutes ces modifications, les formulaires d'information et de consentement modifiés représentaient un volume de 16 pages, pratiquement deux fois plus que les formulaires initiaux. Tous les formulaires d'information et de consentement modifiés ont été soumis à un comité d'experts, des médecins oncologues, des infirmières et des assistants de recherche clinique, et des avocats de patients. En pratique, après avoir été informés de l'étude d'oncologie par un médecin, un assistant ou une infirmière de recherche clinique, les patients se voyaient proposer de participer à cette étude parallèle. S'ils acceptaient, selon la liste de randomisation et après avoir signé un consentement sur le principe de participation à l'étude, le personnel de l'étude leur donnait à lire le formulaire d'information de l'étude de cancérologie (standard ou modifié). L'aptitude à lire des termes communs médicaux et d'anatomie était évaluée chez chaque volontaire par le REALM (Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine présenté dans un article de Davis et al. en 1993, borné de 0 à 66 ; plus le chiffre est élevé, plus le niveau l'est aussi ³³) ; les patients ont alors été répartis en 4 groupes de niveau (0-18, 19-44, 45-60, 61-66). Une à deux semaines plus tard, avant que le traitement de l'étude principale n'ait commencé, les patients étaient contactés par téléphone. Un questionnaire composé de 23 questions (réponse vrai/faux, ou à choix multiple) a été utilisé pour s'assurer de la compréhension sur le processus de l'étude et le traitement. Deux cent sept patients ont participé à l'étude dans son intégralité. L'hypothèse selon laquelle la compréhension serait meilleure dans le groupe intervention n'est pas démontrée ($p=0,21$) ; par contre l'anxiété des patients au moment du consentement était plus faible dans le groupe intervention et la satisfaction meilleure. L'anxiété au sens général n'était pas affectée. Ainsi, selon les résultats de cette étude, améliorer la lisibilité des formulaires d'information et de consentement ne permet pas d'améliorer le degré de compréhension de ces documents. Certains points importants de l'étude ne sont toujours pas bien assimilés par les patients.

Cependant, les résultats ne peuvent pas être généralisés du fait des caractéristiques des patients inclus. En particulier, le niveau littéraire moyen était beaucoup plus élevé dans la population de l'étude que dans la population générale.

Dans le même ordre d'idée, pour étudier un éventuel lien entre « facile à lire » et compréhension, Davis et ses collaborateurs (1998) avaient comparé un formulaire d'information et de consentement au 16^o degré de lisibilité et un modifié au 7^o degré ; Soixante-deux pour cent des femmes ont préféré le second formulaire en le trouvant plus facile à lire ³⁴, mais il n'a pas été rapporté de différence au niveau de la compréhension (58% versus 56%).

En 2004 Flory a publié une revue systématique très intéressante ³⁵. Partant du constat que, souvent, les sujets des recherches biomédicales ne comprennent pas bien l'information qui leur est donnée, l'auteur a recherché les moyens proposés pour améliorer la qualité de ces documents, et leur efficacité. Il a ainsi réalisé une recherche bibliographique exhaustive des essais comparant la compréhension des volontaires ayant reçu une information standard à celle des volontaires ayant reçu une information « interventionnelle ». Il n'a retenu que les essais randomisés contrôlés, longitudinaux et contrôlés non randomisés. Les recherches bibliographiques lui ont ainsi permis d'identifier 42 études dans 30 publications. Les interventions réalisées sur l'information et de consentement ont été classées en 5 catégories : multimédia à la place ou en plus du document initial (12 essais ³⁶⁻⁴²), document amélioré (style, format, longueur ; 15 essais ^{32, 34, 36, 37, 43-52}), discussion supplémentaire (5 essais ^{38, 53-56}), quizz après information et retour sur les mauvaises réponses (5 essais ^{48, 57-60}) et enfin divers (5 essais ne rentrant dans aucune des autres catégories, souvent testant une combinaison de plusieurs outils cités précédemment ^{36, 48, 57, 61, 62}). L'auteur a identifié 4

critères de qualité des études : l'existence ou non d'une randomisation, le caractère réel ou simulé de l'essai, le nombre de sujets inclus, et le type de revue dans laquelle l'étude a été publiée. Le degré de compréhension était apprécié soit par un auto-questionnaire, soit lors d'un entretien oral. Le critère de jugement principal retenu par l'auteur était les degrés de signification p entre les scores de compréhension des deux groupes, tels qu'indiqués dans chaque étude. Concernant l'utilisation de moyens multimédias, cela ne semble servir à rien en dehors de cas particuliers. Cet outil serait par contre utile pour les populations mentalement malades. De plus, 2 études montrent que l'information retenue est plus élevée avec ce type de document qu'avec un document standard ^{40, 42}. Il permettrait donc d'assurer que les volontaires ont au moins reçu l'information nécessaire. Le deuxième outil évalué était l'amélioration du document d'information et de consentement. Là non plus, il n'a pas été établi qu'il permettait d'augmenter significativement la compréhension. Il est cependant intéressant de noter que le seul essai réaliste qui ait montré une amélioration du degré de compréhension ⁴⁷ testait un document raccourci dans lequel avaient été enlevées toutes les informations standards à chaque document (ce qui serait équivalent dans nos documents français aux paragraphes réglementaires et aux informations sur la confidentialité des données). Le troisième outil étudié semble plus intéressant : la compréhension des sujets est améliorée dans 3 essais ⁵³⁻⁵⁵ sur les 5 testant l'effet d'un entretien entre le personnel de l'étude et le volontaire. Mais ces essais n'étaient pas randomisés ou réalisés sur de faibles effectifs, c'est pourquoi ces résultats sont à prendre avec précaution. Concernant l'efficacité d'un questionnaire et d'un retour sur les points non compris après lecture du document d'information et de consentement, à première vue, il s'agit d'un outil intéressant puisque les 5 essais ont montré une différence significative. Cependant, un énorme biais est mis en avant par Flory : le questionnaire utilisé pour évaluer la compréhension dans les deux groupes est le même que celui utilisé pour évaluer la compréhension dans le groupe « intervention ». Il se

peut donc qu'il y ait un effet de mémorisation. Enfin, 3 des 5 essais « divers » améliorent la compréhension : le premier fait appel simultanément à la discussion avec le personnel, une information écrite supplémentaire et une aide orale ⁶¹ ; le second à une aide orale et une discussion ⁵⁷, et le troisième à une période supplémentaire de 1 semaine avant de signer le consentement ⁶², au cours de laquelle on présente au sujet certaines procédures du protocole. La présence d'une personne neutre lors de l'entretien avec l'investigateur ⁴⁸ et l'utilisation de vignettes explicatives dans le document d'information ³⁶ ne sont pas efficaces. Il semblerait donc, d'après ces résultats que le meilleur moyen serait un entretien oral en plus de l'information écrite. Cependant, la qualité des études réalisées dans les différentes catégories n'est pas forcément optimale, celles-ci étant non randomisées, sur des faibles effectifs ou encore en situation non réelle. De plus amples investigations sont donc encore à mener conclut l'auteur.

Au vu de cette bibliographie, nous constatons que les études s'intéressant à l'amélioration de la lisibilité sont essentiellement anglo-saxonnes et ne montrent que des résultats très modestes. La langue française a la particularité d'employer des mots plus long (il a d'ailleurs été suggéré par Landsheere ¹⁰ d'adapter la formule de Gunning en ne décomptant que les mots de 4 syllabes). De plus, le législateur impose que l'intelligibilité des documents d'information soit évaluée. Mais il n'existe pas de travaux pragmatiques permettant un état des lieux en France. C'est pourquoi *nous avons eu pour objectif, dans un premier temps, de décrire le niveau des documents en français et l'impact des CPP sur leur lisibilité, puis de proposer des méthodes d'amélioration de la lisibilité afin de mesurer son impact sur la compréhension.*

II. Les études QuIPs

1. Schéma organisationnel des études

Notre premier objectif de recherche a été d'évaluer la lisibilité des documents d'information et de les replacer dans un contexte purement scolaire (QuIP-1). Au vu de la législation française, nous avons également réalisé un bilan de l'impact des CPP sur l'intelligibilité des textes (QuIP-3). Nous avons également exploré si la faible qualité des documents d'information était liée à une trop grande densité (QuIP-5). Suite aux résultats de ces études, nous avons cherché des moyens d'améliorer la situation, à la fois chez des volontaires sains et des malades, en validant au préalable un questionnaire pour chaque situation (QuIP-2 et QuIP-4). Le schéma ci-dessous illustre le cheminement entre chaque étude.

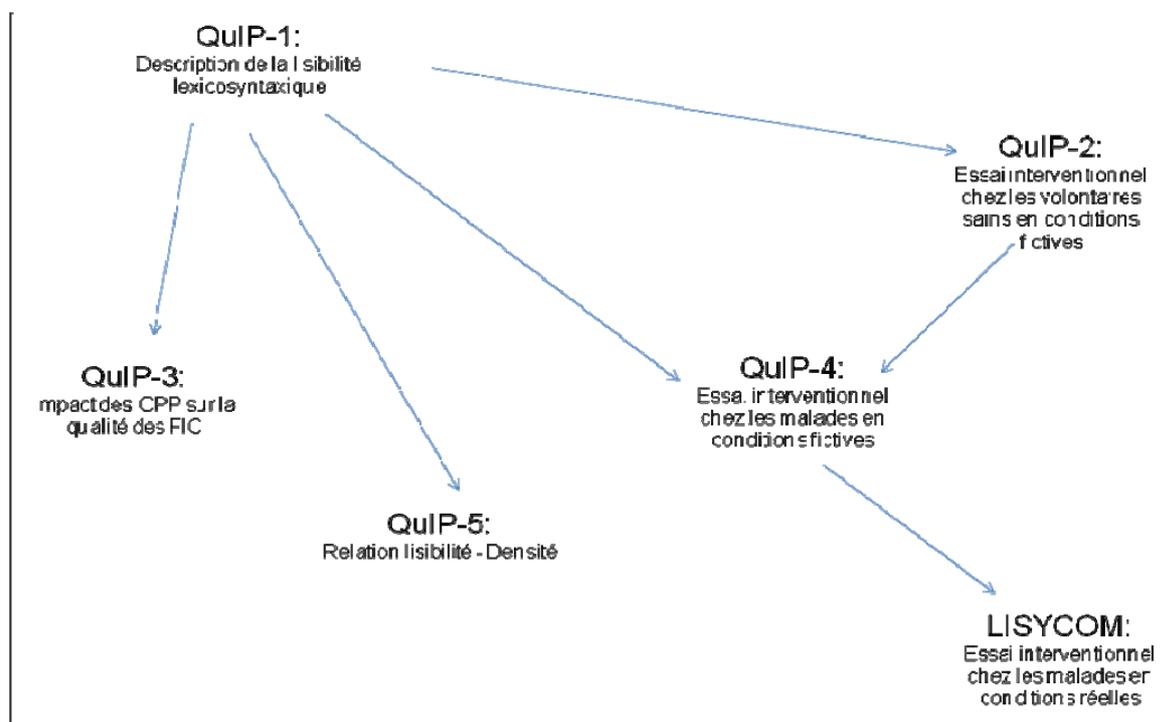


Schéma organisationnel des études QuIPs et Lisycôm. Il permet de visualiser rapidement l'enchaînement logique des différents travaux, les flèches indiquant leur relation.

QuIP : Qualité de l'Information aux Personnes; FIC: Formulaire d'Information et de Consentement; LISYCOM: Lisibilité lexicosyntaxique sur la COMPréhension

2. QuIP-1

Aucun travail n'existait jusque là sur les documents d'information en langue française, *notre premier objectif a été de les décrire et de les situer par rapport à des repères suffisamment représentatifs*. Nous avons donc évalué la lisibilité lexicosyntaxique de formulaires d'information et de consentement français par rapport à celle de textes de différents niveaux scolaires : cours préparatoire, cours moyen deuxième année, brevet des collèges, baccalauréat et agrégation de lettres classiques ⁶³. Les indicateurs retenus l'ont été pour les raisons évoquées ci-avant.

N.B. : Pour plus de lisibilité, les graphiques de la page 36 ont été ajoutés en annexe 3.

A. Paris¹, J.-L. Cracowski¹
 N. Ravanel¹, C. Cornu²
 F. Gueyffier², B. Deygas³
 K. Guillot³, J.-L. Bosson¹
 M. Hommel¹

Lisibilité de l'information écrite destinée aux sujets se prêtant à une recherche biomédicale

Une nécessaire remise en question

Summary

Readability of informed consent forms for subjects participating in biomedical research Updating is required

Objective We compared informed consent forms of subjects participating in biomedical research with those of references texts in order to determine the factors that influence readability.

Methods We assessed the readability of 73 informed consent forms of research protocols conducted in the clinical investigation centres in the Rhône-Alpes area, and then compared them with 33 reference texts corresponding to 5 French school grades (first year infant, primary school, GCS level, high school, and classics aggregation), using the Flesch test and Cordial[®] analyser.

Results Median Flesch scores were 66 for the first year infant level, 62 for the primary school level, 58 for the GCS level, 42 for the high school level, and 43 for the aggregation level. It was 22 for the informed consent forms. Median Cordial[®] scores were 86 for the first year infant level, 77 for the second, 74 for the third, 49 for the fourth, 43 for the fifth. It was 1 for the informed consent forms. No methodological factor correlated with Flesch and Cordial[®] results.

Conclusion The quantitative readability scores for informed consent forms for subjects participating in biomedical research are low, lower than those proposed to aggregation candidates, whatever the type of protocol. Some thought must be given to the impact of the reduced readability on patients' understanding, and steps should be taken to improve the readability of the forms.

Résumé

Objectif Nous avons comparé des formulaires d'information et de consentement des personnes se prêtant à la recherche biomédicale par rapport à des textes de référence, afin de déterminer les facteurs influençant leur lisibilité.

Méthodes Nous avons mesuré puis comparé la lisibilité de 73 formulaires d'information et de consentement de protocoles de recherche réalisés dans les Centres d'investigation clinique de la région Rhône-Alpes, à celle de 33 textes de références correspondant à 5 niveaux d'études (cours préparatoire – CP –, cours moyen 2^e année – CM2 –, brevet des collèges, baccalauréat et agrégation de lettres classiques) avec les tests de Flesch et de Cordial[®].

Résultats L'indice de Flesch médian était de 66 pour les textes de niveau CP, 62 pour le CM2, 58 pour le brevet des collèges, 42 pour le baccalauréat, 43 pour l'agrégation. Il était de 22 pour les formulaires d'information et de consentement. L'indice de lisibilité de Cordial[®] médian était de 86 pour le CP, 77 pour le CM2, 74 pour le brevet des collèges, 49 pour le baccalauréat, 43 pour l'agrégation. Il était de 1 pour les formulaires d'information et de consentement. Nous n'avons pas trouvé de caractéristiques des protocoles corrélés aux indices de lisibilité de Flesch et de Cordial[®].

Conclusion Les indices quantitatifs de lisibilité des formulaires d'information et de consentement en recherche biomédicale sont bas, inférieurs à ceux des sujets proposés aux candidats à l'agrégation de lettres classiques, quel que soit le type de protocole. Une réflexion doit être menée sur l'impact de cette faible lisibilité sur la compréhension des patients ainsi que sur des mesures susceptibles d'améliorer la lisibilité des formulaires.

1 - Centre d'investigation clinique de Grenoble (38)

2 - Centre d'investigation clinique de Lyon (69)

3 - Centre d'investigation clinique – épidémiologie clinique/essais cliniques de Saint-Étienne (42)

Correspondance :
 Jean-Luc Cracowski,
 Centre d'investigation clinique de Grenoble
 Inserm 003,
 CHU Grenoble, BP 217,
 38043 Grenoble Cedex 9
 J.L.Cracowski@chu-grenoble.fr
 Tél. : 04 76 76 92 60
 Fax : 04 76 76 92 62

Reçu le 20 janvier 2004
 Accepté le 18 juin 2004

A. Paris, J.-L. Cracowski, N. Ravanel, C. Cornu, F. Gueyffier, B. Deygas et al.
 Presse Med 2005; 34: 13-18
 © 2005, Masson, Paris

Le code de la santé publique impose que toute personne se prêtant à une recherche biomédicale donne un consentement libre et éclairé avant d'être incluse dans une étude¹. Ce principe éthique est inscrit dans la déclaration d'Helsinki². Les informations qui doivent être présentées au patient sont l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, l'avis

du comité consultatif de protection des personnes et, le cas échéant, l'inscription dans un fichier national. La personne doit être informée qu'elle a le droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement à tout moment. Cette information est apportée sous 2 formes distinctes : d'une part oralement par le médecin investigateur, d'autre part par écrit, par la remise d'un formulaire d'information et de consente-

Tableau 1

Caractéristiques des protocoles étudiés

Variables quantitatives		Médiane (10 ^e -90 ^e percentile)
Indice de Cordial		1 (1-19)
Indice de Flesch		22 (15-27,6)
Nombre de mots		1221 (798,4-2637,6)
Nombre de patients		99 (15,4-920)
Nombre de visite(s) par patient		5 (1-14,6)
Durée de l'étude par patient (jours)		150 (1,4-936)
Variables qualitatives		Effectif (%)
Type d'étude	Thérapeutique médicamenteuse	28 (38,4)
	Thérapeutique non médicamenteuse	19 (26)
	Nutrition-Physiopathologie	19 (26)
	Visée diagnostique	7 (9,6)
Promoteur	Public	55 (75,3)
	Industriel	18 (24,7)
Bénéfice individuel direct	Avec bénéfice	51 (69,9)
	Sans bénéfice	22 (30,1)
Plan expérimental	Parallèle	46 (63)
	Croisé	9 (12,3)
	Non applicable	18 (24,7)
Mono/multi centrique	Monocentrique	31 (42,5)
	Multicentrique	42 (57,5)
Groupe contrôle	Oui	46 (63)
	Non	27 (37)
Examens invasifs	Oui	15 (20,5)
	Non	58 (79,45)
Randomisation	Oui	46 (63)
	Non	27 (37)
Type d'insu	Aveugle (simple/double)	29 (39,7)
	Ouvert	44 (60,3)

N = 73

ment, contenant tout ce qu'il lui est nécessaire de connaître. La personne qui se prête à la recherche biomédicale donne son consentement par écrit, sur le formulaire de consentement. Cette information écrite est soumise au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), qui peut demander des modifications de forme ou de fond et émet un avis.

La rédaction des formulaires d'information est difficile. Il faut donner une information exhaustive sur l'étude et faire en sorte que l'information soit lisible et compréhensible. La lisibilité, définie par « la propriété d'un texte d'être clair, déchiffrable, interprétable par le lecteur »³ peut être appréciée à l'aide d'indices quantitatifs. Aux États-Unis, la lisibilité des formulaires d'information a été évaluée à l'aide de l'échelle de Flesch-Kincaid, graduée de 0 à 12. Le niveau d'études requis pour lire l'ensemble des textes analysés au cours de cette enquête était plus élevé que le niveau d'études moyen de la population de l'essai⁴. En ce qui concerne la France, les études réalisées ont princi-

palement porté sur le contenu du formulaire d'information⁵, aucune étude n'ayant quantifié leur lisibilité. L'objectif de notre étude a été de comparer la lisibilité des formulaires d'information et de consentement aux personnes dans la recherche biomédicale par rapport à des textes de référence et de déterminer les caractéristiques des protocoles qui influencent leur lisibilité.

Méthodes**PROTOCOLES ANALYSÉS****■ Critères d'inclusion**

Les formulaires d'information et de consentement des protocoles réalisés dans les centres d'investigation clinique (CIC) de Grenoble, Lyon et Saint-Étienne du 1 janvier 2002 au 15 juin 2003, comportant un avis favorable du CCPPRB (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale), ont été inclus.

■ Textes de références

Nous avons recueilli des textes de référence publiés de 1998 à 2002 correspondant à un niveau d'étude croissant. Afin de tenir compte de l'impact positif des dialogues dans

la lisibilité des textes, les textes de référence comportant des dialogues ont été exclus. Les textes utilisés ont été les textes nationaux évaluant le niveau de lecture au cours préparatoire - CP- (7 textes), des fiches de lecture du cours moyen 2^e année - CM2 - (7 textes)⁶, les sujets de français du brevet des collèges de 1998 à 2002 dans les académies de Grenoble et Lyon (5 textes), les sujets du baccalauréat de français des académies de Grenoble et Lyon sur ces 5 mêmes années (11 textes), les sujets de version latine des épreuves de l'agrégation de lettres classiques de 1998 à 2002 (7 textes).

RECUEIL DES CARACTÉRISTIQUES DES FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Pour chaque formulaire d'information et de consentement analysé, les informations suivantes ont été colligées : type d'étude (11 catégories : médicaments, produits cosmétiques, produits à visée nutritionnelle, gros équipement médical, autre matériel médical, actes chirurgicaux ou interventionnels, investigation à visée diagnostique, thérapeu-

tiques psychologiques ou comportementales, prothèses internes, recherche de physiologie humaine et autres recherches), promoteur (personne physique, promoteur industriel, société de service, établissement de soin, établissement de recherche et autres), bénéficiaire individuel direct ou non, projet mono ou multicentrique (national ou international), nombre de patients prévus, informations sur le plan expérimental (parallèle, croisé ; contrôlé ou non ; randomisé ou non ; insu simple, double ou aveugle), durée de l'étude et nombre de visites par patient, existence ou non d'examen invasifs. Quatre items ont été ensuite recodés afin d'établir des groupes de taille suffisante pour l'analyse statistique. Le type d'étude comportait 4 catégories : thérapeutique médicamenteuse, thérapeutique non médicamenteuse, physiopathologie et nutrition, visée diagnostique. Le type de promoteur a été noté : privé (industrie pharmaceutique) ou public (établissement de soins, organisme de recherche publique, associations). Les projets multicentriques, qu'ils soient nationaux ou internationaux, ont été regroupés. Les projets menés en simple ou double aveugle ne formaient qu'une seule catégorie.

MODALITÉS D'ANALYSE DES TEXTES

Une procédure de modification systématique des textes a été appliquée afin d'homogénéiser la forme. Lettres d'information et formulaires de consentement ont été réunis en un seul document, puis tous les signes de ponctuation (sauf la virgule) ont été remplacés par un point, les titres ont été supprimés, ainsi que les puces, numéros, hiérarchisation, bordures, trames, en-têtes et pieds de page. Un point a été placé à chaque retour à la ligne pour les énumérations. La partie contenant les coordonnées des personnes ou organismes participant à la recherche et celle réservée à la signature ont été supprimées. Lorsque les textes n'étaient disponibles qu'au format papier (29/73, soit 39,7 %), ils ont été numérisés et transformés au format Microsoft Word[®] grâce au logiciel Epson Smart Panel[®] (Epson, États-Unis). Une relecture double des documents a été réalisée pour corriger les erreurs de reconnaissance de texte. La même procédure d'homogénéisation leur a alors été appliquée.

TESTS UTILISÉS

Deux tests compatibles avec les documents au format Microsoft Word[®] (Microsoft corporation, USA), utilisés dans le secteur de la communication, ont servi à analyser le degré de lisibilité des textes : le test de Flesch disponible dans le correcteur de grammaire et d'orthographe standard de Microsoft Word[®] et l'analyseur Cordial 9[®] (Synapse Développement, France). Le calcul du nombre de mots donné dans les statistiques de Microsoft Word[®] a été utilisé comme indice de la longueur de l'information. Les deux logiciels calculent un indice de

lisibilité différent. Le test de Flesch, test le plus couramment utilisé dans l'analyse de lisibilité des textes, est fondé sur la longueur des phrases, le nombre de syllabes par mots, de phrases par paragraphes. Il correspond à un indice quantitatif borné (0-100), selon la formule : $y = 206,835 - (1,015 \times \text{MMP}) - (84,6 \times \text{MSM})$ où MMP représente la moyenne de mots par phrase et MSM la moyenne de syllabes par mots. L'analyseur Cordial[®] associe à des variables de répartition statistique et lexicale des variables syntaxiques et sémantiques. Il donne un indice fondé sur une formule comportant les variables suivantes : proportion des noms communs inconnus des dictionnaires ou rares dans le texte, longueur moyenne de phrase, proportion de mots appartenant au "Dictionnaire fondamental" de G. Gougenheim (3 500 mots de base de la langue française), proportion de conjonctions de coordination, d'appositions, de propositions participiales, complexité de la construction de la phrase (sujets inversés, proportion de subordonnées, verbe à la forme passive, etc.), proportion des noms abstraits par rapport aux noms concrets, humains ou animaux et proportion de mots polysémiques par rapport aux mots monosémiques (la formule n'est pas divulguée par les auteurs). Ces deux outils calculent un indice de lisibilité compris entre 0 et 100 : moins le texte est lisible, plus l'indice est faible. L'analyseur Cordial[®] donne également une indication sur le niveau d'étude requis pour comprendre correctement le texte analysé.

ANALYSE DES DONNÉES

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 11.0[®] (SPSS, France).

■ Étude par rapport aux textes de référence

Les résultats ont été présentés sous forme de box plot. Des tests non paramétriques (Mann-Whitney et Kruskal-Wallis) ont été utilisés pour comparer les différentes valeurs obtenues pour chaque catégorie de textes de référence et l'ensemble des 73 formulaires d'information et de consentement. Concernant les comparaisons multiples, le seuil de signification retenu pour chaque analyse est de 0,01 pour conclure au risque global d'erreur de 5 %. La corrélation entre Flesch et Cordial[®] a été exprimée par le coefficient de Spearman, pour l'ensemble des textes.

■ Analyse descriptive de l'ensemble des formulaires d'information et de consentement

Chaque variable quantitative a été exprimée par sa moyenne, son écart-type et son intervalle de confiance à 95 % lorsque la distribution était normale, et par sa médiane et ses 10^e et 90^e percentiles lorsque la normalité de la distribution était rejetée. La normalité est tes-

tée en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par pourcentage et effectifs. Pour les deux tests de lisibilité ainsi que pour le nombre de mot total du texte, une analyse a été réalisée par variable de groupement ; pour le test de Flesch et pour le nombre total de mots, le choix du test statistique a été fait de la manière suivante : pour les variables qualitatives une ANOVA si les conditions d'applications étaient réunies et un test non paramétrique dans le cas contraire. Des comparaisons deux à deux ont été réalisées si nécessaire. Pour les variables quantitatives, des comparaisons de moyenne ont été effectuées. Compte tenu de la distribution des valeurs du test de Cordial[®], celles-ci ont été recodées pour générer une variable dichotomique : égale à 1 ou strictement supérieure à 1. Le test du χ^2 a été utilisé. Enfin, l'étude des facteurs prédictifs des indices a été réalisée par régression logistique ou par régression linéaire. Pour l'ensemble des résultats, la valeur de p a été indiquée.

Résultats

CARACTÉRISTIQUES DES PROTOCOLES ÉTUDIÉS

Vingt-neuf formulaires d'information et de consentement du CIC de Grenoble, 29 du CIC de Lyon et 15 du CIC de Saint-Étienne ont été analysés.

Les caractéristiques de l'ensemble des protocoles étudiés sont résumées dans le *tableau 1*. La plupart des protocoles de notre étude étaient randomisés (63 %), contrôlés (63 %), avaient un promoteur public (75,3 %), étaient réalisés en ouvert (60,3 %), étaient multicentriques (57,5 %) et avec bénéfice individuel direct (69,9 %). Le

type d'étude le plus représenté était l'essai médicamenteux (38,4 %). Le nombre médian de patients était de 99, le nombre de visites par patient de 5 et la durée d'étude de 5 mois.

COMPARAISON DES FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT PAR RAPPORT À DES TEXTES DE RÉFÉRENCE

À DES TEXTES DE RÉFÉRENCE

L'indice de Flesch (médiane, 10^e-90^e percentile ; * : 75^e percentile) était de 66 (59-72*) pour le CP ; 62 (53-65*) ; pour le CM2 ; 58 (45-61,5*) pour le brevet des collèges ; 42 (20,4-70,8) pour le baccalauréat, 43 (36-57*) pour l'agrégation. Il était de 22 (15-27,6) pour les formulaires d'information et de consentement. L'indice de lisibilité de Cordial[®] (médiane (10^e-90^e percentile ; * : 75^e percentile) était de 86 (67-90*) pour le CP ; 77 (59-80*) ; pour le CM2 ; 74 (54-83*) pour le brevet des collèges ; 49 (1-82,8) pour le baccalauréat, 43 (20-60*) pour l'agrégation. Il était de 1 (1-19) pour les formulaires d'information et de consentement.

Il existait une différence significative (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$), pour ces 2 indices, entre les protocoles et les différentes catégories de textes de référence (*figure 1*). Les indices de Flesch et de Cordial[®] étaient étroitement corrélés : le coefficient de corrélation de Spearman entre les deux tests de lisibilité sur l'ensemble des 110 textes étudiés était de $r = 0,847$ ($p < 0,001$).

ANALYSE PAR VARIABLE

Les données sont groupées dans le *tableau 2*.

Concernant l'indice de lisibilité de Flesch, aucun des facteurs relevés dans les caractéristiques des protocoles

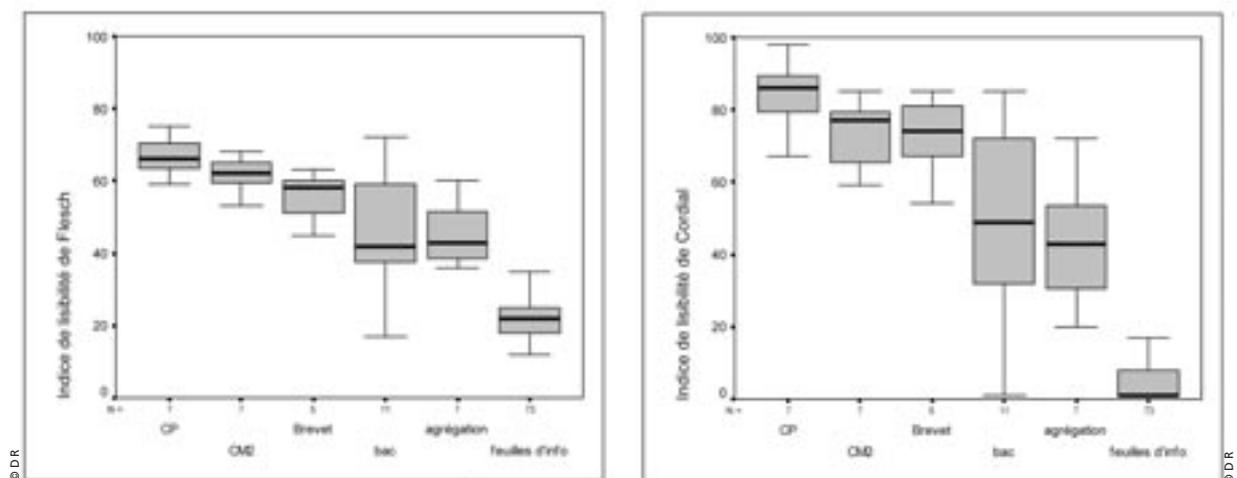


Figure 1 Comparaison des indices de Flesch et Cordial[®] des formulaires d'information et de consentement par rapport aux différentes catégories de textes de référence. La barre centrale du rectangle indique la médiane, les limites hautes et basses du rectangle les 25^e et 75^e percentiles, et les extrémités des barres les 10^e et 90^e percentiles.

C.P. N=7 ; C.M.2 N=7 ; Brevet N=5 ; Baccalauréat N=11, agrégation N=7, protocoles N=73

Tableau 2

Analyse statistique par variable de regroupement

	Indice de lisibilité de Flesch Moyenne +/- écart-type		Indice de lisibilité de Cordial Cordial=1 [Effectif (%)]		Nombre total de mots Médiane (10 ^e -90 ^e percentile)	
Type d'étude						
Thérapeutique médicamenteuse	21,3 ± 5,5	} p = 0,683	15/28 (53,6)	} p = 0,907	1812,5 (992,2-3204,9)	} p < 0,001
Thérapeutique non médicamenteuse	21,3 ± 4,4		12/19 (63,2)		1180 (836-2055)	
Nutrition-Physiopathologie	21,5 ± 5,2		10/19 (52,6)		1132,5 (805-2628)	
Visée diagnostique	23,9 ± 5,3		4/7 (57,1)		794 (585-949*)	
Promoteur						
Public	21,7 ± 5,3	} p = 0,758	31/55 (56,4)	} 0,952	1146 (790,8-1984,6)	} p < 0,001
Industriel	21,3 ± 4,6		10/18 (55,6)		2076 (1032,5-3495,1)	
Bénéfice individuel direct						
Avec bénéfice	21,4 ± 5,2	} p = 0,63	32/51 (62,7)	} p = 0,084	1266 (818,4-2557)	} p = 0,370
Sans bénéfice	22 ± 5		9/22 (40,9)		1139 (558,7-2678,4)	
Plan expérimental						
Parallèle	22 ± 5,2	} p = 0,58	23/46 (50)	} p = 0,273	1253 (829,4-2766,1)	} p = 0,068
Croisé	20 ± 4,9		7/9 (77,8)		1531 (998-2127*)	
Non applicable	21,5 ± 5,1		11/18 (61,1)		1041,5 (539,7-2798,5)	
Mono/multi centrique						
Monocentrique	22,7 ± 4,7	} p = 0,102	16/31 (51,6)	} p = 0,501	1111 (806,8-2143)	} p = 0,015
Multicentrique	20,8 ± 5,3		25/42 (59,5)		1448 (788,4-3054,5)	
Groupe contrôle						
Oui	21,6 ± 5,3	} p = 0,935	24/46 (50)	} p = 0,370	1282,5 (846,5-2339,5)	} p = 0,035
Non	21,7 ± 4,9		17/27 (63)		1043 (576,2- 2771,2)	
Randomisation						
Oui	21,6 ± 5,2	} p = 0,915	24/46 (52,2)	} p = 0,370	1285 (867,8-2766,1)	} p = 0,018
Non	21,5 ± 5		17/27 (63)		1043 (576,2-2642,4)	
Examens invasifs						
oui	20,7 ± 6,3	} p = 0,430	11/15 (73,3)	} p = 0,133	1146 (859,4-3307,6)	} p = 0,672
non	21,8 ± 4,8		30/58 (51,7)		1253 (767,4-2629,6)	
Type d'insu						
Aveugle (simple/double)	22,2 ± 5	} p = 0,390	15/29 (51,7)	} p = 0,535	1320 (875-3056)	} p = 0,023
Ouvert	21,2 ± 5,2		26/44 (59,1)		1174 (693- 2347,5)	

Compte-tenu de la distribution des valeurs de l'indice de lisibilité de Cordial, un recodage a été effectué pour générer une variable dichotomique : "Cordial = 1" et "Cordial > 1".

N = 73 ; *: 75^e percentile.

n'était corrélé au résultat : il n'y a pas de différence significative entre les moyennes pour les variables qualitatives (type d'étude, promoteur, bénéfice individuel ou non, plan expérimental, nombre de centres, présence d'un groupe contrôle, randomisation, insu et existence d'examen invasifs) et pas de corrélation pour les variables quantitatives (nombre de patients, durée de l'étude par patient en jours et nombre de visites par patient). Concernant l'indice de lisibilité de Cordial[®], la répartition des effectifs dans chaque groupe (Cordial[®]=1 et Cordial[®]> 1) n'était statistiquement pas différente, pour les variables quantitatives retenues, ni la médiane pour les variables qualitatives. Le nombre de mots était plus élevé lorsque le promoteur était industriel, le protocole multicentrique, un groupe contrôle et une randomisation présents, l'étude en aveugle. Il existait une corrélation entre le nombre de mots et le nombre de visites : le

nombre de mots était d'autant plus élevé lorsque le type d'étude était un essai médicamenteux, et inversement pour les études à visée diagnostique.

Discussion

Les indices quantitatifs de lisibilité des formulaires d'information et de consentement en recherche biomédicale étaient bas, inférieurs à ceux des sujets proposés aux candidats à l'agrégation de lettres classiques quel que soit le type de protocole.

Les deux tests choisis pour étudier la lisibilité, tests de Flesch et analyseur Cordial[®], fournissaient un indice quantitatif de lisibilité ne prenant pas en compte exactement les mêmes variables. L'indice de Cordial[®] prend en compte la rareté du vocabulaire, ce qui introduit un biais dans le test du fait du vocabulaire médical présent

dans les feuilles d'information, même si la sensibilité du test aux mots non présents dans le dictionnaire est modérée. Compte tenu de la distribution non normale centrée sur un score de 1 des valeurs de l'indice de Cordial[®], ce test est peu adapté à l'étude de documents dans le domaine médical.

Les protocoles analysés proviennent uniquement des CIC de la région Rhône-Alpes. Il y a donc une proportion modérée de formulaires d'information et de consentement de promoteurs industriels. Travailler sur l'intégralité des textes fournis par les CCPPRB sur une période donnée aurait été plus représentatif, mais cela n'a pas été possible pour des raisons de confidentialité des données soumises aux CCPPRB. Cependant, les 18 formulaires issus de promoteurs privés n'étaient pas différents en termes d'indice de lisibilité par rapport à ceux issus de promoteurs publics.

D'autres études à l'étranger ont analysé la lisibilité des feuilles d'information. La lisibilité et l'exhaustivité de 118 formulaires d'information de chirurgie pédiatrique ont été analysés⁷ : les documents comportaient l'information suffisante et nécessaire, mais avaient une faible lisibilité. L'indice de Flesch variait de 12,7 à 15 pour des formulaires d'information de protocoles approuvés par des institutions divers domaines confondus^{8,9} et en radiologie¹⁰. Les indices de lisibilité des formulaires d'information étaient inférieurs à ceux des articles de la presse générale dans une étude néo-zélandaise¹¹.

La lisibilité des formulaires ne reflète pas à elle seule la qualité de l'information donnée aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale, qui est également donnée oralement par l'investigateur. Par exemple, un questionnaire oral a été soumis aux patients inclus dans un essai clinique d'urgence portant sur l'infarctus du myocarde¹². Quatre-vingt-un pour cent des patients qui ont accepté de participer à l'étude n'ont pas lu les documents informatifs mais 95 % ont bien compris l'information donnée oralement. L'entretien de l'investigateur avec le patient est donc un point crucial dans la com-

CE QUI ÉTAIT CONNU

- **Toute personne qui se prête à une recherche biomédicale en France doit légalement avoir reçu une information complète avant de signer le formulaire de consentement de manière expresse, libre et éclairée.**
- **Cette information est complète, mais peu de données sont disponibles quant à sa lisibilité.**

CE QU'APPORTE L'ARTICLE

- **La lisibilité lexico-syntaxique des formulaires d'information et de consentement étudiés est faible, plus basse que celle des sujets d'agrégation de lettres classiques.**

préhension du protocole, mais cette information n'est pas contrôlable. À l'inverse, le document remis aux personnes est soumis au CCPPRB et vérifié. Pour que les personnes lisent ce document, une démarche d'amélioration de leur lisibilité est particulièrement importante. Parmi les moyens envisageables, nous étudions l'intérêt de l'application systématique du test de Flesch qui pourrait être utilisé en complément d'une relecture par des personnes d'un niveau d'étude proche ou habituées à donner des explications aux patients.

Conclusion

Ces données quantitatives confirment l'impression subjective de nombreux médecins : la lisibilité de ces documents est mauvaise et souvent peu susceptible de les éclairer utilement. Devant ces problèmes de lisibilité, il faut déterminer s'il existe un lien avec la compréhension : un texte peu lisible est-il peu compréhensible ? Un document pourrait s'avérer illisible en raison de nombreux termes méconnus et de phrases complexes, mais se révéler compréhensible. ■

Remerciements

Nous remercions Jean-Louis Quesada pour son aide statistique, José Labarère, Béatrice Deygas et Esen Reyhancioglu pour leur participation à cette étude.

Pour l'information du lecteur, l'indice de Flesch de cet article est de 13 et l'indice de Cordial[®] de 1.

Références

- Code de la Santé Publique, livre II bis, titre II. Art. L.1122-1 et L.1122-2.
- World medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 1964.
- Le Petit Robert de la langue française, version 2.1. Editions Dictionnaires Le Robert /VUEF 2001.
- Paasche-Orlow M, Taylor H, Brancati F. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003; 348: 721-6.
- Frimas V, Chedru-Legros V. Évaluation de la notice d'information au patient dans les essais cliniques. *Thérapie* 2002; 57: 518-23.
- Le Bigot J-Y, Durnou H, Delbarre-Champeau M. Collection "Le coin lecture", éditions MDI, 1999.
- Jimenez Alvarez C, Morales Torres JL, Pereira Rodriguez MJ. Evaluation of thoroughness and legibility of informed consent documents in pediatric surgery. *Chir Pediatr* 2001; 14: 53-6.
- Ordoval Baines JP, Lopez Briz E, Urbieta Sanz E, Torregrosa Sanchez R, Jimenez Torres NV. An analysis of patient information sheets for obtaining informed consent in clinical trials. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 90-4.
- White LJ, Jones JS, Felton CW, Pool LC. Informed consent for medical research: common discrepancies and readability. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 745-50.
- Hopper KD, TenHave TR, Hartzel J. Informed consent forms for clinical and research imaging procedures: how much do patients understand? *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:493-6.
- Murphy J, Gamble G, Sharpe N. Readability of subject information leaflets for medical research. *N Z Med J* 1994; 107: 509-10.
- Williams BF, French JK, White HD. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* 2003; 361: 918-22.

3. QuIP-3

La précédente étude a montré un faible niveau de lisibilité des formulaires d'information. Comme il l'est indiqué dans la législation française, les comités de protection doivent évaluer l'intelligibilité des documents d'information ⁵. *L'objectif de cette seconde étude est donc d'évaluer l'impact des comités de protection des personnes sur la lisibilité des documents d'information.* Cette étude a été réalisée en partie lors de la parution de la loi. Nous avons donc travaillé sur des documents revus pour avis par des comités consultatifs de protection des personnes en recherche biomédicale (CCPPRB) et non des CPP. Nous avons également évalué d'autres paramètres indicateurs de la longueur et de la complexité du document ⁶⁴.

Impact of French 'Comités de Protection des Personnes' on the readability of informed consent documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information

Adeline Paris^{a,b}, Jean-Luc Cracowski^{a,b*}, Patrick Maison^c, Anca Radauceanu^d, Catherine Cornu^e, Marc Hommel^a

^aInserm Clinical Research Center of Grenoble, Grenoble, France

^bPharmacology Laboratory, HP2 EA 3745, Grenoble University, Grenoble, France

^cClinical Pharmacology Unit of Créteil, Créteil, France

^dInserm Clinical Research Center of Nancy, Nancy, France

^eInserm Clinical Research Center of Lyon, Lyon, France

Keywords

ethical committee,
informed consent
document,
institutional review board,
readability

Received 10 December 2004;
accepted 27 January 2005

*Correspondence and reprints:
jlcracowski@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Information is the keystone to the participation of subjects in biomedical research. Clear comprehension of the informed consent documents (ICDs) is primordial and a necessary requirement is that they are readable. While submission of a protocol to a French 'Comités de Protection des Personnes' (CPP) is a mandatory step with regard to the French legislation on biomedical research, no published data are available concerning its influence on ICDs readability. The aim of our study was to determine the impact of French CPP on the readability of ICDs, using lexico-syntactic readability indexes and ICDs from four clinical research centres and one clinical research unit. Twenty-five ICDs were analysed. The Flesch score was not modified after CPP review, while the Cordial score was significantly lower [from 4 (1–14) to 1 (1–13), $P = 0.014$]. The information was longer and more complex following CPP review. No protocol characteristics had any impact on the variation before and after review for either the Flesch or the Cordial[®] indexes, nor on the number of syllables per word. Changes in the total number of words before and after review varied considerably between study centre, supporting heterogeneity of CPP review. Since August 2004, French CPP have to study the intelligibility of ICDs in addition to the scientific and ethic aspects of a research. We show that their current reviews do not increase the readability, while increasing the length of ICDs.

INTRODUCTION

Information is the keystone to the participation of subjects in biomedical research. This information is both oral and written. A copy of the written information that accompanies the informed consent document (ICD) must be kept in the records of both the physician and the patient for future reference. Clear comprehension of this information is primordial and a necessary requirement is

that it is readable. However, according to an American study [1], the complexity of informed consent forms (ICFs) is the major barrier to comprehension for one quarter of American adults.

The intelligibility of a text can be considered at four different levels [2,3]: graphic readability or perceptive intelligibility which is the first level and corresponds to typography (font, text size, etc.). The second level corresponds to lexico-syntactic readability or acquisitive

intelligibility. It is the only one that can currently be quantified. This quantification is mainly based on the length of words and sentences, the principle data of readability logarithms. Logic intelligibility is the third level, characterized by coherence of the text, with importance given to connectives and anaphora. Finally, gnosis intelligibility or representability is the fourth level of reading difficulty and is defined by the ability to build mental schemas.

The available readability tests give a lexico-syntactic readability score, an important but only part of the intelligibility. Comprehension of the text also depends on the ability of the subject to understand both the logic and gnosis intelligibility.

In our first study, QuIP-1 [4], we compared the lexico-syntactic readability of French ICDs, from Rhône-Alpes region (France) with reference texts corresponding to five school levels, using the Flesch and the Cordial® readability scores (Cordial®, Synapse Développement, France). We showed that lexico-syntactic readability of French ICDs was worse than the readability score of the most difficult reference texts (university level). This study quantified an impression that investigators frequently have when they inform patients, i.e. ICD are too complex.

In the US, ICFs in biomedical research involving humans for studies using drugs or devices regulated by the Food and Drug Administration are evaluated by Institutional Review Boards (IRB). The IRB are supposed to ensure that the ICF are written in a readable and comprehensible manner. In France, the latter role is played by regional review boards, the 'Comités Consultatif de Protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)' renamed the 'Comités de Protection des Personnes' (CPP) in August 2004 following a revision of the French legislation concerning subjects participating in biomedical research. While the CPP do not share the same objectives than IRBs, they similarly have the objective to test the readability of the documents. In France, even if the study is multicentre, the ICD is submitted to only one CPP, whereas in US, in each study centre, a local IRB may be implicated. Several studies have tried to evaluate the influence of IRB on ICF readability and comprehension. In 1995, Philipson *et al.* [5] analysed 76 ICFs, approved by an IRB. Ninety-six per cent of the ICF had readability scores higher than the target level. In a previous study 65 ICF from 13 IRB [6] were computer-analysed. No document was improved by more than one reading grade by the IRB and most remained unchanged.

In France, before being proposed to patients and healthy volunteers, the ICD are submitted to an IRB, which may recommend modifications in protocol or ICD content and form. These recommendations were consultative prior to August 2004. Since the new legislation came into effect, it is regulatory that CPP study ICD intelligibility and that its recommendations are followed [7]. While submission of a protocol to the French CPP is an important step with regard to the French legislation on biomedical research, no published data are available concerning its influence on ICD readability. Therefore, the aim of our study was to determine the impact of French CPP on the readability of ICDs, using lexico-syntactic readability scores.

MATERIALS AND METHODS

Informed consent documents

The ICD from four study centres [clinical research centres (CRC) of Grenoble, Nancy and Lyon, and the clinical research unit of Créteil, France] were selected in accordance with the following criteria: the ICD version before and after submission to the local CPP fully available from January 2002 to May 2004. A minimum of four ICD were requested from each centre.

ICD characteristics

Following information on the protocol was obtained for each ICD: the type of study (four categories: therapeutic drug, other therapeutic, nutritional or pathophysiological study, and diagnostic procedure, recoded into two categories, therapeutic and non-therapeutic); the type of sponsor (public or private), the number of involved centres (monocentre, national, or international multicentre recoded into monocentre and multicentre), study design (parallel arms, cross-over or not applicable; randomized or not; controlled or not; blind or open-label), the presence or not of invasive procedures, study duration and number of visits per patient; total sample size; and whether the subjects could expect any direct individual benefit for their health or not according to the former French law on biomedical research [8]. The concept of individual benefit is not included in the new legislation.

ICD treatment

We performed the procedure previously described in our first study, QuIP-1 [4]. Briefly, documents were made anonymous (investigator, sponsor, CPP, study centre, etc.), all punctuation signs except commas were replaced with a full stop and titles were deleted. The ICD was

divided into two sections named 'scientific' and 'regulatory' by the same person for each document. The regulatory part was considered as all information related to the legislation on biomedical research, i.e. protection of participants, insurance, treatment of data, etc. The scientific part was considered as all information related to the purpose of the trial, i.e. objective, methodology, endpoints, risks and benefits. The readability tests were applied to the global text and then to each section. A control was performed to ensure that the total number of sentences and words in the two sections equalled the whole.

Readability tests

As previously described [4], we used two readability tests: the Flesch and the Cordial[®], giving a score from 0 (unreadable) to 100 (very easy to read). Each test analyses different aspects. Flesch gives the total number of words and sentences, the number of syllables per word and the number of words per sentence, in addition to the readability score. Cordial[®] analysis was more complete giving lexical and syntactic data in addition to a readability score. The items include the average period length, i.e. the ratio between word number and punctuation number, and the rate of parenthesis use. Cordial categorizes vocabulary used in five different categories: 'basal', words acquired during normal schooling which are neither technical, nor from literature or belonging to a specific domain; 'usual', words in established use, but less frequently used than basal words, and which can belong to particular domain; 'rare', specialist words belonging to particular domains, outdated or complex words; 'unknown words', not in the Cordial[®] dictionary and words of 'fundamental French' (i.e. belonging to the Gougenheim dictionary including 3000 words).

Statistical analysis

Quantitative data are described by median, 10th and 90th percentiles and qualitative data with size and

percentage. Comparison of the readability scores before and after CPP review was performed using a non-parametric test for matched samples (Wilcoxon). Readability scores were compared before and after CPP review for both the global text, and for each section (scientific and regulatory). The same technique was used to compare the other data available before and after CPP review. An analysis was performed to determine whether any protocol characteristics influenced the impact of CPP review on the readability scores. For all analyses, a *P* value is given and the α risk is 5%. A *P* value <0.05 is considered significant and the *P* exact value is not given when <0.001.

RESULTS

Protocol characteristics

Twenty-five ICD were analysed: 12 from Grenoble, four from Créteil, five from Nancy and four from Lyon. Most of the studies were therapeutic (60%), had a public sponsor (88%) and according to the former French legislation had direct individual benefit (56%). Most of the clinical studies were monocentre (52%), with parallel groups (56%), were randomized (60%), controlled (64%) and had an open-label (60%). Most protocols (72%) did not involve invasive investigations. The median values were: total number of patients 90 (12–340), study duration per patient 90 days (7–1080) and visit number per patient 6 (2–14).

Impact of French CPP on readability scores and other lexico-syntactic indicators

The Flesch score was not modified by CPP review (Figure 1). The Cordial[®] score was significantly lower after CPP review (Figure 1) [from 4 (1–14) to 1 (1–13), *P* = 0.014]. Thus for the global ICDs, the information was longer and more complex following CPP review (Table I).

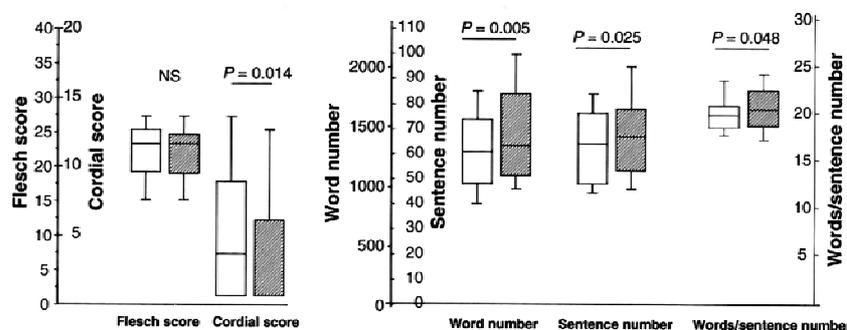


Figure 1 French Comités de Protection des Personnes (CPP) impact on readability scores and other lexico-syntactic indicators (white box: before CPP review; hatched box: after CPP review).

Readability indicators	Before CPP (median, 10th–90th percentile)	After CPP (median, 10th–90th percentile)	P value
Flesch index	24 (16–28)	24 (16–28)	NS
Cordial index	4 (1–14)	1 (1–13)	0.014
Total word number	1279 (852–1786)	1335 (970–2094)	0.005
Total sentence number	65 (46–85)	68 (47–96)	0.025
No. of syllables/word	1.94 (1.87–1.98)	1.93 (1.88–1.97)	NS
No. of words/sentence	20.18 (18.10–23.90)	20.83 (17.54–24.56)	0.048
Average of period length ^a	9.40 (7.70–11.40)	8.90 (7.40–11.300)	0.044
% of parenthesis	11.70 (7.80–21.90)	13.40 (5.20–20.60)	0.026
% of basal vocabulary	60 (56.80–63.40)	59.60 (56.30–62.10)	0.003
% of usual vocabulary	29.50 (27–31.20)	29.50 (27–31)	NS
% of rare vocabulary	10.70 (8.60–13)	11.60 (9.30–13.20)	<0.001
% of fundamental French	77.40 (74.90–80.40)	76.80 (74.40–80)	<0.001

^aRatio between word number and punctuation number.

When we considered the effect of CPP review on the scientific section of the ICD alone, no difference before vs. after was observed using the Flesch score [22 (15–29) vs. 21 (15–29), $P = 0.0277$] nor for the Cordial[®] score [1 (1–15) vs. 1 (1–13), $P = 0.154$]. The before vs. after increase were observed for: total number of words [727 (468–1042) vs. 808 (507–1294), $P = 0.003$], total number of sentences [33 (21–52) vs. 36 (25–58), $P = 0.017$] and total number of words per sentence [20.30 (17.14–24.36) vs. 22.77 (17.13–24.88), $P = 0.021$]. This increase was not observed for the regulatory section [total word number: 481 (380–875) vs. 520 (363–932), $P = 0.466$; total number of sentences: 25 (19–40) vs. 24 (19–46), $P = 0.501$, and total number of words per sentence: 19.70 (16.30–22.88) vs. 19.91 (18.15–24.82), $P = 0.794$]. The Flesch score [28 (17–30) vs. 26 (17–30)] and Cordial[®] score [7 (1–23) vs. 7 (1–21)] were unchanged.

The vocabulary of the regulatory sections were more complex after CPP review, with an increase in the percentage of rare vocabulary [7.50 (6.40–9.70) vs. 8.30 (7.40–10.60), $P = 0.001$] and a decrease in the percentage of fundamental French [82.70 (80.60–84.20) vs. 82.10 (79.60–83.50), $P = 0.008$].

Impact of protocol characteristics on readability indicators for complete ICD

No protocol characteristics had any impact on the variation before and after review for either the Flesch or the Cordial[®] scores, nor on the number of syllables per word. Changes in total number of words before and after review varied considerably between study centre. The difference, after–before was: 228 (186–386.5) for Créteil, 82 (1–339.9) for Grenoble, –61.5 (–265.5–33.5) for

Lyon and 70 (–105–498) for Nancy. Overall difference: 94 (–96–489); $P = 0.045$. Study centre also had an impact on changes in the total number of sentences following review. The difference between after–before CPP review was: 7 (5–14) for Créteil, 4 (0–11.9) for Grenoble, –5.5 (–14.5 to –1.5) for Lyon and 4 (–5–19) for Nancy. Overall difference: 4 (–5–14), $P = 0.022$.

DISCUSSION

According to the correspondent legislation until August 2004, the review of ICDs by French CPP advices did not increase the readability, but increased the length. In the new French law published on the 9 August 2004, after the completion of our study [7], it is clearly stated that the CPP must give an opinion on the validity of the proposed study and on the appropriateness, exhaustiveness and intelligibility of the written information given to patients or healthy volunteers. Under the previous legislation the role of the CCPPRB was purely consultative. According to the new law, the submission of a protocol to a CPP is mandatory and a favourable review should be obtained before the study start. Any advice on changes to be made to the ICDs should be applied.

Previous studies on the impact of IRB on readability of ICFs have been performed in the USA. In 1996, the readability of ICFs in university-sponsored research was studied [9]. A total of 284 ICFs approved by five IRB in one university and one IRB in another university were included. The average reading level required was very high (12.2, which corresponds to a 12th grade or high school graduation reading level) and was independent of the type of IRB, the date of study or the university.

Table 1 French Comités de Protection des Personnes (CPP) impact on readability indicators for complete informed consent form ($N = 25$).

A more recent American study [10] evaluated the effects of local review process performed in 25 study sites on the ICF from two studies of the Tuberculosis Trials Consortium. Two independent reviewers classified the changes made in the approved consent forms into six categories. The Flesch-Kincaid reading grade level was used to assess readability. A median of 46.5 changes (range 3–160) was made per consent form, essentially small changes (median of small changes = 26 per ICF; median of substantial changes = 10 per ICF). After the review process, the ICF were somewhat longer with more words per sentence and the reading level increased by a mean of 0.9 reading levels.

Conscious of the lack of readability of ICFs, IRB often propose readability standards and ICF templates. However in 2003 when Paasche-Orlow et al. [1] analysed the readability in ICFs proposed by IRB from 114 web sites of US medical schools they showed that mean Flesch-Kincaid scores for readability of sample texts exceeded their own stated standard by 2.8 grade levels, and that Federal revision was associated with better readability. These results showed that while producing a standard ICF is of interest, it does not necessarily lead to a better readability.

Our study has several limitations. First, we evaluated different French CPPs using different ICDs. It would have been interesting to submit the same ICD to different CPPs, but this was not allowed. Secondly, the ICD available from CRCs were mainly from public sponsors, nevertheless we showed that the type of sponsor did not influence the impact of CPP review on readability. While the variation in readability scores were not different among centres, the effects of CPP review on the length differed considerably. This suggests the need for national guidelines for the CPP review process.

CONCLUSION

Our study shows that French CPP review does not increase the readability of ICD. Since August 2004, French CPPs are required to examine the intelligibility of ICDs in addition to the scientific and ethical aspects of the research. Our study clearly shows that in most cases, CPP review, while increasing the information given, currently does not increase the readability of these documents. Will the fact that it has recently become

mandatory for the CPP to study the ICD and for any recommendations to be followed, lead to better readability? It is now time for discussion about how to improve the intelligibility of ICD. The future implication of patient associations in the CPP could provide an opportunity to improve ICD. In addition, the use of readability scores could help investigators to write more simple sentences. However, whether this will be effective will need to be tested using validated comprehension scores.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Jean-Louis Quesada for statistical help, Joëlle ElKhoury and Amandine Rialland for ICD collection, and Alison Foote for correcting the manuscript.

REFERENCES

- 1 Paasche-Orlow M., Taylor H., Brancati F. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N. Engl. J. Med.* (2003) **348** 721–726.
- 2 Labasse B. La lisibilité rédactionnelle: fondements et perspectives. *Commun. Lang.* (1999) **121** 86–103.
- 3 Labasse B. Perception et compréhension de l'écrit. in: Combier M., Pesez Y.P. (Eds), *La Chose Imprimée*, Retz, 1999, pp. 458–462.
- 4 Paris A., Cracowski J., Ravanel N. et al. Lisibilité de l'information écrite aux sujets se prêtant à une recherche biomédicale. Une nécessaire remise en question. *La Presse Médicale* (2005) **34** 13–18.
- 5 Philipson S.J., Doyle M.A., Gabram S.G. et al. Informed consent for research: a study to evaluate readability and processability to effect change. *J. Investig. Med.* (1995) **43** 459–467.
- 6 Hammerschmidt D.E., Keane M.A. Institutional Review Board (IRB) review lacks impact on the readability of consent forms for research. *Am. J. Med. Sci.* (1992) **304** 348–351.
- 7 French law on biomedical research. *Journal officiel de la République Française*. Loi no. 2004–806 du 9 août 2004 modifiant la loi no. 88–1138.
- 8 French law on biomedical research. *Journal officiel de la République Française*. Loi no. 88–1138 du 22 décembre 1988.
- 9 Goldstein A.O., Frasier P., Curtis P. et al. Consent form readability in university-sponsored research. *J. Fam. Pract.* (1996) **42** 606–611.
- 10 Burman W., Breese P., Weis S. et al. The effects of local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium. *Control Clin. Trials* (2003) **24** 245–255.

4. QuIP-5

A ce stade de notre travail, nous avons constaté que : la lisibilité lexicosyntaxique des documents d'information est basse et la soumission au CCPPRB ne l'améliore pas. Il faut donc s'interroger sur cette mauvaise lisibilité. *Nous nous sommes intéressés ici à la densité d'information* ⁶⁵ *afin de savoir si elle pouvait être responsable de la mauvaise lisibilité.* Nous avons choisi ce paramètre comme un moyen d'approche de la quantité d'information. Notre idée était assez simple : une mauvaise lisibilité peut-elle s'expliquer par une quantité d'information trop importante. Afin d'avoir un comparatif, nous avons utilisé des textes de vulgarisation scientifique destinés à un public junior ou adulte. La densité d'information est obtenue en rapportant le nombre d'unités élémentaires d'informations UEI au nombre de mots du texte. Une UEI est un mot ou groupe de mot exprimant un concept unique. Ainsi, le mot « médecin » apparaissant pour la première fois dans un texte apporte une information, donc une UEI. S'il revient par la suite dans le même contexte, aucune UEI n'est ajoutée. Par contre, s'il apporte une nouvelle idée, alors nous ajoutons une UEI. Cette notion est différente de la notion classique d'unité de sens. L'unité de sens ou morphème est une unité minimale significative. Si un mot ne peut contenir qu'une UEI, il peut par contre contenir plusieurs unités de sens. Ainsi par exemple, « reviendrez » contient 4 morphèmes : « re » qui rappelle la répétition, « venir », le temps futur et la 2^o personne de politesse. L'UEI est un concept plus global. Nous avons préféré cette approche de manière à travailler de la même manière que dans le travail publié par Campbell et al. ⁶⁶.

Lisibilité et densité d'information en recherche biomédicale

Claire Okais, Adeline Paris et Jean-Luc Cracowski

INSERM, CIC 003, CHU Grenoble, Grenoble, France

Texte reçu le 4 novembre 2006 ; accepté le 29 janvier 2007

Mots clés :

recherche biomédicale ;
lisibilité ;
densité d'information ;
formulaire
d'information
et de consentement

Résumé – Objectif. Les objectifs de notre étude ont été de comparer la lisibilité lexicosyntaxique et la densité d'information dans des formulaires d'information et de consentement utilisés en recherche biomédicale par rapport à ceux de textes scientifiques destinés au grand public. De plus, nous avons étudié s'il existait une corrélation entre la lisibilité et la densité d'information.

Méthodes. Quinze formulaires d'information et de consentement, 6 articles de la revue « Sciences et Avenir » et 6 de la revue « Sciences et Vie Junior » ont été analysés. La lisibilité lexicosyntaxique a été évaluée par l'indice de Flesch, et la densité d'information par le nombre d'unités élémentaires d'information par mot.

Résultats. L'indice de lisibilité était plus faible dans les formulaires d'information et de consentement (25, 17-32) que dans « Sciences et Avenir » (32, 29-38), et il était encore plus élevé dans « Sciences et Vie Junior » (42, 38-57). Paradoxalement, la densité d'information était comparable dans « Sciences et Vie Junior » (0,24 ; [0,21-0,27]) et les formulaires d'information et de consentement (0,24 ; [0,22-0,26]), et plus élevée dans « Sciences et Avenir » (0,32 ; [0,26-0,38]).

Conclusion. Les formulaires d'information et de consentement sont moins lisibles mais paradoxalement moins denses que des textes scientifiques pour adultes, et il n'existe pas de corrélation entre densité et lisibilité.

Keywords:

biomedical research;
readability;
information density;
informed consent form

Abstract – Readability and Information Density in Biomedical Research.

Objective. This study was performed in order to compare the lexicosyntactic readability, and the information density in the informed consent forms used in biomedical research, in comparison with standard scientific texts dedicated to the general population. In addition, we studied whether there is a correlation between information readability and density.

Methods. Fifteen informed consent forms, 6 articles from “Sciences et Avenir” and 6 articles from “Sciences et Vie Junior” were analyzed. The lexicosyntactic readability was calculated using the Flesch score, and the information density using the number of information bits related to the number of words.

Results. The lexicosyntactic readability was lower in the informed consent forms (25, 17-32) compared with “Sciences et Avenir” (32, 29-38), but even higher in “Sciences et Vie Junior” (42, 38-57). Conversely, the information density was similar in “Sciences et Vie Junior” (0.24, [0.21-0.27]) and the informed consent forms (0.24, [0.22-0.26]), but higher in “Sciences et Avenir” (0.32, [0.26-0.38]).

Conclusion. Informed consent forms are less readable, but paradoxically less dense than scientific papers dedicated to the general population. There is no correlation between density and readability.

1. Introduction

Dans le cadre de toute recherche biomédicale, l'investigateur doit rédiger un formulaire d'information et de consentement à destination de la personne se prêtant à une étude.^[1] Ce document permet de recueillir son consentement écrit, c'est-à-dire son accord signé, après lui avoir expliqué clairement et en détail le

déroulement de la recherche, par l'intermédiaire d'un formulaire d'information écrit et d'un entretien oral durant lequel elle peut poser toutes les questions qu'elle souhaite.

Ce document doit contenir les éléments nécessaires et suffisants à la compréhension de l'étude pour un sujet sans culture médicale spécifique. L'information délivrée doit non seulement être exhaustive (objectif et durée de l'étude, méthodologie, bénéfices

et risques attendus, avis du Comité de Protection des Personnes [CPP]), mais elle doit également être lisible et compréhensible. Cependant, les Formulaires d'Information et de Consentement (FIC) présentent une lisibilité inférieure à celle des sujets de version latine proposés à l'agrégation de lettres classiques.^[2] De plus, nous avons montré que la révision par le CPP des documents d'information conduisait à une augmentation de la longueur de ceux-ci sans en améliorer leur lisibilité lexicosyntaxique.^[3] Pour cela, l'utilisation d'indicateurs quantitatifs de la densité d'information et de la lisibilité lexicosyntaxique des formulaires d'information et de consentement pourrait être un outil intéressant pour le CPP lors de l'analyse des formulaires d'information et de consentement.

D'après Labasse, l'essentiel des facteurs intervenant dans la perception et la compréhension d'un texte peut être schématiquement ramené à quatre grandes catégories de processus : perceptifs (ou visuels), acquisitifs (ou lexicosyntaxiques), logiques (ou interprétatifs), et gnosiques (ou figuratifs). Cette typologie primaire permet en effet de distinguer des problèmes éditoriaux souvent confondus : les questions de lisibilité graphique (« j'ai du mal à lire »), de lisibilité lexicosyntaxique (« le texte est fatigant »), de cohérence (« c'est confus, je ne vois pas le rapport... »), et de représentabilité (« je ne vois pas de quoi on parle »).^[4]

Il existe quelques techniques simples dont le but est de mesurer le degré de lisibilité lexicosyntaxique d'un document écrit. Ces indices, comme l'indice de Flesch, constituent des indicateurs intéressants, à la facilité de décodage lexicosyntaxique d'un document, mais ne constituent pas des indices d'intelligibilité. C'est pourquoi certains auteurs se sont intéressés à un autre paramètre correspondant à la densité d'information.^[5] Ce paramètre, que nous avons nommé Unité Élémentaire d'Information (UEI) pour « bit » ou « information unit » en anglais, permet d'avoir un indice de la densité d'information lorsqu'il est rapporté au nombre de mots ou de phrases d'un texte. Ce paramètre n'a pas été utilisé en langue française.

Les objectifs de notre étude ont donc été de comparer la lisibilité lexicosyntaxique, évaluée par l'indice de Flesch, et la densité d'information, évaluée par le nombre d'UEI/nombre de mots, dans des formulaires d'information et de consentement à des textes scientifiques destinés au grand public adulte ou jeune, et de déterminer s'il existe dans les FIC une corrélation entre la lisibilité lexicosyntaxique et la densité d'information.

2. Méthodes

2.1. Documents analysés

Trois catégories de documents ont été étudiées au cours de cette étude. La procédure de traitement des textes a été la

même que dans Quip1.^[2] Dans chaque document (toutes catégories confondues), tous les signes de ponctuation (sauf la virgule) ont été remplacés par un point, les titres des paragraphes ont été supprimés, ainsi que les puces, numéros, hiérarchisation, bordures, trames, en-têtes et pieds de page. Les parties contenant les coordonnées des personnes ou organismes participant à la recherche et celle réservée à la signature ont été supprimées.

2.1.1. Formulaires d'information et de consentement

Quinze FIC destinés au volontaire, de diverses études menées en collaboration avec le CIC (Centre d'Investigation Clinique) du CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Grenoble ont été utilisés. Ils proviennent de quinze protocoles d'études de recherche biomédicale qui ont été soumis et ont obtenu un avis favorable du CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) maintenant appelé CPP (Comité de Protection des Personnes). Ils ont été choisis de manière aléatoire parmi les vingt-neuf utilisés dans l'étude Quip1.^[2]

2.1.2. Articles de Sciences et Vie Junior

Six articles provenant de la revue SVJ (Sciences et Vie Junior), éditeur Viapresse, (trois du mois de février 2006 et trois du mois de mars 2006) ont été choisis de manière aléatoire indépendamment du sujet, en fonction de leur taille, et les photos, schémas et commentaires contenus dans les articles ont été exclus.

2.1.3. Articles de Sciences et Avenir

Six articles provenant de la revue SA (Sciences et Avenir), éditeur Multimedia, (trois du mois de février 2006 et trois du mois de mars 2006) ont été choisis et traités de la même manière que ceux de Sciences et Vie Junior.

2.2. Tests utilisés

2.2.1. Lisibilité lexicosyntaxique

Elle est exprimée par l'indice de Flesch,^[2] de 0 à 100 ; 0 correspondant à une lisibilité nulle et 100 à une lisibilité parfaite. Cet indice, disponible dans les options de grammaire et d'orthographe du logiciel Word (Microsoft®), est calculé sur la base de la moyenne de mots par phrase (MMP) et de la moyenne de syllabes par mots (MSM), selon la formule $206.835 - (1.015 \times \text{MMP}) - (84.6 \times \text{MSM})$.

Tableau I. Caractéristiques des textes étudiés.

	SVJ (n = 6) (Médiane, 10°-90° percentile)	SA (n = 6) (Médiane, 10°-90° percentile)	FIC (n = 15) (Médiane, 10°-90° percentile)
Nombre de mots	1939 (1563-2275)	1523 (1320-2253)	1078 (567-2066)
Nombre de phrases	113 (94-175)	75 (61-159)	57 (25-100)
Nombre d'UEI	465 (410-529)	481 (397-603)	276 (140-476)
Nombre de mots/nombre de phrases	16,7 (12,3-20,8)	19,0 (14,3-24,2)	19,5 (16,4-23,6)

UEI : Unité Élémentaire d'Information ; **SVJ** : Sciences et Vie Junior ; **SA** : Sciences et Avenir ; **FIC** : Formulaire d'Information et de Consentement.

2.2.2. Densité d'information

Elle est basée sur l'identification des UEI. Les UEI ont été définies comme un mot ou un groupe de mots révélant un concept unique du texte et permettant ainsi sa compréhension. Tous les mots sont concernés : verbe, nom, adjectif, adverbe. Chaque UEI n'est comptée qu'une seule fois lors de sa première apparition dans le document, sauf si celle-ci se représentant dans le texte est nécessaire à la compréhension du texte, auquel cas elle est de nouveau comptabilisée.

Un même opérateur a analysé l'ensemble des 27 textes. Une vérification a été réalisée par un second opérateur indépendant sur 4 documents.

Le nombre d'UEI a été rapporté au nombre de mots et au nombre de phrases, afin d'avoir deux indices de densité d'information comparables pour des textes de longueur différente, ce qui permet de déterminer les deux indices suivants : nombre d'UEI/nombre de mots et nombre d'UEI/nombre de phrases.

2.3. Analyse des données

Le seuil de signification retenu pour chaque analyse est de 0,05 pour conclure au risque d'erreur alpha de 5 %, corrigé par la méthode de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

2.3.1. Analyse descriptive de l'ensemble des documents

Les variables quantitatives ont été exprimées par leur médiane et les 10^e et 90^e percentiles.

2.3.2. Analyse statistique

La comparaison de l'indice de lisibilité lexicosyntaxique de Flesch, du nombre d'UEI/nombre de mots et du nombre d'UEI/nombre de phrases entre les trois types de textes ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les comparaisons *post hoc* 2 à 2 ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney, en appliquant la correction de Bonferroni avec un seuil de significativité de 0,05/3 soit 0,017.

2.3.3. Corrélation lisibilité-densité d'information

Elle a été exprimée par le coefficient de Spearman pour l'ensemble des textes.

2.3.4. Calcul du nombre de textes

Dans une étude préalable, le nombre d'UEI/nombre de mots dans les FIC était de $0,242 \pm 0,025$. Compte tenu d'une puissance de 90 %, d'un risque alpha de 0,05, et d'une différence attendue de 20 %, c'est-à-dire de 0,0484, le nombre de textes à étudier était de 4 par groupe, augmenté à 6 pour tenir compte des comparaisons multiples. Dans le groupe FIC, le nombre de textes étudiés a été porté à 15 afin de pouvoir faire une corrélation lisibilité-densité d'information.

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive des textes étudiés

Les caractéristiques des documents étudiés sont résumées dans le tableau I.

3.2. Comparaison des trois types de documents

Les valeurs des indices de Flesch, du nombre d'UEI/nombre de mots et du nombre d'UEI/nombre de phrases sont détaillées dans la figure 1. Globalement, l'indice de lisibilité est plus faible dans les FIC que dans SA, et il est encore plus élevé dans SVJ. Concernant la densité d'information, elle est comparable dans SVJ et FIC, et plus élevée dans SA.

3.3. Analyse de la corrélation lisibilité-densité d'information

Le nombre d'UEI/nombre de mots n'est pas corrélé à l'indice de Flesch quelque soit le type de texte ($p = 0,27$ pour l'ensemble ;

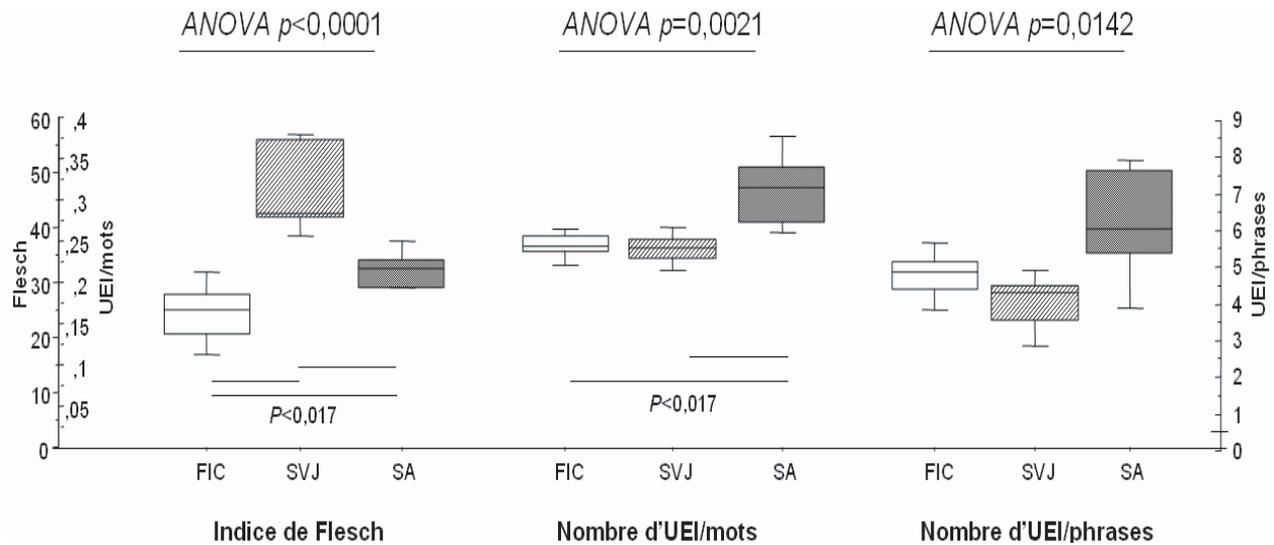


Fig. 1. Indice de Flesch, nombre d'UEI/nombre de mots, nombre d'UEI/nombre de phrases pour chaque type de texte.

La barre centrale du rectangle correspond à la médiane, les extrémités du rectangle aux 25^e et 75^e percentiles, les extrémités des barres aux 10^e et 90^e percentiles. En comparaison *post hoc* 2 à 2 pour le nombre d'UEI/nombre de phrases, il existe une tendance pour une différence entre tous les groupes 2 à 2, mais comprise entre $p < 0,05$ et $p < 0,017$ donc non significative. **FIC** : Formulaires d'Information et de Consentement; **SVJ** : Sciences et Vie Junior; **SA** : Sciences et Avenir.

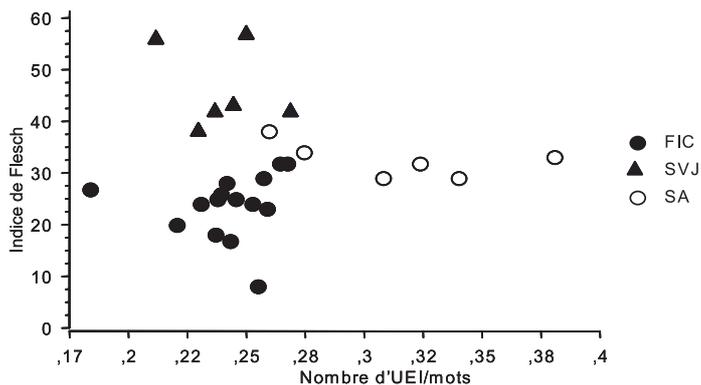


Fig. 2. Corrélation entre Indice de lisibilité lexicosyntaxique de Flesch et nombre d'UEI/mots.

FIC : Formulaires d'Information et de Consentement; **SVJ** : Sciences et Vie Junior; **SA** : Sciences et Avenir; **UEI** : Unité Élémentaire d'Information.

figure 2). Par contre, le nombre d'UEI/nombre de phrases est corrélé à l'indice de lisibilité lexicosyntaxique de Flesch ($p = 0,02$). Cependant, si l'on introduit comme covariable le nombre de mots par phrases, cette corrélation disparaît.

4. Discussion

En synthèse, nous retrouvons une plus faible lisibilité dans les formulaires d'information et de consentement que dans des textes scientifiques généraux destinés aux adultes et aux enfants. Cette plus faible lisibilité des formulaires d'information et de consentement est retrouvée malgré une densité d'information plus faible

que celle de textes scientifiques pour adultes, la densité étant comparable à celle de textes scientifiques destinés aux enfants. De plus, il n'existe pas de corrélation entre densité d'information et lisibilité.

Nous retrouvons que la lisibilité lexicosyntaxique est variable en fonction du type de document. Ce résultat était prévisible vu le public auquel s'adresse chaque type de document (public enfant pour Sciences et Vie Junior, et adulte pour Sciences et Avenir). Cependant, les formulaires d'information et de consentement devraient présenter un indice de lisibilité de la même difficulté que pour les textes de Sciences et Avenir, puisque la majorité des volontaires pour une étude clinique sont majeurs. La lisibilité de ces documents est donc faible et ils peuvent être très difficilement abordables par un sujet n'ayant aucune culture scientifique et médicale. Une réflexion est d'ailleurs menée sur l'impact de cette faible lisibilité sur la compréhension des volontaires ainsi que sur des mesures susceptibles d'améliorer la lisibilité des formulaires.^[6] Ainsi, chez des volontaires sains, la compréhension est meilleure chez ceux qui ont bénéficié d'un formulaire d'information et de consentement amélioré, et ayant un meilleur indice de lisibilité de Flesch.^[6] Il serait intéressant de mener un travail de vulgarisation des termes médicaux utilisés dans ces formulaires afin de permettre au volontaire de mieux appréhender et comprendre l'étude qui lui est proposée.

En ce qui concerne la densité d'information exprimée en nombre d'UEI/nombre de mots, nous avons pu remarquer qu'elle présentait une différence significative entre les documents de Sciences et Vie Junior et Sciences et Avenir, et entre ceux de

Sciences et Avenir et les formulaires d'information et de consentement, mais pas entre ceux de Sciences et Vie Junior et les formulaires d'information. Les formulaires d'information et de consentement sont donc paradoxalement peu denses en information. Ceci peut s'expliquer par la répétition de certaines informations entre le formulaire d'information et celui de consentement et aussi par la faible densité d'information des paragraphes réglementaires. La question d'une corrélation entre compréhension et densité de l'information reste à étudier.

Il n'y a pas de corrélation entre l'indice de Flesch et la densité de l'information exprimée en nombre d'UEI/nombre de mots ou en nombre d'UEI/nombre de phrases, si l'on introduit le nombre de mots/nombre de phrases comme covariable, pour les formulaires d'information et de consentement. La lisibilité lexicosyntaxique n'est donc pas liée à la densité d'information.

Du point de vue linguistique, il existe un certain nombre de règles pour faciliter la lecture des textes.^[7] Ces règles touchent deux types de paramètres : d'une part le niveau lexicosyntaxique avec la syntaxe (nombre de mots, longueur des phrases évalué avec l'indice de Flesch par exemple...) et la sémantique (choix du vocabulaire...) et d'autre part le niveau typographique (ex : les polices et tailles de caractère, disposition des paragraphes). Comme nous l'avons vu précédemment il est possible de mesurer l'indice de lisibilité et la densité d'information des formulaires d'information et de consentement. Cependant, ces paramètres ne reflètent pas à eux seuls la qualité de l'information donnée aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale. En effet, l'information écrite est complétée par une information orale lors d'un entretien entre le volontaire et le médecin. Ainsi, la qualité de la visite d'inclusion est un élément fondamental à la bonne compréhension et information du déroulement de l'étude. Par exemple, un questionnaire oral a été soumis aux patients inclus dans un essai clinique d'urgence portant sur l'infarctus du myocarde.^[8] Il a alors été constaté que parmi les patients ayant accepté de participer à l'étude, seuls 19 % d'entre eux avaient lu les formulaires d'information et de consentement alors que 81 % d'entre eux disaient avoir bien compris l'information qui leur avait été donnée lors de l'entretien oral avec le médecin investigateur.

5. Conclusion

En conclusion, les formulaires d'information et de consentement sont moins lisibles mais paradoxalement moins denses que des textes scientifiques pour adultes, et il n'existe pas de corrélation entre densité et lisibilité. Nous avons récemment montré qu'une amélioration de la lisibilité améliorerait la compréhension.^[6] Il reste actuellement à étudier l'effet de l'augmentation de la densité d'information sur cette compréhension.

Références

1. Loi Française sur la recherche biomédicale. Journal officiel de la République Française, Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 modifiant la loi n° 88-1138. <http://www.legifrance.gouv.fr/>
2. Paris A, Cracowski JL, Ravanel N, *et al.* Lisibilité de l'information écrite aux sujets se prêtant à une recherche biomédicale. Une nécessaire remise en question. *Presse Med* 2005; 34: 13-18
3. Paris A, Cracowski JL, Maison P, Radauceanu A, *et al.* Impact of French « Comités de Protection des Personnes » on the readability of Informed Consent Documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 395-399
4. Labasse B. Perception et compréhension de l'écrit. In: M Combier & Y Pesez (Eds), Paris. La chose imprimée 1999; 458-462
5. Campbell FA, Goldman BD, Boccia ML, *et al.* The effect of format modifications and reading comprehension on recall of informed consent information by low-income parents: a comparison of print, video, and computer-based presentations. *Patient Educ Couns* 2004; 53: 205-216
6. Paris A, Nogueira da Gama Chaves D, Cornu C, *et al.* Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single blind randomised controlled study. *Fundam Clin Pharmacol*, in press.
7. Gélinas Chebat C, Préfontaine C, Le Cavallier J, *et al.* Lisibilité, intelligibilité de documents d'information, novembre 1992. Faculté des Sciences humaines, Université du Québec à Montréal (UQAM). <http://www.ling.uqam.ca/sato/publications/bibliographie/C3lisib.htm>
8. Williams BF, French JK, White HD, *et al.* Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* 2003; 361: 918-922

Correspondance et offprints : Jean-Luc Cracowski, Centre d'Investigation Clinique, INSERM, Rez de chaussée haut, CHU Michallon, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France.
E-mail : JLCracowski@chu-grenoble.fr

5. QuIP-2

Après avoir montré dans l'étude QuIP-1 que les documents d'information étaient peu lisibles, nous nous sommes demandé s'il pouvait y avoir un impact sur la compréhension.

- dans un premier temps, nous avons *traduit, adapté et validé le contenu d'un questionnaire objectif et subjectif pour évaluer la compréhension de l'information* en recherche biomédicale chez des volontaires sains : le QCFic ⁶⁷

- dans un second temps, nous avons mené une étude fictive randomisée contrôlée en plan factoriel avec 4 groupes de volontaires sains ⁶⁸ dont *l'objectif est d'évaluer l'impact de deux méthodes d'amélioration de l'information sur la compréhension*. Les volontaires lisent un formulaire parmi les 4 suivants : formulaire original, formulaire ayant une meilleure lisibilité lexicosyntaxique, formulaire retravaillé par un groupe de travail et combinaison des deux méthodes d'amélioration. Le questionnaire précédemment validé au niveau de son contenu a été utilisé comme outil d'évaluation.

French adaptation and preliminary validation of a questionnaire to evaluate understanding of informed consent documents in phase I biomedical research

Adeline Paris^{a,b}, Catherine Cornu^c, Pascal Auquier^d, Patrick Maison^e, Anca Radauceanu^f, Christian Brandt^g, Muriel Salvat-Melis^{a,b}, Marc Hommel^a, Jean-Luc Cracowski^{a,b*}

^aInserm Clinical Research Center, Grenoble, France

^bPharmacology Laboratory, HP2 EA3745, Grenoble University, Grenoble, France

^cInserm Clinical Research Center, Lyon, France

^dPublic Health Department, University Hospital Timone, Marseille, France

^eClinical Pharmacology Unit, Créteil, France

^fInserm Clinical Research Center, Nancy, France

^gInserm Clinical Research Center, Strasbourg, France

Keywords

comprehension,
French validation,
informed consent
document,
questionnaire

Received 11 April 2005;
revised 7 July 2005;
accepted 30 November 2005

*Correspondence and reprints:
jlcracowski@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

The content of informed consent documents (ICD) is a crucial element in the process of providing information to participants in biomedical research. Clear comprehension of the information, i.e. the ability to understand its meaning and its consequences, is of utmost importance. The objective of this study was to describe the different steps in the French adaptation and preliminary validation of the Qualité de Compréhension des Formulaires d'information et de consentement (QCFic) questionnaire (<http://www.lyon.inserm.fr/cic-grenoble>) based on the American Quality of Informed Consent (QuIC) questionnaire. Adaptation and preliminary validation of the QuIC for use in France was composed of five principal steps: translation, scientific validation, lexical validation, edition of gold-standard answers and a pilot study. Each stage was conducted by independent groups of experts, under the coordination of the study board. Thirteen questions were added and one was suppressed. Two steps were required for the scientific validation and for lexical validation, 21 modifications were proposed. Relative to gold-standard answers, the three experts gave the same answer for 24 questions and for nine other questions, two of the three gave identical answers, which were validated by the study board. Results of a pilot study showed a global QCFic score of 88.99 (84.13–90.92) and no specific commentary was made about the content of the questions, so no more modification needed to be made. A preliminary validated French questionnaire, the QCFic, is now available to evaluate the quality of an informed consent document in phase I clinical trials. It is quick and easy to use.

INTRODUCTION

The content of informed consent documents (ICD) is a crucial element in the process of providing information

to participants in biomedical research. The information given to a person taking part in a study is both written and oral. For the written component, the ICD, all pertinent information should be presented in a clear

and simple form and the document must be signed before participation in a study can begin. Volunteers must be able to ask the investigators any questions concerning the study before signing the consent form and both parties should keep a copy of the signed document. Clear comprehension of the information, i.e. the ability to understand its meaning and its consequences, is of utmost importance. However, investigators sometimes have the feeling that volunteers do not fully understand the major concepts of the study in which they are enrolled. This feeling has been confirmed by several studies: A study conducted in two public hospitals [1] showed that 40.7% and 74.5% of the patients, respectively, did not understand the content of the ICD for clinical studies in which they were enrolled, one involving invasive examinations and another involving surgery. In a third study, 156 veterans were interviewed to determine their degree of understanding of a clinical protocol for which they had signed a consent form [2]. Less than 10 weeks after signing, they were interviewed. Only 10% could totally describe the objective of the study. More recently, Joffe et al. [3] validated a questionnaire to determine the quality of informed consent in phase 1, 2 and 3 of cancer clinical trials. They sent it to 287 patients and 207 of them answered it [4]. The main result was that many patients did not recognize non-standard treatment (74%), the potential for incremental risk (63%) or the uncertainty of benefit to themselves (29%).

In France, no study is available about the understanding of ICDs and how to improve them. We carried out an initial study, QuIP-1 [5] in which we compared the lexico-syntactic readability of French ICDs, from the Rhône-Alpes region (France) with reference texts corresponding to five school levels, using the Flesch and the Cordial® readability scores. We showed that lexico-syntactic readability of French informed consent documents was worse than the readability score of the most difficult reference texts (University level). In a subsequent study, QuIP-3, we further showed that review by a French 'Comité de protection des personnes' (CPP) did not improve the lexico-syntactic readability of an ICD [6]. We currently wish to assess the comprehension of the ICD for a phase I clinical trial, and validated a specific questionnaire as a tool for the evaluation of the comprehension.

The objective of this study was to describe the different steps in the French adaptation and preliminary validation of the Qualité de Compréhension des Formulaire d'information et de consentement questionnaire (QCFic)

(http://www.lyon.inserm.fr/cic-grenoble/VFrancaise/pages_accueil/page_principale8.htm) based on the American Quality of Informed Consent (QuIC) questionnaire for cancer patients [3] but adapted to a phase 1 trial in France.

MATERIALS AND METHODS

Adaptation and validation of the QuIC for use in France was composed of five consecutive logical steps, as described in *Figure 1*: translation, scientific validation, lexical validation, edition of gold-standard answers and a pilot study. A study board (composed of two clinical research experts) was in charge of the set up of the study and of the coordination of the different French-speaking experts at each step of the process.

The QuIC is composed of two parts: Part A (20 questions) measures objective understanding and Part B (14 questions) measures subjective understanding. The questions are classified into 13 'domains of information' that derive from the eight basic elements specified by US federal regulations.

The proposed responses to each question of Part A are 'Disagree', 'Unsure' and 'Agree'. For each question, correct answers are assigned a score of 100 points, incorrect answers are assigned a score of 0 points, and 'unsure' are assigned a score of 50 points. In order to avoid the effect of a middle category, the QCFic comprised four items: 'Disagree', 'Tend to disagree', 'Tend to agree' and 'Agree'. For Part B, responses are on a five-point scale, anchored by 'I didn't understand this at all' and 'I understood this very well'. To calculate a summary score for Part B (subjective understanding), we averaged responses to each of the 14 questions. The raw average is then scaled from 0–100 as follows: summary score = (raw average – 1) × 25. In QCFic, Part B was left unchanged.

Translation and adaptation to French legislation

First, the English QuIC questionnaire was translated into French by the study board. Secondly, it was adapted to reflect current French legislation and for use in phase I clinical studies with healthy volunteers rather than in cancer studies involving patients.

Scientific validation

The French version of the QuIC, renamed QCFic, was submitted to five experts in clinical research (physicians working in clinical research facilities). They were asked to give an independent scientific opinion about each

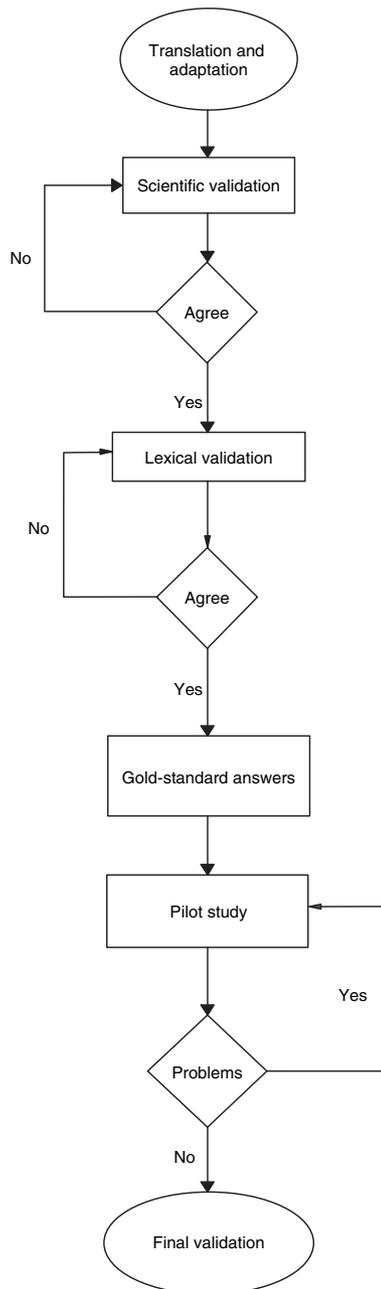


Figure 1 Scheme of validation of the QCFic.

question in terms of French legislation and relative to a phase I study. They were authorized to create or to suppress questions, or to modify their content.

Questions that generated three or more expert commentaries were modified during a study board meeting. The new version of the QCFic was resubmitted to the five experts repeatedly until no more substantial modifica-

tions were recommended, i.e. no question generated three or more commentaries.

Lexical validation

The scientifically validated version of QCFic was submitted independently to a clinical research nurse, a person in charge of local family associations and a healthy volunteer. They were asked to propose modifications to the vocabulary used in the QCFic so as to improve its comprehension. If two or more readers suggested modifying a question the suggestions were studied and any modification made in a study board meeting. At the end of this stage, we considered the QCFic as finalized and suitable for submission to healthy volunteers for the pilot phase.

Gold-standard answers

Three experts (one physician in charge of a clinical research centre, one member of a CPP qualified in ethics and one statistician) were asked to read the informed consent form chosen for our QuIP-2 study (actually in process: Quality of written information to volunteers in clinical research: controlled randomized multicentre study evaluating impact of two methods of amelioration of comprehension). For each question of Part A of the QCFic they had to indicate the answer that they considered as correct among the four proposed ('Disagree', 'Tend to disagree', 'Tend to agree' and 'Agree'). The final 'standard' answer for each question was considered as that chosen by the majority (two or three experts). If the three experts had a different opinion, a fourth expert was consulted and the study board decided the 'standard' answer. No gold-standard responses were required for Part B as it measures subjective comprehension.

Domain of information

In the QCFic, we recreated six 'domains of information'. Each question was assigned to one domain.

Scoring

The scoring of the QCFic was realized by the members of the study board and inspired by that of the QuIC, with a score per question, per dimension for each part, per part and a final score.

For Part A, the 'standard' answer must be 'Agree' or 'Disagree'. It is scored as 100/100, an opposing answer as 0/100 and the intermediaries as 33/100 and 66/100. For example, if 'Agree' is the standard answer, the scores are: 'Agree' 100/100, 'Tend to agree' 66/100, 'Tend to disagree' 33/100 and 'Disagree' 0/100. However, if the

'standard' answer is 'Disagree', it will be scored 100/100, 'Tend to disagree' 66/100, 'Tend to agree' 33/100 and 'Agree' 0/100.

For Part B, the five answers are scored 0, 25, 50, 75 and 100/100 from 'I didn't understand this at all' to 'I understood this very well'. A score for each 'domain of information' in each part was obtained by averaging the score for each question in that domain. For each part, the average of all scores was made to give two scores. The average of these two scores give the final result.

The volunteers were asked to answer each question, but if an answer was omitted the question was not counted in the average. If more than half of the questions (of a domain or of a part) were unanswered, we considered the value as missing.

Pilot study

The last stage of preliminary validation was a pilot study with 10 healthy volunteers recruited from the general population by announcement. They had to be 18–45 years old and not illiterate. They were given oral information, but did not sign an informed consent for this study to avoid a bias.

They were given 30 min (minimum) to read an informed consent. The ICD was randomly chosen between the three available at the Grenoble Clinical Research Center between 2001 January and 2004 June, intended to healthy volunteers in phase I study, as this is the target population of the QCFic. They were subsequently interviewed by a member of the study board for their opinion and to determine whether they had any difficulties comprehending the QCFic.

Statistical analyses

Only descriptive analyses were realized. Quantitative data were described by median, 25th and 75th percentiles and qualitative data by size and percentage.

RESULTS

Translation and adaptation to French legislation

The first phase was translation of the QuIC with adaptation of the vocabulary according to French legislation and to the type of study we targeted, i.e. phase I. Thus all questions involving the term 'cancer' or any term relative to the fact that the subject was ill were changed. Questions not applicable or not adapted to healthy volunteers were suppressed. Others questions specific to clinical trials in healthy volunteers were added. Thirteen questions were added (A5, A12, A13,

A15, A16, A20, A21, A24, A25, A26, A27, A30 and A31 of the final QCFic) and one was suppressed (A5 of the QuIC) resulting in 32 questions in Part A. No modification was made to Part B of QCFic.

Scientific validation

Two steps were required for the scientific validation. First, for Part A, two questions were added (relative to exclusion period and payment of volunteers: A32 and A33 of the final QCFic), one suppressed (concerning the proposition of alternative treatment procedures) and 18 were modified. No changes were requested by the five experts to section B.

Secondly, the QCFic was submitted again to the five experts who formulated eight modifications to questions in Part A. In Part B, one question (B9 of the QuIC, concerning the alternatives to participation in the clinical trial) was suppressed and one modification made. After this step, in the experts' opinion no further modifications were required. The final version of QCFic contained 33 questions in Part A and 13 in Part B. Modifications concerned the lexicon and not the meaning of the question.

Lexical validation

The next step of the QCFic validation was lexical. As explained above, three people gave advice and proposed modifications to 12 questions in Part A and to nine questions in Part B.

Gold-standard answers

For the 33 questions in Part A of the QCFic, the three experts gave the same answer for 24 of them. For the nine other questions, two of the three gave identical answers, which were validated by the study board. The study board did not need to consult a fourth expert.

Dimension of information

The information was divided into six domains: 'Notion of Experimentation', 'Objective of the study', 'Methodology', 'Legal obligations', 'Benefit/risk and constraints' and 'Subject protection'. The number of questions in each domain is given in *Table I*.

Pilot study

Population

The median age of the population of 10 healthy volunteers was 29.5 years (24–34). This population comprised seven women (70%) and three men (30%).

Table I Repartition of the 46 questions in each six dimensions of information.

Dimension name	Number of question(s)	
	Part A	Part B
Experimentation notion	2	1
Objective of the study	5	1
Methodology	10	4
Legal obligation	3	2
Benefit/risk and constraints	4	3
Subject protection	9	2
Total number of questions	33	13

Table II Score results of each dimension of information for each part of the QCFic ($n = 10$).

Dimension name	Score [%; median (25th to 75th percentiles)]	
	Part A	Part B
Experimentation notion	100 (83–100)	100 (75–100)
Objective of the study	56.50 (53–86.40)	87.50 (75–100)
Methodology	89.95 (80–93.30)	96.88 (87.50–100)
Legal obligation	66.67 (66.67–100)	100 (75–100)
Benefit/risk and constraints	100 (100–100)	100 (91.67–100)
Subject protection	87 (77.78–88.89)	100 (100–100)
Total scores	83.18 (80.70–86.82)	92.31 (88.46–98.08)

Five of them (50%) were students, two teachers (20%), one a technical salesman (10%), one a cleaner (10%) and one a work integration consultant (10%). All were Caucasian (100%) and three (30%) were working or studying in the medical domain.

QCFic

The time required to read the ICD was 30 min for everybody, which was the minimum time required by the study board. Volunteers took a median time of 10 min (10–13) to answer the 46 questions.

The global QCFic score was 88.99 (84.13–90.92), but there were major differences between the scores for the different domains in parts A and B (see *Table II*). No specific commentary was made about the content of the questions, so no modification needed to be made.

DISCUSSION

We have constructed and preliminary validated a questionnaire, the QCFic, that is ready to be used to evaluate understanding of French informed consent

documents in a population of healthy volunteers, adapted from a previously validated American one [3]. We choose to focus our study on phase I clinical trial because it is the first step of clinical research. Evaluation of understanding in a patient population will be the next step.

There are major differences between the American QuIC and the French QCFic. As stated in the introduction, the QuIC is used to assess understanding of ICD in phase 1, 2 and 3 of cancer clinical trials. With our adapted version, QCFic, we focused on the understanding of French ICDs in phase 1 clinical studies, in healthy volunteers. Finally, we improved the QCFic with questions that seemed pertinent to us in the process of informed consent: the fact that an independent committee had studied the protocol, that the volunteer can consult his computerised personnel data and modify it or oppose it, and that the sponsor is required to take out an insurance policy.

Another difference between QuIC and QCFic concerns the domains of information. For clarity, we grouped together the questions of the QCFic into five domains in accordance with French legislation [7] and the major elements that seem to us as essential that they are understood by volunteers.

We also decided to modify the choices for the responses. This allowed us to avoid the problem of a 'middle response'. For Part B, we retained choices, which, although probably not optimal because of the uneven number, allowed us to propose a sufficient number of possibilities to attest subjective comprehension. Finally, we could not carry out a test–retest check because a 'time-effect' would have occurred.

For the pilot study, no correlations were made because of the limited number of volunteers included. These aspects of comprehension will be specifically studied in the next study including 200 subjects (QuIP-2 study currently in progress). Nevertheless, we observed that two domains of information were misunderstood by the volunteers (i.e. the score in Part A was low): the objective of the study and the legal obligations. Moreover, for all domains of information, the score in Part A (objective understanding) was lower than that in Part B (subjective understanding). It seems that subjects overestimate their understanding. These first results suggest that it is necessary to improve the comprehensibility of ICDs intended for healthy volunteers. The QCFic is a new tool to assess the degree of comprehension of ICDs given to healthy French speaking volunteers in phase I clinical trials.

CONCLUSION

A preliminary validated French questionnaire, the QCFic, would be after full validation a new had to evaluate the quality of an informed consent document in phase I clinical trials. It is quick and easy to use. This questionnaire of comprehension is currently being used in a study to determine whether the different methods aimed at improving the readability and comprehension of ICDs used in studies involving healthy volunteers do in fact improve their comprehension.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Chantal Veyret, Nicole Henquin, Dominique Abry and Céline Piekarski for their participation in the lexical validation, Jean-Luc Bosson, Jean-Louis Quesada and Christophe Ribuot for their determination of gold-standard answers, and Alison Foote for correcting the manuscript.

REFERENCES

- Williams M.V., Parker R.M., Baker D.W. et al. Inadequate functional health literacy among patients at two public hospitals. *JAMA* (1995) **274** 1677–1682.
- Riecken H.W., Ravich R. Informed consent to biomedical research in Veterans Administration Hospitals. *JAMA* (1982) **248** 344–348.
- Joffe S., Cook E.F., Cleary P.D. et al. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J. Natl Cancer Inst.* (2001) **93** 139–147.
- Joffe S., Cook E., Cleary P. et al. Quality of informed consent clinical trials: a cross-sectional survey. *The Lancet* (2001) **358** 1772–1777.
- Paris A., Cracowski J., Ravanel N. et al. Lisibilité de l'information écrite aux sujets se prêtant à une recherche biomédicale. Une nécessaire remise en question. *La Presse Médicale* (2005) **34** 13–18.
- Paris A., Cracowski J.L., Maison P. et al. Impact of French 'Comites de Protection des Personnes' on the readability of informed consent documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information. *Fund. Clin. Pharmacol.* (2005) **19** 395–399.
- Loi no 2004–806 du 9 août 2004 modifiant la loi no 88–1138.

Section A Vous trouverez ci-dessous plusieurs affirmations concernant les essais cliniques (appelés aussi études cliniques). Après avoir consulté le formulaire d'information et de consentement, lisez chaque proposition du questionnaire joint avec attention. Pour chacune des affirmations suivantes, dites-nous alors si vous êtes d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord ou pas d'accord en cochant la case correspondante. Répondez à chaque proposition selon votre opinion. C'est votre avis qui nous intéresse.

	Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A1. En signant le formulaire de consentement, je sais que je donne mon accord pour participer à un essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2. La principale raison pour laquelle un essai clinique est réalisé est d'améliorer le traitement de futurs patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3. J'ai été informé(e) de la durée de ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Le traitement et/ou les modalités de soin à l'étude dans cet essai clinique sont d'utilisation courante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5. Le but principal de cet essai est de mesurer la quantité de médicament dans le sang après prise de différentes doses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6. Le but principal de cet essai est de tester la tolérance d'un nouveau traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7. Le but principal de cet essai est de déterminer la quantité la plus élevée du traitement qui peut être administrée sans entraîner d'effets indésirables graves.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8. Le but principal de cet essai est de découvrir les effets (bons ou mauvais) d'un nouveau traitement sur ma santé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A9. Le traitement à l'étude dans cet essai clinique est le meilleur traitement pour des sujets malades.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10. Dans cet essai clinique, chaque groupe de sujets reçoit une dose de traitement plus élevée que le groupe précédent, jusqu'à ce que le traitement soit moins bien toléré.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A11. La quantité qui me sera donnée est choisie par randomisation (c'est-à-dire par tirage au sort) parmi deux possibilités ou plus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Section A (Continued).

	Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A12. Avant le début de l'essai clinique, un bilan médical sera réalisé et les résultats me seront communiqués par le médecin de mon choix.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13. Le promoteur de l'essai a souscrit un contrat d'assurance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A14. Cet essai clinique comporte des risques ou des désagréments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15. Le volume de sang prélevé et le nombre de prises de sang sont indiqués dans le formulaire d'information.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A16. Les examens réalisés au cours de cet essai clinique sont détaillés dans le formulaire d'information et de consentement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A17. En participant à cet essai, j'espère avoir un bénéfice médical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A18. En participant à cet essai clinique, j'aiderai les chercheurs à obtenir des informations qui pourront être bénéfiques pour de futurs patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A19. Participer à un essai clinique donne au promoteur la possibilité d'accéder à mon dossier médical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A20. Je n'aurai pas le droit de prendre un autre médicament pendant la durée de l'essai clinique, sauf en cas d'urgence.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A21. Le médecin investigateur peut décider d'arrêter l'essai à tout moment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A22. Le formulaire de consentement indique qui paiera les indemnités si je suis blessé ou malade suite à ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A23. Le formulaire de consentement indique le nom de la personne avec ses coordonnées que je dois contacter si j'ai une question ou un souci concernant l'essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A24. Mon nom et mon prénom seront inscrits dans un fichier informatique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A25. Un comité de protection des personnes a donné un avis sur cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A26. Les résultats globaux de l'essai me seront communiqués à la fin de celui-ci.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A27. J'aurai un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données informatisées me concernant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A28. Si je ne souhaite pas participer à cet essai clinique, je peux refuser de signer le formulaire de consentement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A29. Je suis obligé(e) de continuer à participer à l'essai clinique, même si je décide un jour que je veux arrêter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A30. Je serai inscrit sur le fichier national informatique des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A31. Un exemplaire du formulaire d'information et de consentement me sera remis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A32. Dès que j'aurai terminé cet essai, je pourrai participer à un autre essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A33. Ma participation à cet essai est bénévole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Section B Quand vous avez lu le formulaire d'information et de consentement pour participer à cet essai clinique, comment avez-vous compris les différents aspects de l'étude.

Avez-vous compris.....	Je n'ai pas du tout compris			⇒	J'ai parfaitement compris	
B1. Le fait que votre traitement soit à l'étude	1□	2□	3□		4□	5□
B2. Ce que les chercheurs essaient de découvrir grâce à cet essai clinique	1□	2□	3□		4□	5□
B3. La durée de votre participation à cet essai	1□	2□	3□		4□	5□
B4. Le traitement que vous allez recevoir	1□	2□	3□		4□	5□
B5. Les examens qui seront réalisés	1□	2□	3□		4□	5□
B6. Les risques et désagréments possibles en participant à cet essai clinique	1□	2□	3□		4□	5□
B7. Le bénéfice possible pour vous de participer à cet essai clinique	1□	2□	3□		4□	5□
B8. De quelle manière votre participation à cet essai clinique peut être bénéfique pour de futurs patients	1□	2□	3□		4□	5□
B9. Les conséquences de votre participation à l'essai clinique sur la confidentialité de votre dossier médical	1□	2□	3□		4□	5□
B10. Qui paiera les indemnités si vous êtes blessé(e) ou tombez malade suite à votre participation à cet essai clinique	1□	2□	3□		4□	5□
B11. Quelle est la personne que vous devez contacter si vous avez des questions ou des soucis concernant l'essai clinique	1□	2□	3□		4□	5□
B12. Le fait que votre participation à l'essai clinique soit volontaire	1□	2□	3□		4□	5□
B13. Globalement, avez-vous compris l'essai clinique quand vous avez signé le formulaire de consentement	1□	2□	3□		4□	5□

Si vous n'avez pas du tout compris l'item, entourez la réponse 1. Si vous l'avez très bien compris, entourez la réponse 5. Si vous l'avez partiellement compris, entourez un nombre entre 1 et 5.

Temps consacré au remplissage |__|__| minutes

ORIGINAL
ARTICLEImprovement of the comprehension of
written information given to healthy
volunteers in biomedical research:
a single-blind randomized controlled study

Adeline Paris^a, Daniel Nogueira da Gama Chaves^b, Catherine Cornu^c,
Patrick Maison^d, Muriel Salvat-Mélis^a, Christophe Ribuot^e, Christian
Brandt^b, Jean-Luc Bosson^f, Marc Hommel^f, Jean-Luc Cracowski^{a*}

^aInserm, CIC003, HP2 EA3745, ERI 0017, Univ. Grenoble, Grenoble F-38000, France

^bInserm, CIC002, Strasbourg F-68000, France

^cInserm, CIC201, CHU Lyon, Service de Pharmacologie Clinique, Univ. Lyon, Lyon F-69000, France

^dMondor Hospital of Créteil, AP-HP, Clinical Pharmacology Unit Department, Clinical Research Unit, Paris 12
University, F-94000 Créteil, France

^eInserm, HP2, ERI 0017, Univ. Grenoble, France

^fInserm, CIC003, Grenoble F-38000, France

Keywords

comprehension,
healthy volunteers,
informed consent form

Received 1 August 2006;
revised 28 September 2006;
accepted 5 December 2006

*Correspondence and reprints:
jean-luc.cracowski@
ujf-grenoble.fr

ABSTRACT

Writing an informed consent form (ICF) for biomedical research is a difficult task. We conducted a multicenter single-blind randomized controlled trial to identify whether a working group or the systematic improvement in lexico-syntactic readability or an association of the two could increase the comprehension of the written information given to healthy volunteers enrolled in biomedical research. Participants were randomized to read one of four versions of the ICF: unchanged ICF (A), ICF with systematic lexico-syntactic readability improvement (B), ICF modified by a working group (C), and ICF modified by the working group followed by systematic lexico-syntactic improvement (D). The primary end-point was the objective comprehension score at day 0 for each study group. The scores of objective comprehension at day 0 were statistically different between the four study groups (ANOVA $P = 0.020$). The pairwise analysis showed an improvement in the working group vs. the unchanged group ($P = 0.003$), and a tendency to improvement in the group who read the ICF modified using lexico-syntactic readability and in the group who read the ICF modified using the two methods ($P = 0.020$ and 0.027 respectively). We conducted a two-way ANOVA to identify some characteristics of the population which could explain this score. There was a significant interaction between the type of informed consent document (ICD) and the gender. Improving the ICD in phase I biomedical research leads to better comprehension, whether the method used is systematic lexico-syntactic improvement or a review by a working group. The improvement is specifically observed in men compared with women. Conversely, while both methods diverge in their effect on lexico-syntactic readability, their association is not mandatory. We suggest that in all phase I clinical trials, the ICF be improved by either method.

INTRODUCTION

Collection of informed consent is mandatory [1–3] before any enrolment in a clinical study. The volunteers must

receive clear and exhaustive information before deciding whether they will participate in the study. This information must be given written and orally. The written document is the legal support of the process of

information, and it is completed by a conversation with the investigator. The content of this informed consent form (ICF) is defined by law in Europe [1], and includes the objective, the methodology and the duration of the research, the location, the expected benefits, constraints and predictable risks, the possible alternative medicines, the medical care at the end of the research principally, the insurance of the sponsor, the Comité de Protection des Personnes (CPP) advice and the competent authority authorization. In addition, if needed, the interdiction to participate simultaneously to another research and the period exclusion needs to be notified, as well as the right to refuse the research, the right to withdraw and the delay for reflection. Writing an ICF is not an easy task, as it requires the use of simple vocabulary readily understood by people from different backgrounds potentially involved in the clinical study. As an example, a recent study revealed that only 18% of the patients with acute myocardial infarction read the ICF before they signed the consent form, suggesting it was not adapted to an emergency situation [4]. In a previous study, we compared the lexico-syntactic readability of French informed consent documents (ICDs), with reference texts corresponding to five school levels [5]. We showed that lexico-syntactic readability of French ICDs was lower than the readability score of the most difficult reference texts (university level). In France, the 'Comité de Protection des Personnes', approximately equivalent to an Institutional Review Board (IRB) or an Ethics Committee elsewhere, has to verify the appropriateness, exhaustiveness and intelligibility of the written information. However, we recently suggested that its intervention did not increase the lexico-syntactic readability, while increasing the length of the information [6]. Furthermore, the complexity of ICFs is the major barrier to comprehension for one-quarter of American adults [7], and may lead to misunderstanding of the potential benefits [8]. These results support the idea that reading, but also writing an ICF is a difficult task.

Considering this fact, some research teams and IRB have tried to enhance the comprehension using different methods, showing that improving the consent form provides variable benefit [9]. However, the methods to assess understanding were different and no direct comparison was available. The methods used are based either on a systematic improvement in lexico-syntactic readability, or on review by a working group, or both. Considering that improving comprehension requires both time and money that are critical considerations in

clinical research in 2005, the choice of method used is important.

We previously validated a questionnaire to assess the comprehension of the written information for French healthy volunteers [10]. Subsequently, we performed a multicenter single-blind randomized controlled trial. The aim of this study was to identify whether a working group, a systematic improvement in lexico-syntactic readability or their association can improve the comprehension of the written information given to volunteers in biomedical research. Our objective was to compare both methods of improvement of comprehension and the combination of the two to the usual method of writing ICF, but not to identify which method is better.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Subjects were recruited between 11 February, 2005 and 29 July, 2005 in four clinical research centers: Grenoble, Strasbourg, Lyon and Créteil. Each center used its usual process for the recruitment of healthy volunteers: local press advertisements, announcement on campus, in hospitals, or the use of registers of healthy volunteers. Sample size calculations were based on the objective to detect a difference in the objective comprehension score of at least three units between groups, with $\alpha = 0.05$ and power $(1 - \beta) = 90\%$. As the mean objective comprehension score was 83.6 ± 4.4 in the 10 volunteers enrolled in our pilot study [10], this gave a total number of 37 subjects per group. Given the fact that the comprehension score in the pilot study was high, and that no data were available concerning the effect of any intervention on that score, we chose a low hypothesis of 3% difference, that enabled us to detect a low difference between groups. In order to increase the power due to the multiple group comparison, 50 subjects were enrolled in each group, i.e. 200 volunteers in total. The inclusion criteria were healthy volunteers aged from 18 to 45 years, willing to participate in a clinical study. Exclusion criteria were illiteracy. According to the French law, neither IRB advice, nor consent were required for this study.

Design

An ICF was randomly chosen among phase I studies available at the Grenoble Clinical Research Centre. All references to the sponsor and drug tested were modified to ensure confidentiality. Participants were randomized

to read one of four versions of the ICD: unchanged ICF (A), ICF with a systematic lexico-syntactic readability improvement based on an increase in the Flesch index (B), ICF modified by a working group composed of a clinical research nurse, a member of a 'Comité de Protection des Personnes' (equivalent to an IRB) qualified in ethics and an healthy volunteer (C), and an ICF modified by the working group followed by a systematic lexico-syntactic improvement (D). To improve the lexico-syntactic readability, we only worked on word and sentence size. For example, the initial sentence «Le DA-5142 est un nouveau composé radiomarqué développé pour le diagnostic des maladies de la thyroïde par scintigraphie» became «Le DA-5142 est un composé radiomarqué. Il est nouveau. Il est développé pour le diagnostic des maladies de la thyroïde par scintigraphie». Instead of «formulation actuelle», we used «produit actuel». Concerning the modifications of the working group, it was left to their appreciation. As an example: «...qui sont des doses administrées couramment dans le cadre d'une injection unique» became «...qui sont des doses courantes» or «il vous sera demandé d'observer une période de jeûne d'au moins 10 heures à partir de 21h00, période au cours de laquelle, vous ne pourrez boire que de l'eau» became «une période de jeûne d'au moins 10 heures est nécessaire, aussi, après votre repas du soir vous ne serez autorisé à boire que de l'eau». Stratifications by clinical research center and the subject's professional sphere were performed. The size of the blocks was randomly 4 or 8, and was unknown to the study coordinators. Each center was asked to include a minimum of 32 subjects.

Volunteers were left to read the ICF for at least 30 min (maximum 1 h). Next, in front of an assessor, they were asked to say what they had understood, as if they were explaining the study to their relatives or to another volunteer in the study. No questions were asked by the assessor. The explanation was recorded and kept for future language analysis. Then, they were asked to complete the QCFic (Questionnaire de Compréhension des Formulaire d'information et de consentement), i.e. the questionnaire we validated to evaluate the level of understanding of the written information by French healthy volunteers in biomedical research [10]. Briefly, part A corresponds to the objective comprehension, i.e. what the volunteer really understood, and part B to the subjective comprehension, i.e. what the volunteer thinks he understood. Both are given as quantitative variables. Each part is divided

into six domains of information: 'Notion of experimentation', 'Objective of the study', 'Methodology', 'Legal obligations', 'Benefit/risk and constraints' and 'Subject protection'. Each domain and part is scored from 0 to 100, and a global score is calculated with these data. At the end of the assessment, both the ICF and the questionnaire were kept by the assessor. About 5 weeks later, they were sent a copy of the QCFic to complete it again.

Objectives and end-points

The main objective of the QuIP-2 study was to identify a method to improve the comprehension of written information in biomedical research. Moreover, we studied the potential effect of different characteristics of the population such as gender, school level, professional sphere or socioprofessional group, the correlation between the lexico-syntactic readability Flesch index and volunteers' comprehension. We also studied the ability to retain the information after 5 weeks. The primary end-point was the objective comprehension at day 0 for each study group. Secondary end-points were the global scores, the subjective comprehension and the scores of the different domains of information at day 0 and week 5, the score of objective comprehension at week 5 and the Flesch indexes of the four ICDs.

Statistical analysis

Quantitative data were described by mean and standard deviation if the distribution was normal, and by median, 10th and 90th percentiles, in the other cases. Qualitative data were described by size and percentage. For primary end-point, analysis of variance was performed to identify influencing factors. Pairwise post hoc tests were performed using a Bonferroni correction. We planned a priori to compare the two methods with the control and the association of the two with the control, hence only three pairwise comparisons. Thus a *P* value less than 0.05, or less than 0.05/3, i.e. 0.017 following Bonferroni correction for post hoc multiple comparisons was considered as statistically significant.

RESULTS

Study population

Two hundred and eight volunteers were randomized and 200 participated in the study. Only 11 (5.5%) were lost to follow-up at the 5th week (Figure 1). Ninety-one volunteers were included by the Grenoble center, 45 at

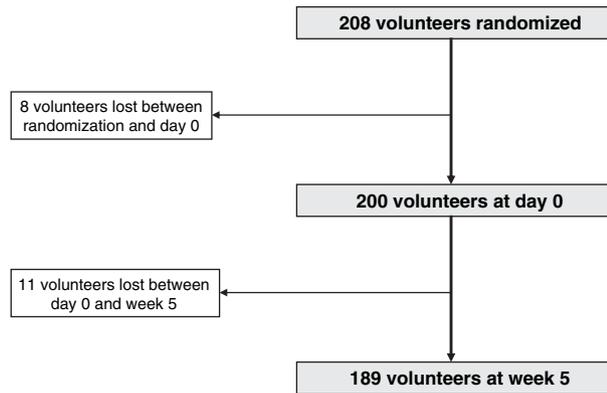


Figure 1 Study flow chart.

Table I Study population.

	A (n = 50)	B (n = 49)	C (n = 51)	D (n = 50)
Age, years (mean ± SD)	27.4 ± 7.5	28.2 ± 8.3	26.5 ± 7.4	26.4 ± 6.6
Women, n (%)	24 (48)	33 (67.4)	27 (52.9)	31 (62)
School level, n (%)				
Secondary school	17 (34)	15 (30.6)	11 (21.6)	15 (30)
Higher education	33 (66)	34 (69.4)	40 (78.4)	35 (70)
Professional sphere, n (%)				
Medical, paramedical	19 (38)	17 (34.4)	22 (43.1)	17 (34)
Other	31 (62)	32 (65.3)	29 (56.9)	33 (66)
Socioprofessional group, n (%)				
Medical or paramedical student	9 (18)	12 (24.5)	15 (29.4)	10 (20)
Other student	16 (32)	10 (20.4)	11 (21.6)	12 (24)
Other	25 (50)	27 (55.1)	25 (49.0)	28 (56)
Time to answer the QCFic at day 0, min (mean ± SD)	9.4 ± 3.3	8.2 ± 2.6	9.0 ± 3.1	9.1 ± 3.0

A: unchanged ICF; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group; D: working group and lexico-syntactic readability improvement; QCFic: 'Questionnaire de Compréhension des Formulaires d'information et de consentement'; SD: standard deviation.

Strasbourg, 32 at Créteil and 32 at Lyon. The repartition of each class of ICD was homogenous in the centers due to stratification. The characteristics of the population are described in Table I.

Primary end-point

The scores of objective comprehension at day 0 were statistically different between the four study groups (ANOVA $P = 0.020$). The pairwise analysis showed an improvement in the working group vs. the unchanged

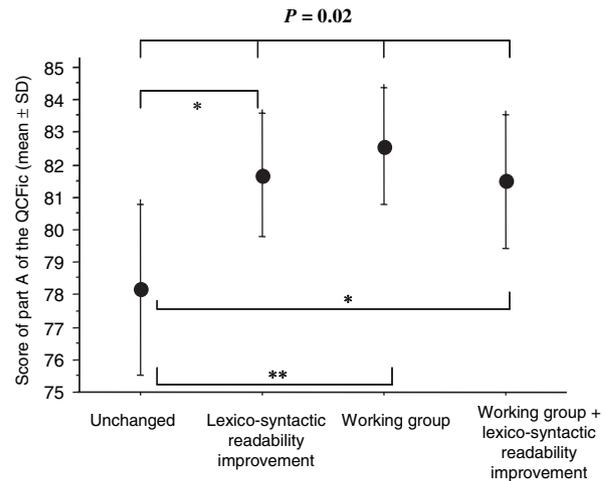


Figure 2 Score of objective comprehension of the QCFic at day 0 (data are expressed as mean ± SD; QCFic: «Questionnaire de Compréhension des Formulaires d'information et de consentement»; SD, standard deviation. * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.017$).

group ($P = 0.003$), and a tendency to improvement in the group who read the ICF modified in lexico-syntactic readability and in the group who read the ICF modified using both methods ($P = 0.020$ and 0.027 respectively) (Figure 2). No center effect was identified ($P = 0.297$).

Secondary end-points

Day 0

At day 0, there was a statistically significant difference between the four study groups for the global QCFic score, for the first domain ('Notion of experimentation') and the sixth domain ('Subject protection') for both objective and subjective parts (Table II).

We conducted a two-way ANOVA to identify any characteristics of the population which could explain the objective score (Table III). There was significant interaction between the type of ICD and gender (Table III), but no evidence of an effect of gender alone. In addition, there was no difference in the distribution of the professional sphere, the school level, the mean age and the time taken to read the ICD between males and females (data not shown). The distribution of male and female in each group was not statistically different ($P = 0.200$). There was an effect of the professional sphere and school level, but no interaction with the type of ICD. The fact that the volunteers had already taken part in a clinical study had no significant influence on their comprehension.

Table II Score of the different domains and parts of the QCFic at day 0 (results are expressed mean \pm SD).

	A (n = 50)	B (n = 49)	C (n = 51)	D (n = 50)	P-value
Global score	81.0 \pm 9.9	85.3 \pm 5.9**	84.4 \pm 9.1*	84.2 \pm 6.8*	0.048
Objective comprehension	78.2 \pm 9.3	81.7 \pm 6.7*	82.6 \pm 6.4**	81.5 \pm 7.3*	0.002
Notion of experimentation	79.2 \pm 23.8	87.6 \pm 14.4*	87.8 \pm 15.4**	86.8 \pm 16.0*	0.047
Objective of the study	67.6 \pm 15.4	66.6 \pm 14.2	67.5 \pm 17.4	65.8 \pm 15.1	NS
Methodology	80.4 \pm 11.5	83.2 \pm 9.3	84.9 \pm 8.7*	85.5 \pm 10.1**	NS
Legal obligations	89.1 \pm 12.1	92.1 \pm 10.2	92.1 \pm 9.8	93.8 \pm 7.5*	NS
Benefit/risk and constraints	76.3 \pm 20.5	80.6 \pm 17.9	81.3 \pm 18.9	72.1 \pm 22.5	NS
Subject protection	77.0 \pm 12.9	82.4 \pm 13.2*	83.9 \pm 9.9**	82.2 \pm 12.9*	0.032
Subjective comprehension	83.0 \pm 14.9	88.8 \pm 8.3*	86.3 \pm 14.2	86.7 \pm 9.8	NS
Notion of experimentation	82.3 \pm 29.2	94.4 \pm 17.1**	88.8 \pm 25.0	93.8 \pm 15.0**	0.031
Objective of the study	82.3 \pm 25.2	84.2 \pm 22.7	88.8 \pm 25.0	93.8 \pm 15.0	NS
Methodology	88.9 \pm 16.7	93.2 \pm 11.0	90.3 \pm 15.7	91.0 \pm 11.8	NS
Legal obligations	80.4 \pm 21.1	86.1 \pm 14.7	81.0 \pm 21.7	83.0 \pm 16.7	NS
Benefit/risk and constraints	77.1 \pm 24.0	77.8 \pm 16.8	79.1 \pm 24.8	76.6 \pm 20.9	NS
Subject protection	87.2 \pm 21.7	96.4 \pm 9.2**	94.9 \pm 12.7**	94.0 \pm 13.2*	0.015

A: unchanged ICF; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group; D: working group and lexico-syntactic readability improvement; QCFic: 'Questionnaire de Compréhension des Formulaires d'information et de consentement'; SD: standard deviation; NS: not significant.

* $P \leq 0.05$ vs. unchanged group; ** $P \leq 0.017$ vs. unchanged group.

Table III Relationships between the characteristics of the population on the score of objective comprehension of the QCFic.

	Mean \pm SD				P-value
ICF	A: 78.2 \pm 9.3	B: 81.7 \pm 6.7	C: 82.6 \pm 6.4	D: 81.5 \pm 7.3	0.018
Gender	F: 81.7 \pm 6.5		M: 80.0 \pm 8.9		0.194
ICF*Gender	A*F: 82.5 \pm 6.3	B*F: 81.1 \pm 5.9	C*F: 82.6 \pm 5.8	D*F: 81.1 \pm 7.8	0.02
	A*M: 74.1 \pm 9.9	B*M: 83.0 \pm 8.2	C*M: 82.5 \pm 7.1	D*M: 82.1 \pm 6.4	
ICF	A: 78.2 \pm 9.3	B: 81.7 \pm 6.7	C: 82.6 \pm 6.4	D: 81.5 \pm 7.3	0.023
Professional sphere	Med: 83.2 \pm 6.5		Other: 79.6 \pm 7.9		<0.001
ICF*Professional sphere	A*Med: 80.5 \pm 7.5	B*Med: 84.4 \pm 6.3	C*Med: 83.3 \pm 6.6	D*Med: 85.0 \pm 4.8	0.594
	A*Other: 76.7 \pm 10.1	B*Other: 80.2 \pm 6.5	C*Other: 82.0 \pm 6.3	D*Other: 79.7 \pm 7.7	
ICF	A: 78.2 \pm 9.3	B: 81.7 \pm 6.7	C: 82.6 \pm 6.4	D: 81.5 \pm 7.3	0.031
School level	High: 82.6 \pm 6.3		Sec: 77.0 \pm 8.9		<0.001
ICF*School level	A*high: 80.4 \pm 7.6	B*high: 83.3 \pm 6.4	C*high: 83.4 \pm 4.8	D*high: 83.2 \pm 6.3	0.891
	A*Sec: 73.83 \pm 10.8	B*Sec: 78.1 \pm 6.1	C*Sec: 79.4 \pm 9.9	D*Sec: 77.6 \pm 8.0	

ICF: informed consent form; QCFic: Questionnaire d'évaluation de la Compréhension des Formulaires d'information et de consentement; A: unchanged ICF; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group; D: working group and lexico-syntactic readability improvement; F: Female; M: Male; Med: medical professional sphere; Other: other professional sphere; High: higher education; Sec: secondary school; SD: standard deviation.

Week 5

At week 5, the global QCFic score was 79.46 \pm 9.28 in the unchanged group, 83.94 \pm 6.25 in the group who read the document improved in lexico-syntactic readability, 83.53 \pm 7.51 for the ICF from the working group and 81.02 \pm 7.50 in the group who read the ICF modified using the two methods ($P = 0.015$). The posteriori test of Bonferroni was statistically significant between the unchanged group and the improvement in lexico-syntactic readability group ($P = 0.005$) and

between the unchanged group and the working group ICF ($P = 0.012$). According to the Bonferroni correction, a difference was shown for the score of objective comprehension between the unchanged group and the group who read the document improved in lexico-syntactic readability (76.84 \pm 7.15 in the unchanged group, 80.40 \pm 6.25 in the group who read the lexico-syntactic readability improvement; $P \leq 0.05$ with Bonferroni correction). There was no difference either between the other methods and the unchanged group for

the objective part of the score of comprehension [80.00 ± 7.29 for the ICF from the working group ($P \leq 0.05$ vs. unchanged group) and 78.77 ± 6.91 in the group who read the ICF modified in both ways], nor for the subjective comprehension (82.52 ± 14.53 in the unchanged group, 87.48 ± 9.59 in the group who read the document improved in lexico-syntactic readability, 86.51 ± 10.83 for the ICF from the working group and 83.20 ± 10.66 in the group who read the ICF modified in both ways).

Comparison between day 0 and week 5

The global QCFic score, the score of objective comprehension, and the score of subjective comprehension, were statistically lower at week 5 ($P < 0.001$, $P < 0.001$ and $P = 0.047$) than at day 0. For the global score, the difference was significant for ICF modified in both ways (84.17 ± 6.78 at day 0 vs. 81.02 ± 7.50 at week 5, $P = 0.001$). For the score of objective comprehension, the difference was significant for ICF from the working group (82.56 ± 6.36 at day 0 vs. 80.00 ± 7.29 at week 5, $P = 0.003$) and modified in both ways (81.49 ± 7.25 at day 0 vs. 83.20 ± 10.66 at week 5, $P = 0.021$).

Correlation between comprehension and lexico-syntactic readability

The Flesch index of the unchanged ICF was 22, those of the ICF modified with improvement in lexico-syntactic readability 34, the one of the ICF modified by the working group 23 and the ICF modified in both ways 34.

DISCUSSION

Improving the ICD in phase I biomedical research leads to better comprehension, whichever method is used. Furthermore, the increased objective comprehension consistently relies on a specific improvement of two domains: first, the notion that the volunteer agrees to participate in an experimentation and secondly, the notions relative to their legal and medical protection. In contrast, none of the interventions was able to increase the comprehension of the objective of the study.

Improvement of subject understanding is a critical step in current biomedical research. Written information given to volunteers is one of the ways to address this issue. While not exclusive, it is a major element of the information, as it is standardized, has legal value and is

kept by the volunteers to be shown and discussed with relatives and general practitioners. In most studies performed in healthy volunteers, this written information is given at the screening visit, at the same time as the oral explanation. However, the written information is kept by the subject and questions arise before inclusion. By then, the subjects are supposed to have understood the information. Understanding is a complex task that balances the text intelligibility and the subject's ability to integrate the information. Its assessment is complex and requires validated questionnaires. In the present study, evaluation of the comprehension was based on a specifically designed French validated questionnaire, the QCFic [11]. One advantage of this questionnaire is that it allows us to differentiate objective and subjective comprehension, i.e. what the volunteer understood compared to what he felt he understood. This was designed as a multicenter study to avoid the potential recruitment bias of a single center. Like most studies on this topic [12,13], the main drawback is the fact that volunteers were not under real conditions, i.e. subjects were not enrolled in a phase I clinical study following informed consent. This enabled us to include a large number of consecutive subjects in a short period of time, and to have an exhaustive recovery for the primary end-point, that would not have been possible in a real protocol design. In order to minimize this bias, the selection of subjects followed the same process as real-life studies, and subjects were interviewed in the clinical research centers as if they were participating in a clinical trial. The absolute comprehension score could have differed in a real setting. However, as our main objective was a comparison with a control group, the difference observed consecutive to intervention is likely to be observed in a real setting. The initial number of subjects was based on a low hypothesis (3% difference). Given the fact that no data of intervention were available, this ensured that we would be able to detect any difference, even small.

Among the factors influencing subject comprehension, we found that the medical or paramedical professional background as well as the high school levels were associated with increased comprehension. As this was foreseen, we a priori stratified the study according to the first factor, and description of the population showed no difference between groups in term of school level. A secondary point is that all the effect of intervention relied on a difference in the male subgroup, while women had an increased comprehension score at baseline compared with men. This difference between men and women

was not explained by a difference in age, school level or professional background. In 2001, Raich examined how literacy and other factors had an impact on the comprehension of the ICF [14]. He showed that women better understood information provided in ICF than men. This problem of comprehension is well known and in 1978, Morrow tried to improve it by giving the ICF to the subjects to read at home a few days before signing [15]. He made the same observation relative to gender: the women were found to be better informed than men. According to Morrow, these results are of relevance in light of work by Verbrugge [16]. He wrote that women recall more completely their doctor's advice and are more cooperative during health interviews. In our study, the impact of gender was only a secondary end-point, and we cannot exclude that the observed difference was because of chance.

Our data do not allow us to conclude that the two methods used to improve comprehension are equivalent or that one is better than the other, as this was not the objective of the study. However, both improved the comprehension with the same magnitude. Furthermore, we suggest that there is no interest in using both together. It is interesting to note that it was essentially objective comprehension that was improved, i.e. what the volunteers really understood and not what they felt they understood. There was no correlation between lexico-syntactic readability and comprehension as the Flesch index was not modified by the working group while the comprehension was enhanced. Indeed, this means that the working group improved the ICF without improving its lexico-syntactic readability.

Some other studies have shown that the comprehension is not satisfactory: in a trial in cancer research [8], a questionnaire was sent to the 287 volunteers to estimate their comprehension of the protocol. Although 90% of the participants who answered said that they were satisfied with the information process, 30% did not understand that their treatment had not already been tested in humans and already proved as the best for their type of cancer. In a recent review, no method turned out to be perfect to improve comprehension, but extended discussion interventions seemed to be more effective than enhanced consent forms or multimedia. However, a comparison of methods is difficult, and does not even allow to perform a meta-analysis of these trials.

Improving the ICD in phase I biomedical research leads to its better comprehension, whether the method used is a

systematic improvement in lexico-syntactic or a working group. Conversely, while both methods diverge in their effect on lexico-syntactic readability, their association is not necessary. We suggest that in all phase I clinical trials, the ICF be improved by either method.

The present manuscript has a readability score of 29.4 out of 100, corresponding to a 12° school level. We desperately tried to increase its comprehension following a discussion with all co-authors, which proved to be difficult. Therefore, we warmly recommend the working group be limited to three people!

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Sylvie Gambucci and Laetitia Vaillant for their help in recruiting, and Alison Foote for correcting the manuscript. This study was supported by a grant from the 'Programme Hospitalier de Recherche Clinique' regional of Grenoble, France.

REFERENCES

- 1 Loi n°2004-806 du 9 Août 2004 sur la recherche biomédicale. French law. Code de la Santé Publique livre 1 titre 2. Available at: <http://www.legifrance.gouv.fr> Last accessed 23 January 2007.
- 2 Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Available at: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501en00340044.pdf Last accessed 23 January 2007.
- 3 World Medical Association Declaration of Helsinki. 9 October 2004. Available at: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf> Last accessed 23 January 2007.
- 4 Williams B.F., French J.K., White H.D. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* (2003) **361** 918–922.
- 5 Paris A., Cracowski J.L., Ravanel N. et al. Readability of informed consent forms for subjects participating in biomedical research: updating is required. *Presse Med.* (2005) **34** 13–18.
- 6 Paris A., Cracowski J.L., Maison P. et al. Impact of French 'Comites de Protection des Personnes' on the readability of informed consent documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2005) **19** 395–399.
- 7 Paasche-Orlow M., Taylor H., Brancati F. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N. Engl. J. Med.* (2003) **348** 721–726.

- 8 Joffe S., Cook E., Cleary P. et al. Quality of informed consent clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* (2001) **358** 1772–1777.
- 9 Flory J., Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* (2004) **292** 1593–1601.
- 10 Paris A., Cornu C., Auquier P. et al. French adaptation and preliminary validation of a questionnaire to evaluate understanding of informed consent documents in phase I biomedical research. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2006) **20** 97–104.
- 11 Questionnaire de compréhension des formulaires d'information destiné aux volontaires sains. Clinical research center of Grenoble 2006. Available at: http://www.lyon.inserm.fr/cic-grenoble/VFrancaise/pages_accueil/page_principale3.htm Last accessed 23 January 2007.
- 12 Davis T.C., Holcombe R.F., Berkel H.J. et al. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J. Natl Cancer Inst.* (1998) **90** 668–674.
- 13 Campbell F.A., Goldman B.D., Boccia M.L. et al. The effect of format modifications and reading comprehension on recall of informed consent information by low-income parents: a comparison of print, video, and computer-based presentations. *Patient Educ. Couns.* (2004) **53** 205–216.
- 14 Raich P.C., Plomer K.D., Coyne C.A. Literacy, comprehension, and informed consent in clinical research. *Cancer Invest.* (2001) **19** 437–445.
- 15 Morrow G., Gootnick J., Schmale A. A simple technique for increasing cancer patients knowledge of informed consent to treatment. *Cancer* (1978) **42** 793–799.
- 16 Verbrugge L.M. Females and illness: recent trends in sex differences in the United States. *J. Health Soc. Behav.* (1976) **17** 387–403.

6. QuIP-4

La compréhension chez des sujets sains ou malades n'est peut-être pas la même, la situation étant différente. Nous avons donc reproduit le schéma de l'étude QuIP-2 chez des malades, en abandonnant le 4^o groupe (combinaison des deux méthodes d'amélioration), afin d'alléger l'étude. De la même manière, *nous avons dans une première étape, validé au niveau scientifique et linguistique le contenu d'un outil pour quantifier le degré de compréhension de l'information chez des malades le QECIEM (Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des Malades), puis nous avons testé nos méthodes d'amélioration.*

N.B. : il s'agit ici de la première version écrite après analyse. Elle ne correspond donc pas à la version qui sera soumise pour publication, car il est encore nécessaire d'en rediscuter et de la soumettre aux coauteurs. Pour plus de lisibilité, les tableaux des page 71 et 72 ont été ajoutés en annexe 4.

Informed consent documents improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research.

Adeline Paris¹, Christian Brandt², Catherine Cornu³, Patrick Maison⁴, Claire Thalamas⁵, Jean-Luc Cracowski¹

1. Inserm, CIC003; CHU Grenoble; HP2 EA3745, ERI 0017, Univ Grenoble, Grenoble F-38000 France.

2. Inserm, CIC002, Strasbourg F-68000 France.

3. Inserm, CIC201; Univ Lyon; CHU Lyon, Service de Pharmacologie Clinique, Lyon, F-69000 France.

4. Mondor Hospital of Créteil, AP-HP, Clinical pharmacology unit department, Clinical research unit; Paris 12 University; F-94000 Créteil, France.

5. Inserm, CIC, Toulouse F-31000 France

Correspondence.

Dr Jean-Luc Cracowski, Inserm Centre d'Investigation Clinique de Grenoble, Rez-de-chaussée haut, Hôpital Michallon, B.P.217, 38043 GRENOBLE Cedex 9.
JLCracowski@chu-grenoble.fr

Tel. 33 (0)4-76-76-92-60, Fax. 33 (0)4-76-76-92-62.

Keywords.

Informed consent; comprehension; questionnaire; biomedical research

Introduction

International ethics guidelines in biomedical research request to obtain the informed consent for all participants enrolled [1]. In France, French legislation was recently modified according to a European directive [2]. The information must be given to the volunteers by the investigator with a written document, the informed consent document (ICD). French law details all the elements that the ICD must contain: the objective, the methodology and the duration of the research, the location, the expected benefits, constraints and predictable risks, the possible alternative medicines, the medical take in care at the end of the research principally, the insurance of the sponsor, the "Comité de Protection des Personnes" (CPP equivalent to an Institutional review board (IRB)) advice and the competent authority authorization. In addition, if required, the order denying to participate simultaneously to another research and the period exclusion needs to be notified, as well as the right to refuse the research, the right to withdraw and the delay for reflection. Including those details implies that most ICD are long documents. As a consequence, physicians who experiment the process of written information often have the feeling that the participants don't really understand what the study implies. Why this feeling? It might be due to the relation between the investigator and the patients, which exists in current practice, not only in biomedical research. Before the generalization of the consent, the relation was paternalist. Now it becomes deliberative. In fact, this relation is ambiguous: the patient has the right to decide how he wants to be treated for his pathology, but doesn't really know all about it. The knowledge is given by the

physicians. The patients often trust physicians or are afraid that they can treat more.

Numerous authors have studied the quality of the ICD to study the relationship between readability and comprehension and to propose methods to improve both. In the United States, the readability and the length of 107 ICD in the domain of the cancer have been analyzed [3]. No document had a readability index less than the 8th degree of Flesh Kincaid scale. More recently, the analysis of the readability of 154 ICD in biomedical research relative to mental ill patients showed that 35% of the population concerned by those studies didn't have the minimal school level required to read properly the documents [4]. In France, we compared the lexicosyntactic readability of French informed consent documents, with reference texts corresponding to 5 school levels [5]. We concluded that lexicosyntactic readability of French informed consent documents was lower than the readability score of the most difficult reference texts (University level). More recently, we showed that while the readability of ICD was low, the density of the information given was low [6].

In terms of comprehension, less than 10 weeks after the signing of the consent, 28% of 156 veterans didn't know that they were included in a study and only 10% were able to explain correctly the objective of the research [7]. In the same spirit, 74% of the patients included in a study didn't understand that the treatment proposed was not standard [8].

The quality of the ICD is not obviously sufficient and methods are required to improve it in order to improve patients comprehension. The lawmakers are

conscious of this lack and they have written in the French law that the CPP has to ensure that the intelligibility of the ICD is satisfactory. To explore this intervention, we performed a study comparing the lexicosyntactic readability of French ICD before and after the review of a CPP [9]. The readability is not improved and the length of the text is increased. Therefore, while French CPP are legally in charge of testing ICD readability, .

Flory et al. [10] presented in 2004 a systematic review of the studies performed in order to test different methods to improve the comprehension of the documents in biomedical research. The 5 categories of interventions were: multimedia, enhanced consent form, extended discussion, test/feedback and miscellaneous. The use of multimedia and enhanced consent document had limited success and it seems to be better to have a third party who spends more time with the participants. However, Flory concluded that further research was required, because of the lack of quality of some studies. We recently conducted a randomized controlled study in healthy volunteers in a simulated situation to evaluate the impact of two methods of modification of the ICD on comprehension [11]. The interventions were: improvement of the lexicosyntactic readability and working group. We showed that improving the informed consent document in phase I biomedical research led to better comprehension, whichever method is used. However the addition of both methods did not further improve the comprehension. Given this interesting result, we decided to conduct a similar study in a population of patient in phase III biomedical research, QuIP-4.

The aim of the present study is to identify whether a working group or a systematic improvement in lexicosyntactic readability can improve the comprehension of the written information given to patients in biomedical research.

Subjects and methods

Questionnaire QECIEM

Similarly to the QCFic (“Questionnaire de Compréhension des Formulaires d’information et de consentement”), the QECIEM (“Questionnaire d’Evaluation de la Compréhension de l’information Ecrite chez des Malades») is an adaptation of the QuIC[12] for use in France. We exactly followed the same way for the validation detailed elsewhere [13]. Briefly, the validation was made in 5 consecutive logical steps: translation, scientific validation, lexical validation, edition of gold-standard answers and a pilot study. The QECIEM is composed of 28 questions in part A (objective comprehension, i.e. what the participant really understood) and 12 questions in part B (subjective comprehension: i.e. what the participant thinks he understood). The 6 domains of information are also found in each part: “Notion of Experimentation”, “Objective of the study”, “Methodology”, “Legal obligations”, “Benefit/risk and constraints” and “Subject protection”. For scoring, we used the same method than for QCFic.

Validation: Fourteen patients were included in the first step of the study to valid the questionnaire. Six had diabetes and 8 stroke in the 15 days before inclusion. The

time to read the text was 31.1 +/- 2.1 minutes and the time to answer questions 16.8 +/- 5.6 minutes. The score of objective comprehension was 70.8 +/- 7.4. The score of subjective comprehension was 85.1 +/- 12.3 and the global score 78.0 +/- 9.0.

No specific commentary was made about the content of the questions, so no modification needed to be made.

Subjects.

Subjects were recruited between 8 August, 2007 and 11 June, 2008 in 5 French clinical research centres: Grenoble, Strasbourg, Lyon, Créteil and Toulouse. Sample size calculations were based on the objective to detect a difference in the objective comprehension score of at least 5 units between groups, with $\alpha=0.05$ and power $(1-\beta) = 90\%$. As the mean objective comprehension score was 70.8 +/- 7.4 in the 14 volunteers enrolled in our pilot study, a number of 61 subjects per group is necessary. We chose to include 210 volunteers in total to consider potential non exploitable questionnaires. The inclusion criteria were inpatients presenting a stroke less than 2 weeks old or a diabete mellitus or an obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), voluntary to read an informed consent form and to answer the QECIEM, aged more than 18 years. Exclusion criteria were illiteracy, refuse to participation, neurological troubles that make reading impossible and age less than 18 years. In accordance with the IRB advice and the French law, and to avoid confusion, oral but not written consent was obtained for all patients. However, we obtained a favourable advice of an IRB n° 0990-0279 on the 2 may 2007.

Design.

An informed consent document (ICD) was randomly chosen for each pathology (stroke, OSAS and insulin dependant and non-insulin dependant diabetes) among phase III studies available in each medical department. All references to the sponsor and drug tested were modified to ensure confidentiality. Participants were randomized using an electronic randomization to read one of the 3 versions of the informed consent document: unchanged ICD (A), ICD with a systematic lexicosyntactic readability improvement based on an increase in the Flesch index (B) and ICD modified by a working group composed of a member of a “Comité de Protection des Personnes” qualified in ethics, an clinical research assistant and a users’representative (C). The methods employed to improve lexicosyntactic readability were the same as in the previous study. Stratifications by clinical research centre and pathology were performed. The size of the blocks was randomly 3, 6 or 9, and was unknown to the study coordinators.

Patients were left to read the ICD for at least 30 minutes (maximum one hour). Next, they were asked to complete the QECIEM.

Objectives and end-points.

The main objective of the QuIP-4 study was to identify a method to improve the comprehension of

written information in biomedical research. Secondly, we studied the potential effect of different characteristics of the population such as gender, school level, professional sphere. The primary end-point was the objective comprehension for each study group. Secondary end-points were the global scores, the subjective comprehension and the scores of the different domains of information.

Statistical analysis.

Quantitative data were described by mean and standard deviation if the distribution was normal, and by median, 10th and 90th percentiles, in the other cases. Qualitative data were described by size and percentage. For primary end-point, analysis of variance was performed to identify influencing factors. If significant difference was identified, pairwise post hoc tests were performed using a Bonferroni correction. We planned a priori to compare the two methods with the control, only 2 pairwise comparisons. Thus a p value less than 0.05, or less than 0.05/2, i.e. 0.025 following Bonferroni correction for post hoc multiple comparisons was considered as statistically significant.

Results

Description of the population

One hundred seventy one patients were included between 8 August, 2007 and 11 June, 2008 in the 5 centres of the study. Due to delays in enrolment, we didn't include the 210 foreseen patients. Twelve decided finally to not participate and finally, 159 subjects read the ICD and 153 QECIEM were exploitable. One hundred and one patients were included by the Grenoble centre, 44 at Strasbourg, 10 at Créteil, 10 at Lyon and 6 at Toulouse. The repartition of each class of ICD was homogenous in the centres due to stratification. The characteristics of the population are described in table 1.

Primary end-point

Neither the improvement of the lexicosyntactic readability, nor the intervention of the working group significantly improve the score of objective comprehension of the subjects included in this study: it was 76.1 +/- 7.8 for the group control, 74.2 +/- 12.2 for the group with lexicosyntactic improvement and 77.4 +/- 13.2 for the group who read the ICD improve by the working group (figure 1; ANOVA p=0.38).

Secondary end-points

There was no statistically significant difference between the 3 study groups for either the global QECIEM score or each of the 6 domains for both objective and subjective parts (table II).

	A (n=58)	B (n=57)	C (n=56)
Age, years (mean +/- SD)	51.7 +/- 12.8	54.5 +/- 16.5	51.5 +/- 15.4
Women (n, %)	24 (45.3)	22 (40.0)	21 (41.2)
Pathology (n, %)			
IDD	19 (32.8)	16 (28.1)	18 (32.1)
NIDD	28 (48.3)	27 (47.4)	24 (42.9)
Stroke	7 (12.1)	10 (17.5)	12 (21.4)
OSAS	4 (6.9)	4 (7.0)	2 (3.6)
School level (n, %)			
Secondary school	21 (41.2)	18 (33.3)	13 (26.0)
High school	13 (25.5)	21 (38.9)	14 (34.0)
Higher education	17 (33.3)	15 (27.8)	20 (40.0)
Professional sphere (n, %)			
Medical, Paramedical	8 (15.4)	3 (5.46)	3 (5.9)
Other	44 (84.6)	52 (94.55)	48 (94.1)
Time to read the ICD			
minutes (mean +/- SD)	32.1 +/- 8.1	33.1 +/- 10.2	34.6 +/- 11.0
Time to answer the QECIEM			
minutes (mean +/- SD)	16.9 +/- 9.3	16.5 +/- 5.7	17.9 +/- 6.9

Table 1. Study population. A: unchanged ICD; B: lexicosyntactic readability improvement; C: working group. ICD: Informed Consent Document; IDD: Insulin-Dependent Diabetes; NIDD: Non-Insulin-Dependent Diabetes; OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome; QECIEM: "Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des Malades"; SD: Standard deviation.

We conducted a two way ANOVA to identify any characteristics of the population which could explain the objective score. There was no effect of gender, pathology, centre or professional sphere. The fact that the patients had already taken part in a clinical study had no significant influence on their comprehension.

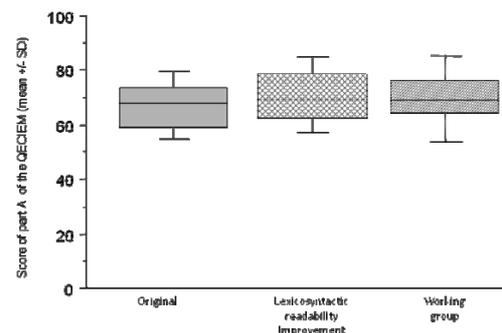


Figure 1. Score of part A of the QECIEM (data are expressed as mean +/- SD. QECIEM: « Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des Malades »; SD: standard deviation)

Nevertheless, on the objective score of comprehension, there was an effect of school level (62.19 +/- 8.3, 69.8 +/- 9.1 and 72.6 +/- 10.1 for secondary school, high school and higher education were respectively; p<0.01) and professional category (workman: 65.1 +/- 9.9, intermediary profession, manager: 69.3 +/- 9.6, 72.8 +/- 10.0 and unemployed: 66.4 +/- 10.0; p<0.01), but no interaction with the type of ICD. In addition, age was inversely correlated to the comprehension score (figure 2; p<0.01).

	A (n=45)	B (n=47)	C (n=46)	P Value
Global score	76.1 +/- 7.8	74.4 +/- 12.2	77.4 +/- 13.2	N.S.
Objective comprehension	67.2 +/- 9.3	69.2 +/- 9.8	69.5 +/- 11.2	N.S.
Notion of Experimentation	67.3 +/- 26.1	69.0 +/- 24.8	75.2 +/- 25.5	N.S.
Objective of the study	50.6 +/- 15.7	55.9 +/- 17.3	55.8 +/- 17.0	N.S.
Methodology	68.1 +/- 12.4	70.6 +/- 13.9	69.1 +/- 17.1	N.S.
Legal obligations	68.8 +/- 26.6	68.0 +/- 28.5	73.6 +/- 25.5	N.S.
Benefit/risk and constraints	70.2 +/- 22.5	62.5 +/- 18.1	61.3 +/- 16.8	N.S.
Subject protection	76.5 +/- 15.4	79.1 +/- 12.9	78.7 +/- 16.2	N.S.
Subjective comprehension	83.6 +/- 13.0	79.6 +/- 18.9	85.3 +/- 17.9	N.S.
Notion of Experimentation	93.9 +/- 13.2	84.0 +/- 25.2	89.7 +/- 23.3	N.S.
Objective of the study	90.0 +/- 16.3	80.9 +/- 23.4	84.8 +/- 27.1	N.S.
Methodology	80.3 +/- 19.3	77.0 +/- 24.6	85.3 +/- 19.0	N.S.
Legal obligations	79.4 +/- 21.5	74.7 +/- 29.0	81.5 +/- 25.7	N.S.
Benefit/risk and constraints	82.8 +/- 23.7	78.2 +/- 21.6	85.9 +/- 22.6	N.S.
Subject protection	92.8 +/- 11.1	89.9 +/- 18.6	88.9 +/- 21.0	N.S.

Table II. Score of the different domains and parts of the QECIEM (results are expressed mean +/- SD. A: unchanged ICD; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group; ICD: Informed Consent Document; QECIEM: "Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des malades"; SD: Standard deviation; N.S.: Not significative)

Discussion

First, this study permits us to validate the scientific and linguistic content of a French questionnaire to quantify objective and subjective degree of comprehension of the information given in ICD to patients. Secondly, as we were looking for a method to improve quality of the ICD, we demonstrated that, in this situation, improving the informed consent document doesn't lead to better comprehension, whichever method is used.

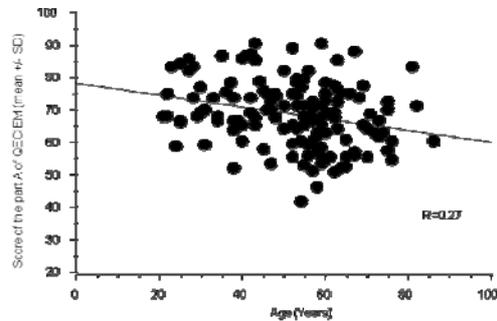


Figure 2. Correlation between Age and objective comprehension (score: - Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des malades -; R: coefficient of correlation)

The first question is: Is the comprehension questionnaire sensitive enough to change. The response is Yes, because we were able to detect patients population having a lower comprehension score. In addition we were able to show the age dependent decrease in patient comprehension. Furthermore, using a similar questionnaire, we showed a comprehension improvement in healthy subjects.

These results are in contradiction with those obtain from our previous study [11]. The fact that our methods don't improve the comprehension is unlikely due to the simulated situation in which the participants read the ICD and answer the QECIEM. Moreover, such data agree with previous works [14, 15]. It is difficult to compare and conclude on the base of the different previous studies; the comparison of the studies is difficult because of the diversity of the measurement tools existing. Despite that,

in 2007, Cohn et al. [16] performed a systematic review of the studies conducted in the last 10 years to test method of improvement of comprehension in biomedical research. They pointed the diversity of the tools, but the diversity of the definition of the comprehension too. Like Flory 3 years before [10], they concluded that the best method seems to be the third party even it was not sufficient. Relative to the definition of comprehension, some studies evaluate a subjective comprehension (what the patient thinks to understand) and other the objective one (what the patient really understand). In our work, we choose to evaluate the objective comprehension. We want to make persons who enter in a biomedical research real partners and not only subjects for data. In this way, we think that the most important is that the volunteers really understand and not only that they have the sensation to have understood.

A question arises from our results and the review of the literature: in order to improve comprehension, do we need to work on ICD? Improving the document doesn't always work, the resort to multimedia is not a good tool, so the only way that may be efficient is the intervention of a third party (from the study team or neutral) to have more time with the participant in the process of information. In fact, it is important to remember that the information is written, but orally too.

Conclusion

We show, in our population, that improving ICD by either work on lexicosyntactic readability or working group does not lead to any comprehension improvement.

Acknowledgements

We thank Aurélie Thollet, Hugo Borrell, Amandine Scata, Sébastien Gillard, Pauline Engel, Séverine Niglis, Laurie Maurin, Pauline Jouany and Frédéric Sakr for their help in recruiting, Pierre-Yves Benhamou, Jean-Louis Pépin, Olivier Detante et Wilfried Vadot for their help in the conception of the case report forms, and Alison Foote for correcting the manuscript.

This study was supported by a grant from the University Hospital of Grenoble, France.

References

1. Directive 2004/20/EC. http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501en00340044.pdf.
2. Loi n°2004-806 du 9 août 2004. In: Code de la Santé Publique; 2004.
3. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27(6):570-5.

4. Christopher PP, Foti ME, Roy-Bujnowski K, Appelbaum PS. Consent form readability and educational levels of potential participants in mental health research. *Psychiatric services* (Washington, DC 2007;58(2):227-32.
5. Paris A, Cracowski JL, Ravanel N, et al. [Readability of informed consent forms for subjects participating in biomedical research: updating is required]. *Presse Med* 2005;34(1):13-8.
6. Okais C, Paris A, Cracowski JL. [Readability and information density in biomedical research.]. *Therapie* 2007;62(1):17-21.
7. Riecken HW, Ravich R. Informed consent to biomedical research in Veterans Administration Hospitals. *Jama* 1982;248(3):344-8.
8. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent clinical trials: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2001;358:1772-7.
9. Paris A, Cracowski JL, Maison P, Radauceanu A, Cornu C, Hommel M. Impact of French 'Comites de Protection des Personnes' on the readability of informed consent documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information. *Fund Clin Pharmacol* 2005;19(3):395-9.
10. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *Jama* 2004;292(13):1593-601.
11. Paris A, Nogueira Da Gama Chaves D, Cornu C, et al. Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomised controlled study. *Fund Clin Pharmacol* 2007;21:207-14.
12. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):139-47.
13. Paris A, Cornu C, Auquier P, et al. French adaptation and preliminary validation of a questionnaire to evaluate understanding of informed consent documents in phase I biomedical research. *Fund Clin Pharm* 2006;20:97-104.
14. Coyne CA, Xu R, Raich P, et al. Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21(5):836-42.
15. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):668-74.
16. Cohn E, Larson E. Improving participant comprehension in the informed consent process. *J Nurs Scholarsh* 2007;39(3):273-80.

III. Discussion

Les travaux que nous venons de présenter nous amènent à établir plusieurs constats :

- La lisibilité des formulaires d'information et de consentement en langue française est très faible, plus faible que celle de sujets d'agrégation de lettres classiques par exemple ⁶³. Or ces documents sont destinés à des adultes de tous niveaux scolaires. Il serait donc souhaitable qu'ils possèdent une lisibilité au moins équivalente à celle de sujets du baccalauréat ou même mieux, du brevet des collèges. Cette notion est depuis longtemps largement défendue dans le domaine du questionnement en santé. Ainsi, Crocker et al. ⁶⁹ proposaient un certain nombre de règles à respecter lors de la rédaction de questions, parmi lesquelles : « vocabulaire accessible aux personnes interrogées », « pas plus de 20 mots », « forme grammaticale correcte », ... Certaines personnes, en particulier les personnes âgées n'ont pas nécessairement les mêmes capacités qu'une personne jeune pour lire un texte, non seulement en raison de leur âge, mais aussi du fait qu'il s'agit d'une génération dans laquelle la poursuite d'études supérieures était moins répandue. Or il a été montré précédemment que la poursuite d'études supérieures et la capacité de lire un texte en terme de compréhension étaient liées ^{50, 51}.

- Les comités de protection des personnes doivent, comme il l'est indiqué dans la loi ⁵, vérifier l'intelligibilité des documents d'information et de consentement. Ceux-ci devraient donc être plus lisibles après leur examen. Or dans notre étude QuIP-3 ⁶⁴, nous avons montré que la lisibilité des documents n'était pas améliorée. De plus, ils sont plus longs. Or nous pensons que des documents trop longs ne seront pas lus par les personnes. Il faut donc

insister auprès des rédacteurs pour qu'ils prennent conscience de ce paramètre d'intelligibilité. Ce que nous avons constaté dans notre étude avec des documents en français n'est pas un cas isolé. En effet, en 2003, Burman et al.⁷⁰ avaient analysé l'effet de la révision de formulaire d'information et de consentement de deux études par 25 comités d'éthique locaux (Institutional Review Board IRB). Ces auteurs ont montré que les documents étaient plus longs et moins lisibles après avis des comités. Le nombre de modifications était très variable d'un IRB à l'autre. De plus, ils avaient noté que des erreurs avaient été introduites. Celles-ci concernaient soit le déroulement de l'étude elle-même (oubli de signaler un recueil d'urine par exemple), soit l'aspect réglementaire de la recherche (sur l'accès aux données par exemple). L'avantage de cette étude, par rapport à la notre, est d'avoir fait appel à différents comités d'éthique pour les mêmes documents. En effet, aux Etats-Unis, un document d'information et de consentement est revu par chaque IRB des différents lieux de recherche. Cela entraîne une grande diversité que Burman rapporte : pour un même protocole, un IRB impose une simple information orale, un autre un consentement écrit ou encore la présence d'un membre de la famille. Sur le contenu du consentement, des différences sont aussi observées : seuls 3 des 16 consentements approuvés contiennent l'ensemble des éléments requis par la réglementation. Pour une même étude, les personnes ne sont donc pas informées de la même manière d'un centre à l'autre. Cela peut être problématique.

En France, il existe plusieurs CPP, mais un seul comité de protection des personnes examine et approuve le document d'une étude, pour tout le pays. Depuis quelques temps, les comités de protection ont pris conscience de l'importance de la qualité des documents d'information et de consentement. Ainsi, un groupe de travail s'est créé au sein de la Conférence Nationale des Comités de Protection des personnes (CNCP), organe qui chapeaute l'ensemble des CPP. Ce groupe de travail s'est mis en charge de produire des recommandations pour la rédaction des documents d'information et de consentement. Il est composé de membres de CPP, mais

également de représentants des associations de malades, des CIC, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et d'industriels. Il existe également depuis maintenant 18 mois un groupe inter-CIC-INSERM de réflexion sur l'éthique en recherche clinique. Deux axes de travail ont été identifiés : établir des recommandations pour la rédaction des documents d'information et de consentement (en collaboration avec le groupe de la CNCP), et réaliser une étude sur des méthodes d'amélioration de la compréhension. Nous reviendrons sur ce deuxième sujet dans la conclusion. Les industriels eux-aussi s'intéressent aux formulaires d'information et de consentement, puisqu'un grand groupe pharmaceutique (SANOFI-AVENTIS) a établi un guide de recommandations pour la rédaction de ces documents (GR56). Cependant, les recommandations n'ont jamais été validées dans un essai en conditions réelles ou non.

- Au cours de l'étude QuIP-5 ⁶⁵, nous avons comparé la lisibilité lexicosyntaxique et la densité d'information de nos documents d'information et de consentement par rapport à d'autres textes de référence que ceux utilisés dans QuIP-1. Nous avons ici fait un parallèle avec des textes de vulgarisation scientifique pour être dans le même domaine lexical. Nous avons constaté la faible lisibilité lexicosyntaxique des formulaires d'information et de consentement par rapport à celle de nos textes de référence : les documents d'information sont encore moins lisibles que des textes de vulgarisation scientifique destinés à un public enfant. Et paradoxalement, ils sont aussi moins denses que les textes de vulgarisation scientifique pour public adulte. Les formulaires d'information et de consentement sont donc peu lisibles et peu denses. La faible densité, malgré leur longueur, pourrait venir du fait qu'ils contiennent beaucoup d'informations redondantes. Le concept que nous avons utilisé ici peut être discuté : le nombre d'unités élémentaires d'information (UEI)

à la base du calcul de densité est un concept que nous avons repris des travaux de Campbell et al.⁶⁶. Il peut sembler, comme les auteurs le soulignent, quelque peu arbitraire.

- Après ces différents travaux sur la structure lexicosyntaxique des textes d'information et de consentement, nous avons étudié la compréhension des sujets se prêtant à une recherche. En effet, ce qui nous importe le plus n'est peut-être pas la qualité lexicosyntaxique du document mais le fait que les sujets comprennent ce qu'ils lisent. Plusieurs constats ayant été faits auparavant concernant un faible degré de compréhension des documents d'information et de consentement de langue anglaise principalement, nous avons testé des méthodes pour améliorer ce paramètre pour des documents en langue française. Grâce à notre questionnaire QCFic partiellement validé⁶⁷, nous avons pu montrer, dans cette situation, qu'améliorer la lisibilité lexicosyntaxique permet une meilleure compréhension des formulaires d'information et de consentement chez des volontaires sains. Demander à un groupe de travail ayant des connaissances en recherche clinique (infirmières de recherche clinique) et un regard extérieur (membres de CPP, volontaires sains eux-mêmes) permet aussi cette amélioration, dans la même mesure. Comme il est plus facile de travailler sur la lisibilité lexicosyntaxique que de réunir un groupe de travail, la première solution est à privilégier. Nos résultats sont bien évidemment discutables. En effet, la population de l'étude est composée de volontaires sains en situation fictive. Il est donc possible qu'ils n'abordent pas le document d'information de la même manière qu'en situation réelle, en particulier concernant les risques. Il se peut qu'ils n'y prêtent pas la même attention, sachant qu'ils n'y seront pas exposés.

- Enfin, les résultats de l'étude QuIP-4 qui vient d'être terminée diffèrent. Chez des malades, nous avons commencé la validation d'un questionnaire, le QECIEM (Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension Ecrite chez des Malades) présenté en annexe 2. Ce questionnaire peut être utilisé chez tout type de malades, quelle que soit leur pathologie, pour des essais de phase IIb et III. Nous avons testé les deux techniques d'amélioration des formulaires d'information qui avaient montré leur efficacité sur le degré de compréhension dans l'étude QuIP-2⁶⁸ chez des volontaires sains : un groupe de travail et l'amélioration de la lisibilité lexicosyntaxique. Dans cette nouvelle situation, aucune des deux n'a d'effet, quelle que soit la dimension du score de compréhension étudiée. Ces travaux ont néanmoins l'avantage de valider le contenu d'un questionnaire qui permet de quantifier le degré de compréhension des formulaires d'information et de consentement en français chez des malades. Nous avons aussi observé que le niveau de compréhension est lié à l'âge, et que selon le niveau d'étude et la catégorie socioprofessionnelle, les scores varient. Ainsi, le niveau de compréhension décroît avec l'âge. Plus le niveau d'étude est élevé, plus la compréhension est bonne. Le questionnaire est donc sensible. Un manque de sensibilité du QECIEM ne peut donc pas expliquer les résultats négatifs. Il ne s'agit pas non plus d'un problème de puissance : aucune tendance n'est observée. De plus, l'étude ne permet pas de définir un sous-groupe de patients chez lesquels une des deux techniques serait efficace. Les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature antérieure. Davis et al.³⁴ montraient qu'augmenter la lisibilité du document d'information ne permettait pas une meilleure compréhension. Taub et al.⁵¹ écrivait que la compréhension variait inversement avec l'âge et directement avec le niveau scolaire.

Depuis la revue systématique de Flory ³⁵ en 2004 sur les méthodes testées pour améliorer la compréhension des documents d'information et de consentement, une autre revue a été publiée en 2007 ⁷¹. L'objectif des auteurs était double : analyser de manière critique les études réalisées dans les dix dernières années sur la compréhension des volontaires en recherche biomédicale et identifier les stratégies prometteuses. Une revue des bases de données reconnues dans le domaine leur a permis d'identifier 23 études répondant à leurs critères d'inclusion : publication entre le 1 janvier 1996 et le 1 janvier 2007, descriptive ou interventionnelle, réalisée dans une population excluant les adultes souffrant d'une pathologie psychiatrique, article écrit en anglais et publié dans une revue à comité de lecture. Ils ont attribué à chaque étude un score de qualité, exprimé en pourcentage, établi à partir des paramètres suivants : méthode d'échantillonnage (décrite ou non), recours à un groupe contrôle ou de comparaison (aucun, contrôle historique ou concomitant ou randomisé), taux de réponse (supérieur ou non à 70%), critère de jugement décrit ou disponible (oui/non), description claire de l'intervention, du moyen de comparaison ou de la méthode (oui/non) et méthode d'analyse statistique adaptée à l'étude (oui/non). Les scores vont de 42% à 100%. Parmi les 23 études retenues, 57% sont de nature descriptive et 43% interventionnelle. Elles varient également énormément sur la définition de la compréhension et les outils utilisés pour l'évaluer : cela va des questions objectives sur les éléments clefs de l'étude aux questions subjectives sur la perception des participants.

Les études descriptives ont été réalisées dans différentes conditions : une étude réalisée chez une population de patients atteints d'une pathologie aiguë ⁷² et ayant un score de qualité de 86% montre que la compréhension des éléments clefs est significativement augmentée lorsque les sujets reçoivent des explications plus longues et qu'il leur ait laissé la possibilité de poser des questions.

En situation de maladie chronique, alors que 99% des volontaires rapportent avoir totalement ou quasi totalement compris l'information (évaluation subjective), seuls 14% d'entre eux savent que faire en cas d'événements indésirables (évaluation objective)⁷³. Ceci montre l'importance du choix de l'outil d'évaluation. Il est très important de faire appel à un moyen objectif d'évaluation de la compréhension. Les sujets peuvent avoir du mal à accepter de n'avoir pas compris, ou ont vraiment l'impression d'avoir compris, alors qu'il en est tout autrement. Dans une autre étude⁷⁴, les participants ont estimé que le langage médical et le design de l'étude étaient difficiles à comprendre.

Quatre études descriptives explorent l'interaction entre les investigateurs et les participants. Elles mettent en évidence le concept de « confusion thérapeutique » : le patient confond recherche clinique et prise en charge thérapeutique de sa pathologie. Les investigateurs peuvent d'ailleurs eux-mêmes être touchés de confusion thérapeutique²¹ : bien qu'ils sachent pertinemment qu'une étude de phase I a pour objectif d'évaluer la tolérance d'un produit, ils peuvent suggérer néanmoins la possibilité d'un bénéfice direct par des explications ambiguës. Ce genre de message délivré au cours du processus d'information préalable à la signature du consentement favorise l'existence pour le patient de confusion. Selon Henderson⁷⁵, pour diminuer cet effet néfaste, il est utile de procéder à une information en plusieurs étapes : l'investigateur, le document écrit et les membres de l'équipe clinique. Au cours de notre propre expérience, nous avons également constaté le bienfait de plusieurs intervenants dans le processus d'information. L'investigateur, au cours d'une visite au patient, commence à lui parler de l'étude. Ensuite, un autre membre de l'équipe (infirmière, attaché de recherche clinique, pharmacien ou toute autre personne n'ayant pas la relation de « soigneur » avec le malade) recontacte la personne pour lui reparler de l'étude et répondre à certaines questions. Enfin, le jour de la signature du consentement, l'investigateur revoit le patient, s'assure qu'il a tout compris et répond à ses questions, s'il en a encore. Souvent, les questions qui vont être

posées à l'investigateur ou à l'autre membre de l'équipe ayant participé à l'information ne touchent pas les mêmes sujets (aspects pratiques, lieux de rendez-vous ou encore points spécifiques sur le médicament par exemple). En plus de son efficacité, ce système permet de s'assurer que le délai de réflexion entre le moment de l'information et la signature du consentement est bien réel.

Enfin, les dernières études descriptives font état du suivi post-consentement de populations de volontaires sains. Un niveau d'éducation plus élevé prédit que les participants diront avoir été informé de l'objectif de l'étude. Mais finalement, toutes populations confondues, moins de la moitié d'entre eux sera capable d'énoncer réellement l'objectif ⁷⁶.

Les 10 études interventionnelles comparent toutes un groupe contrôle (informé de manière standard) à un groupe intervention (informé par un document ou un processus différent). Cinq études concernent un document d'information et de consentement simplifié. Dans l'une d'entre elles ³⁴, les auteurs ont réduit le titre, le nombre de mots, le niveau de lisibilité, ajouté des couleurs ou encore des schémas. Le document d'information amélioré est plus facile à lire et moins effrayant, mais la compréhension n'en est pas meilleure. Cependant, dans une autre étude ⁴⁴, il a été montré qu'un formulaire d'information plus court était mieux compris que le document original concernant le but et la durée de l'étude, le traitement et les alternatives à la participation. Mais d'après les auteurs, ceci serait simplement dû au fait que les personnes ayant eu le formulaire le plus long auraient signé le consentement sans avoir lu l'information.

D'autres équipes ont essayé d'améliorer l'information par une approche multimédia. Les résultats sont là aussi peu encourageants : la compréhension n'est pas améliorée mais la rétention d'information à plus long terme est meilleure ⁴². Il semblerait également que ce

moyen soit utile pour les personnes ayant un niveau d'éducation plus élevé et lorsque le protocole de l'étude est très complexe ³⁷.

La dernière méthode étudiée dans ces études interventionnelles est la participation d'une personne autre que l'investigateur dans le processus d'information ^{53, 57, 77}. Toutes ces études semblent montrer l'intérêt d'une telle organisation sur la compréhension.

Dans l'ensemble des méthodes explorées dans cette revue, il n'est pas aisé d'identifier la meilleure, les études étant très hétérogènes quant à leur design et critères de jugement. Cependant, comme l'avait indiqué également Flory ³⁵ quelques années auparavant, il semblerait qu'il soit bénéfique de faire intervenir une autre personne que l'investigateur dans le processus d'information et de consentement.

IV. Conclusion

Nombreuses sont donc les études ayant cherché à montrer la qualité des documents d'information et de consentement, qualité qui s'est révélée trop faible. Nombreuses également sont les études ayant évalué la compréhension et les moyens de l'améliorer. Mais la diversité des outils utilisés pour évaluer la compréhension, des méthodes pour tenter d'améliorer la qualité de ces documents font qu'il est à ce jour difficile de discerner un moyen supérieur aux autres. Cependant, toutes ces tentatives permettent d'avancer dans la réflexion. Certaines études ont été réalisées au sein de populations en situation fictive comme dans QuIP-2⁶⁸ et QuIP-4. Cela ne peut être totalement représentatif de la réalité car les sujets ne lisent probablement pas le document d'information avec le même regard. Ils ne se sentent pas impliqués totalement dans le processus de la recherche. Elles ont tendance à surestimer l'impact de la méthode étudiée³⁵. Ils savent dès le début, qu'au final, ils n'auront pas à signer un consentement. Ces études ont toutefois l'avantage d'être aisées à mettre en place, et peu coûteuses. Elles permettent d'évaluer un concept.

Nos travaux abordent également, dans le domaine très spécifique de la recherche clinique, la validité de la conception pragmatique du langage : la compréhension d'un « message » ne se fait pas seulement par les mots, mais aussi en situation, en interaction avec les autres. La pragmatique restituée à la communication linguistique sa part non verbale : gestes, postures, intonations, ... Nous voyons ici se dessiner le rôle de la tierce personne dans le processus d'information.

Suite à ces conclusions, nous souhaitons réaliser une étude en situation réelle, LISYCOM, ce qui n'a jamais été réalisé jusqu'à maintenant en France. A l'issue de cette étude, les CPP pourront se baser sur des critères précis et objectifs pour augmenter la compréhension des documents. Cette étude s'avère importante : il paraît du domaine du bon sens de rédiger les documents d'information en respectant les règles énoncées précédemment pour augmenter la lisibilité lexicosyntaxique, mais les études réalisées jusqu'à maintenant sont plutôt négatives. Les résultats de QuIP-4 et les conclusions des différentes revues systématiques nous amènent à envisager de coupler dans LISYCOM la réalisation d'une étude plus pragmatique qui évaluerait l'intervention d'une tierce personne dans le processus d'information. Ce point reste donc actuellement en cours de discussion.

Enfin, nous soulignerons qu'il serait également décisif de s'intéresser au processus d'information dans les populations plus vulnérables : parents d'enfants malades et population pédiatrique, habitants des pays émergents, situation d'urgence, ...

Pour conclure, nous souhaitons souligner qu'une des principales difficultés de ce travail sur l'information en recherche biomédicale tient à la nécessité d'une approche interdisciplinaire. Elle demanderait, dans l'idéal, de plus étroites collaborations d'ordre linguistique, psychologique (psychologie cognitive), voire philosophique. Ces collaborations nous ont manqué. La psychologie cognitive notamment s'intéresse à la compréhension des écrits à visée épistémique (comprendre pour connaître), mais aussi à la compréhension des écrits à visée pragmatique (comprendre pour agir). Les textes sur lesquels nous travaillons relèvent des deux registres. La poursuite de notre travail devra en tenir compte.

V. Bibliographie

1. Trials of War Criminal before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. In; 1949:181-2.
2. World medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. In; 1964.
3. La recherche sur l'homme et le droit français. 1997. (Accessed 08 mars 2004, at <http://www.univ-tlse1.fr/recherche/colloques/1997/ScFeteRechHomme.html>.)
4. Loi n°88-1138 du 22 décembre 1988. In; 1988.
5. Loi n°2004-806 du 9 août 2004. In: Code de la Santé Publique; 2004.
6. Directive 2004/20/EC.
http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501en00340044.pdf.
7. Botros S. Consentement. Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale Paris, PUF, col Quadrige 2004.
8. Kant E. Fondements de la métaphysique des mœurs (1785). Traduction française V.Delbos. Paris: Vrin.
9. Gallet M, Lopez M, Manchon J, Boissel JP. La signature d'un consentement informé avant essai thérapeutique est-elle réalisable en France? Presse Med 1983;12(4):204-5.
10. Labasse B. La lisibilité rédactionnelle : fondements et perspectives. Communication et langages 1999;121:86-103.
11. Labasse B. Perception et compréhension de l'écrit. In: M.Combier & Y.Pesez P, ed. La chose imprimée: Retz; 1999:458-62.

12. Le Petit Robert de la langue française, version 2.1. Editions Dictionnaires Le Robert /VUEF 2001.
13. Flesch R. How to test readability. Harper and Row 1949;New-York.
14. Botros S. Consentement. In: Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale. Paris, PUF, col. Quadrige 2004
15. McLaughlin GH. SMOG Grading — a New Readability Formula. Journal of Reading 1969;12(8):639-46.
16. Contreras A, Garcia-Alonso R, Echenique M, Daye-Contreras F. The SOL formulas for converting SMOG readability scores between health education materials written in Spanish, English, and French. J Health Commun 1999;4(1):21-9.
17. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. The psychological review 1956;63(2):81-7.
18. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? Am J Clin Oncol 2004;27(6):570-5.
19. Christopher PP, Foti ME, Roy-Bujnowski K, Appelbaum PS. Consent form readability and educational levels of potential participants in mental health research. Psychiatric services (Washington, DC 2007;58(2):227-32.
20. Miller CK, O'Donnell DC, Searight HR, Barbarash RA. The Deaconess Informed Consent Comprehension Test: an assessment tool for clinical research subjects. Pharmacotherapy 1996;16(5):872-8.
21. Verheggen FW, Jonkers R, Kok G. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. Patient Educ Couns 1996;29(2):137-53.

22. Wendler D. Can we ensure that all research subjects give valid consent? *Arch Intern Med* 2004;164(20):2201-4.
23. Guarino P, Elbourne D, Carpenter J, Peduzzi P. Consumer involvement in consent document development: a multicenter cluster randomized trial to assess study participants' understanding. *Clinical trials (London, England)* 2006;3(1):19-30.
24. Sugarman J, Lavori PW, Boeger M, et al. Evaluating the quality of informed consent. *Clinical trials (London, England)* 2005;2(1):34-41.
25. Riecken HW, Ravich R. Informed consent to biomedical research in Veterans Administration Hospitals. *Jama* 1982;248(3):344-8.
26. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):139-47.
27. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent clinical trials: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2001;358:1772-7.
28. Fisch M, Unverzagt F, Hanna M, Bledsoe P, Menke C, Cornetta K. Information preferences, reading ability, and emotional changes in outpatients during the process of obtaining informed consent for autologous bone-marrow transplantation. *J Cancer Educ* 1998;13(2):71-5.
29. Morrow G, Gootnick J, Schmale A. A simple technique for increasing cancer patients knowledge of informed consent to treatment. *Cancer* 1978;42(2):793-9.
30. Hekkenberg RJ, Irish JC, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ. Informed consent in head and neck surgery: how much do patients actually remember? *J Otolaryngol* 1997;26(3):155-9.

31. Elfant AB, Korn C, Mendez L, Pello MJ, Peikin SR. Recall of informed consent after endoscopic procedures. *Dis Colon Rectum* 1995;38(1):1-3.
32. Coyne CA, Xu R, Raich P, et al. Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21(5):836-42.
33. Davis TC, Long SW, Jackson RH, et al. Rapid estimate of adult literacy in medicine: a shortened screening instrument. *Fam Med* 1993;25(6):391-5.
34. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):668-74.
35. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *Jama* 2004;292(13):1593-601.
36. Agre P, Campbell FA, Goldman BD, et al. Improving informed consent: the medium is not the message. *Irb* 2003;Suppl 25(5):S11-S9.
37. Agre P, Rapkin B. Improving informed consent: a comparison of four consent tools. *Irb* 2003;25(6):1-7.
38. Benson PR, Roth LH, Appelbaum PS, Lidz CW, Winslade WJ. Information disclosure, subject understanding, and informed consent in psychiatric research. *Law and human behavior* 1988;12(4):455-75.
39. Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, Golshan S, Schneiderman LJ, Jeste DV. Improving understanding of research consent in middle-aged and elderly patients with psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):142-50.

40. Fureman I, Meyers K, McLellan AT, Metzger D, Woody G. Evaluation of a video-supplement to informed consent: injection drug users and preventive HIV vaccine efficacy trials. *AIDS Educ Prev* 1997;9(4):330-41.
41. Llewellyn-Thomas HA, Thiel EC, Sem FW, Woermke DE. Presenting clinical trial information: a comparison of methods. *Patient Educ Couns* 1995;25(2):97-107.
42. Weston J, Hannah M, Downes J. Evaluating the benefits of a patient information video during the informed consent process. *Patient Educ Couns* 1997;30(3):239-45.
43. Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved?--an empirical study. *J Med Ethics* 1999;25(3):263-7.
44. Dresden GM, Levitt MA. Modifying a standard industry clinical trial consent form improves patient information retention as part of the informed consent process. *Acad Emerg Med* 2001;8(3):246-52.
45. Epstein LC, Lasagna L. Obtaining informed consent. Form or substance. *Arch Intern Med* 1969;123(6):682-8.
46. Murphy DA, O'Keefe ZH, Kaufman AH. Improving comprehension and recall of information for an HIV vaccine trial among women at risk for HIV: reading level simplification and inclusion of pictures to illustrate key concepts. *AIDS Educ Prev* 1999;11(5):389-99.
47. Rogers CG, Tyson JE, Kennedy KA, Broyles RS, Hickman JF. Conventional consent with opting in versus simplified consent with opting out: an exploratory trial for studies that do not increase patient risk. *The Journal of pediatrics* 1998;132(4):606-11.
48. Stiles PG, Poythress NG, Hall A, Falkenbach D, Williams R. Improving understanding of research consent disclosures among persons with mental illness. *Psychiatric services (Washington, DC)* 2001;52(6):780-5.

49. Taub HA. Informed consent, memory and age. *The Gerontologist* 1980;20(6):686-90.
50. Taub HA, Baker MT, Kline GE, Sturr JF. Comprehension of informed consent information by young-old through old-old volunteers. *Experimental aging research* 1987;13(4):173-8.
51. Taub HA, Baker MT, Sturr JF. Informed consent for research. Effects of readability, patient age, and education. *Journal of the American Geriatrics Society* 1986;34(8):601-6.
52. Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed consent documents: increasing comprehension by reducing reading level. *Irb* 1990;12(3):1-5.
53. Aaronson NK, Visser-Pol E, Leenhouts GH, et al. Telephone-based nursing intervention improves the effectiveness of the informed consent process in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1996;14(3):984-96.
54. Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD, Jr., Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet* 2002;360(9342):1301-2.
55. Kucia AM, Horowitz JD. Is informed consent to clinical trials an "upside selective" process in acute coronary syndromes? *American heart journal* 2000;140(1):94-7.
56. Tindall B, Forde S, Ross MW, Goldstein D, Barker S, Cooper DA. Effects of two formats of informed consent on knowledge amongst persons with advanced HIV disease in a clinical trial of didanosine. *Patient Educ Couns* 1994;24(3):261-6.
57. Coletti AS, Heagerty P, Sheon AR, et al. Randomized, controlled evaluation of a prototype informed consent process for HIV vaccine efficacy trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2003;32(2):161-9.
58. Taub HA, Baker MT. The effect of repeated testing upon comprehension of informed consent materials by elderly volunteers. *Experimental aging research* 1983;9(3):135-8.

59. Taub HA, Kline GE, Baker MT. The elderly and informed consent: effects of vocabulary level and corrected feedback. *Experimental aging research* 1981;7(2):137-46.
60. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Mintz J. Informed consent: assessment of comprehension. *The American journal of psychiatry* 1998;155(11):1508-11.
61. Carpenter WT, Jr., Gold JM, Lahti AC, et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Archives of general psychiatry* 2000;57(6):533-8.
62. Rikkert MG, van den Bercken JH, ten Have HA, Hoefnagels WH. Experienced consent in geriatrics research: a new method to optimize the capacity to consent in frail elderly subjects. *J Med Ethics* 1997;23(5):271-6.
63. Paris A, Cracowski JL, Ravanel N, et al. [Readability of informed consent forms for subjects participating in biomedical research: updating is required]. *Presse Med* 2005;34(1):13-8.
64. Paris A, Cracowski JL, Maison P, Radauceanu A, Cornu C, Hommel M. Impact of French 'Comites de Protection des Personnes' on the readability of informed consent documents (ICD) in biomedical research: more information, but not better information. *Fund Clin Pharmacol* 2005;19(3):395-9.
65. Okais C, Paris A, Cracowski JL. [Readability and information density in biomedical research.]. *Therapie* 2007;62(1):17-21.
66. Campbell FA, Goldman BD, Boccia ML, Skinner M. The effect of format modifications and reading comprehension on recall of informed consent information by low-income parents: a comparison of print, video, and computer-based presentations. *Patient Educ Couns* 2004;53(2):205-16.

67. Paris A, Cornu C, Auquier P, et al. French adaptation and preliminary validation of a questionnaire to evaluate understanding of informed consent documents in phase I biomedical research. *Fund Clin Pharm* 2006;20:97-104.
68. Paris A, Nogueira Da Gama Chaves D, Cornu C, et al. Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomised controlled study. *Fund Clin Pharmacol* 2007;21:207-14.
69. Crocker L, Algina J. *Introduction to classical and modern test theory*; 1986.
70. Burman W, Breese P, Weis S, Bock N, Bernardo J, Vernon A. The effects of local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium. *Control Clin Trials* 2003;24(3):245-55.
71. Cohn E, Larson E. Improving participant comprehension in the informed consent process. *J Nurs Scholarsh* 2007;39(3):273-80.
72. Yuval R, Halon DA, Merdler A, et al. Patient comprehension and reaction to participating in a double-blind randomized clinical trial (ISIS-4) in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1142-6.
73. Ferguson PR. Patients' perceptions of information provided in clinical trials. *J Med Ethics* 2002;28(1):45-8.
74. Stead M, Eadie D, Gordon D, Angus K. "Hello, hello--it's English I speak!": a qualitative exploration of patients' understanding of the science of clinical trials. *J Med Ethics* 2005;31(11):664-9.
75. Henderson GE, Easter MM, Zimmer C, et al. Therapeutic misconception in early phase gene transfer trials. *Social science & medicine (1982)* 2006;62(1):239-53.

76. Marshall PA, Adebamowo CA, Adeyemo AA, et al. Voluntary participation and informed consent to international genetic research. *American journal of public health* 2006;96(11):1989-95.
77. Joseph P, Schackman BR, Horwitz R, et al. The use of an educational video during informed consent in an HIV clinical trial in Haiti. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;42(5):588-91.

VI. Annexe 1 : QCFic

SECTION A: Vous trouverez ci-dessous plusieurs affirmations concernant les essais cliniques (appelés aussi études cliniques). Après avoir consulté le formulaire d'information et de consentement, lisez chaque proposition du questionnaire joint avec attention. Pour chacune des affirmations suivantes, dites-nous alors si vous êtes d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord ou pas d'accord en cochant la case correspondante. Répondez à chaque proposition selon votre opinion. C'est votre avis qui nous intéresse.

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A1	En signant le formulaire de consentement, je sais que je donne mon accord pour participer à un essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2	La principale raison pour laquelle un essai clinique est réalisé est d'améliorer le traitement de futurs patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3	J'ai été informé(e) de la durée de ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4	Le traitement et/ou les modalités de soin à l'étude dans cet essai clinique sont d'utilisation courante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5	Le but principal de cet essai est de mesurer la quantité de médicament dans le sang après prise de différentes doses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6	Le but principal de cet essai est de tester la tolérance d'un nouveau traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7	Le but principal de cet essai est de déterminer la quantité la plus élevée du traitement qui peut être administrée sans entraîner d'effets indésirables graves.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8	Le but principal de cet essai est de découvrir les effets (bons ou mauvais) d'un nouveau traitement sur ma santé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A9	Le traitement à l'étude dans cet essai clinique est le meilleur traitement pour des sujets malades.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10	Dans cet essai clinique, chaque groupe de sujets reçoit une dose de traitement plus élevée que le groupe précédent, jusqu'à ce que le traitement soit moins bien toléré.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	??	<input type="checkbox"/>
A11	La quantité qui me sera donnée est choisie par randomisation (c'est-à-dire par tirage au sort) parmi deux possibilités ou plus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A12	Avant le début de l'essai clinique, un bilan médical sera réalisé et les résultats me seront communiqués par le médecin de mon choix.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13	Le promoteur de l'essai a souscrit un contrat d'assurance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A14	Cet essai clinique comporte des risques ou des désagréments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15	Le volume de sang prélevé et le nombre de prises de sang sont indiqués dans le formulaire d'information.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A16	Les examens réalisés au cours de cet essai clinique sont détaillés dans le formulaire d'information et de consentement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A17	En participant à cet essai, j'espère avoir un bénéfice médical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A18	En participant à cet essai clinique, j'aiderai les chercheurs à obtenir des informations qui pourront être bénéfiques pour de futurs patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A19	Participer à un essai clinique donne au promoteur la possibilité d'accéder à mon dossier médical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A20	Je n'aurai pas le droit de prendre un autre médicament pendant la durée de l'essai clinique, sauf en cas d'urgence.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A21	Le médecin investigateur peut décider d'arrêter l'essai à tout moment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A22	Le formulaire de consentement indique qui paiera les indemnités si je suis blessé ou malade suite à ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A23	Le formulaire de consentement indique le nom de la personne avec ses coordonnées que je dois contacter si j'ai une question ou un souci concernant l'essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A24	Mon nom et mon prénom seront inscrits dans un fichier informatique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A25	Un comité de protection des personnes a donné un avis sur cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A26	Les résultats globaux de l'essai me seront communiqués à la fin de celui-ci.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A27	J'aurai un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données informatisées me concernant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A28	Si je ne souhaite pas participer à cet essai clinique, je peux refuser de signer le formulaire de consentement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A29	Je suis obligé(e) de continuer à participer à l'essai clinique, même si je décide un jour que je veux arrêter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A30	Je serai inscrit sur le fichier national informatique des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A31	Un exemplaire du formulaire d'information et de consentement me sera remis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A32	Dès que j'aurai terminé cet essai, je pourrai participer à un autre essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A33	Ma participation à cet essai est bénévole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SECTION B: Quand vous avez lu le formulaire d'information et de consentement pour participer à cet essai clinique, comment avez-vous compris les différents aspects de l'étude ?

Si vous n'avez pas du tout compris l'item, entourez la réponse 1. Si vous l'avez très bien compris, entourez la réponse 5. Si vous l'avez partiellement compris, entourez un nombre entre 1 et 5.

Avez-vous compris.....	Je n'ai pas du tout compris \Rightarrow J'ai parfaitement compris				
B1. Le fait que votre traitement soit à l'étude	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B2. Ce que les chercheurs essaient de découvrir grâce à cet essai clinique	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B3. La durée de votre participation à cet essai	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B4. Le traitement que vous allez recevoir	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B5. Les examens qui seront réalisés	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B6. Les risques et désagréments possibles en participant à cet essai clinique	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B7. Le bénéfice possible pour vous de participer à cet essai clinique	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B8. De quelle manière votre participation à cet essai clinique peut être bénéfique pour de futurs patients	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B9. Les conséquences de votre participation à l'essai clinique sur la confidentialité de votre dossier médical	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B10. Qui paiera les indemnités si vous êtes blessé(e) ou tombez malade suite à votre participation à cet essai clinique	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B11. Quelle est la personne que vous devez contacter si vous avez des questions ou des soucis concernant l'essai clinique	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B12. Le fait que votre participation à l'essai clinique soit volontaire	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
B13. Globalement, avez-vous compris l'essai clinique quand vous avez signé le formulaire de consentement ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

VII. Annexe 2 : QECIEM

SECTION A: Vous trouverez ci-dessous plusieurs affirmations concernant les essais cliniques. En imaginant que vous ayez accepté de participer à l'essai clinique qui vous a été présenté et que vous ayez signé le formulaire d'information et de consentement (« formulaire » dans le texte), lisez chaque proposition avec attention. Dites-nous alors si vous êtes d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord ou pas d'accord concernant chaque affirmation en cochant la bonne réponse. Répondez à chaque proposition du mieux que vous pouvez. C'est votre avis qui nous intéresse.

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A1	Quand j'ai signé le formulaire pour mon traitement actuel, je savais que je donnais mon accord pour participer à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2	Cet essai clinique est principalement réalisé pour améliorer le traitement de futurs patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3	J'ai été informé(e) de la durée de ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4	Tous les traitements utilisés dans cet essai clinique sont habituels pour ma maladie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5	Le but principal de cet essai clinique est de comparer l'efficacité de plusieurs traitements chez des patients ayant la même maladie que moi, de manière à voir lequel est le meilleur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6	Le but principal de cet essai clinique est de tester la tolérance d'un nouveau médicament ou d'un nouveau traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7	Le but principal de cet essai clinique est de déterminer la dose la plus élevée d'un nouveau médicament ou traitement qui peut être administrée sans entraîner d'effets indésirables graves.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8	Le but principal de cet essai clinique est de déterminer <u>pour la première fois</u> les effets (bons ou mauvais) d'un médicament ou d'un traitement <u>sur ma maladie</u> et moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A9	Le traitement à l'étude dans cet essai clinique a été montré comme étant le meilleur type de traitement pour ma maladie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10	Dans cet essai clinique, chaque groupe de patients reçoit une dose plus élevée de traitement que le groupe précédent, jusqu'à ce que des patients aient des effets indésirables sévères.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A11	Après avoir accepté de participer à cet essai clinique, mon traitement est choisi par randomisation (par tirage au sort) parmi plusieurs possibilités.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A12	Comparé au traitement classique de ma maladie, cet essai clinique ne comporte pas plus de risque ou de désagrément.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13	En participant à cet essai clinique, j'aide les chercheurs à obtenir des informations qui pourront être bénéfiques pour de futurs patients atteints de la même maladie que moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A14	Le promoteur de cet essai a souscrit un contrat d'assurance spécifique garantissant sa responsabilité civile.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15	Le volume de sang prélevé et le nombre de prises de sang sont indiqués dans le formulaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A16	Les examens réalisés au cours de cet essai clinique sont détaillés dans le formulaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A17	Le formulaire présente les modalités de prise en charge médicale prévues à la fin de cet essai clinique, ainsi qu'en cas d'arrêt prématuré de cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A18	Du fait que je participe à un essai clinique, il est possible que le promoteur de l'essai puisse avoir accès à mon dossier médical.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A19	Mes médecins ne m'ont pas proposé d'éventuelles alternatives de traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A20	Le formulaire que j'ai signé prévoit qui paiera les indemnités liés à ma participation à cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	D'accord
A21	Le formulaire que j'ai signé indique le nom de la ou des personne(s) que je dois contacter si j'ai une question ou un souci concernant cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A22	Un comité de protection des personnes a donné un avis favorable sur cet essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A23	Les données globales concernant cet essai sont confidentielles et ne me seront pas communiquées à la fin de celui-ci.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A24	J'ai un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données informatisées me concernant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A25	Un exemplaire du formulaire me sera remis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A26	Si je n'avais pas voulu participer à cet essai clinique, j'aurais pu refuser de signer le formulaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A27	Dès que j'aurai terminé cet essai clinique, je pourrai participer à un autre essai clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A28	Je serai obligé(e) de continuer à participer à cet essai clinique, même si je souhaite un jour arrêter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SECTION B: Quand vous avez signé le formulaire pour participer à votre essai clinique, comment avez-vous compris les différents aspects de cette étude clinique ? *Si vous n'avez pas du tout compris l'item, entourez la réponse 1. Si vous l'avez très bien compris, entourez la réponse 5. Si vous l'avez partiellement compris, entourez un nombre entre 1 et 5.*

Avez-vous compris... .. .		Je n'ai pas du tout compris			⇒	J'ai parfaitement compris	
B1	Le fait que votre traitement est à l'étude	1	2	3	4	5	
B2	Ce que les chercheurs essaient de découvrir grâce à cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B3	La durée de votre participation à cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B4	Le traitement donné et les examens pratiqués	1	2	3	4	5	
B5	Les risques, contraintes et désagréments possibles en participant à cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B6	De quelle manière votre participation à cet essai clinique peut être bénéfique pour de futurs patients	1	2	3	4	5	
B7	Les alternatives de participation à cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B8	Les conséquences de votre participation à cet essai clinique sur la confidentialité de votre dossier médical	1	2	3	4	5	
B9	Qui paiera les indemnités suite à votre participation à cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B10	Qui vous devez contacter si vous avez des questions ou des soucis concernant cet essai clinique	1	2	3	4	5	
B11	Le fait que la participation à cet essai clinique est un acte volontaire	1	2	3	4	5	
B12	Globalement, cet essai clinique quand vous avez signé le formulaire?	1	2	3	4	5	

VIII. Annexe 3 : Graphiques QuIP-1

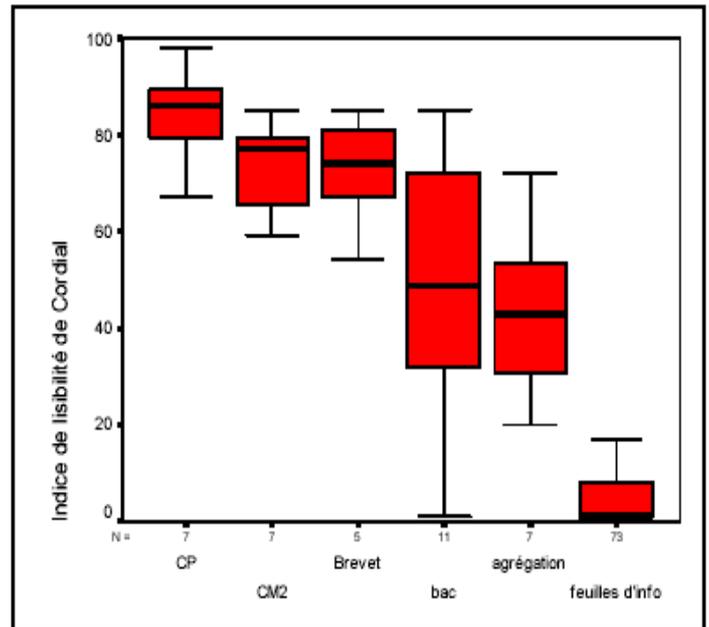
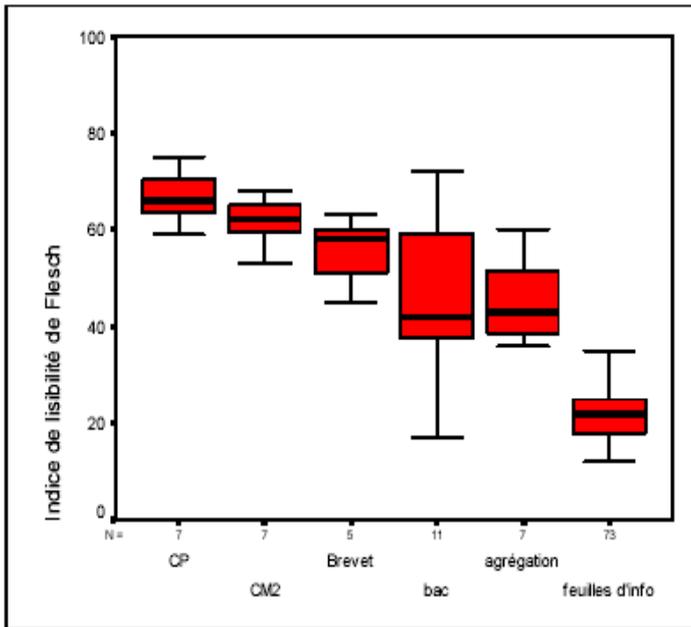


Figure 1 : Comparaison des indices de Flesch et Cordial[®] des formulaires d'information et de consentement par rapport aux différentes catégories de textes de référence. La barre centrale du rectangle indique la médiane, les limites hautes et basses du rectangle les 25^o et 75^o percentiles, et les extrémités des barres les 10^o et 90^o percentiles (C.P. N=7 ; C.M.2 N=7 ; Brevet N=5 ; Baccalauréat N=11, agrégation N=7, protocoles N=73)

IX. Annexe 4 : Tableaux QuIP-4

	A (n=58)	B (n=57)	C (n=56)
Age, years (mean +/- SD)	51.7 +/- 12.8	54.5 +/- 16.5	51.5 +/- 15.4
Women (n,%)	24 (45.3)	22 (40.0)	21 (41.2)
Pathology (n, %)			
IDD	19 (32.8)	16 (28.1)	18 (32.1)
NIDD	28 (48.3)	27 (47.4)	24 (42.9)
Stroke	7 (12.1)	10 (17.5)	12 (21.4)
OSAS	4 (6.9)	4 (7.0)	2 (3.6)
School level (n, %)			
Secondary school	21 (41.2)	18 (33.3)	13 (26.0)
High school	13 (25.5)	21 (38.9)	14 (34.0)
Higher education	17 (33.3)	15 (27.8)	20 (40.0)
Professional sphere (n, %)			
Medical, Paramedical	8 (15.4)	3 (5.46)	3 (5.9)
Other	44 (84.6)	52 (94.55)	48 (94.1)
Time to read the ICD minutes (mean +/- SD)	32.1 +/- 8.1	33.1 +/- 10.2	34.6 +/- 11.0
Time to answer the QECIEM minutes (mean +/- SD)	16.9 +/- 9.3	16.5 +/- 5.7	17.9 +/- 6.9

Table I. Study population. A: unchanged ICD; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group. ICD : Informed Consent Document ; IDD: Insulin-Dependent Diabete; NIDD: Non-Insulin-Dependent Diabete ; OSAS : Obstructive Sleep Apnea Syndrom ; QECIEM: "Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des Malades". SD : Standard deviation.

	A (n=45)	B (n=47)	C (n=46)	P Value
Global score	76.1 +/- 7.8	74.4 +/- 12.2	77.4 +/- 13.2	N.S.
Objective comprehension	67.2 +/- 9.3	69.2 +/- 9.8	69.5 +/- 11.2	N.S.
Notion of Experimentation	67.3 +/- 26.1	69.0 +/- 24.8	75.2 +/- 25.5	N.S.
Objective of the study	50.6 +/- 15.7	55.9 +/- 17.3	55.8 +/- 17.0	N.S.
Methodology	68.1 +/- 12.4	70.6 +/- 13.9	69.1 +/- 17.1	N.S.
Legal obligations	68.8 +/- 26.6	68.0 +/- 28.5	73.6 +/- 25.5	N.S.
Benefit/risk and constraints	70.2 +/- 22.5	62.5 +/- 18.1	61.3 +/- 16.8	N.S.
Subject protection	76.5 +/- 15.4	79.1 +/- 12.9	78.7 +/- 16.2	N.S.
Subjective comprehension	83.6 +/- 13.0	79.6 +/- 18.9	85.3 +/- 17.9	N.S.
Notion of Experimentation	93.9 +/- 13.2	84.0 +/- 25.2	89.7 +/- 23.3	N.S.
Objective of the study	90.0 +/- 16.3	80.9 +/- 23.4	84.8 +/- 27.1	N.S.
Methodology	80.3 +/- 19.3	77.0 +/- 24.6	85.3 +/- 19.0	N.S.
Legal obligations	79.4 +/- 21.5	74.7 +/- 29.0	81.5 +/- 25.7	N.S.
Benefit/risk and constraints	82.8 +/- 23.7	78.2 +/- 21.6	85.9 +/- 22.6	N.S.
Subject protection	92.8 +/- 11.1	89.9 +/- 18.6	88.9 +/- 21.0	N.S.

Table II. Score of the different domains and parts of the QECIEM (results are expressed mean +/- SD. A: unchanged ICD; B: lexico-syntactic readability improvement; C: working group; ICD: Informed Consent Document. QECIEM: "Questionnaire d'Evaluation de la Compréhension de l'Information Ecrite chez des malades". SD : Standard deviation. N.S.: Not significative.)