

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Elise REYES**

Le 29 octobre 2019

**Essais cliniques en médecine générale : freins et leviers à l'inclusion pour les MG.  
Recherche action à partir de l'expérience de l'étude ESUB-MG.**

Directeur de thèse : Dr Julie DUPOUY

**JURY :**

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHE Président**  
**Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE Assesseur**  
**Monsieur le Docteur Michel BISMUTH Assesseur**  
**Madame le Docteur Julie DUPOUY Assesseur**

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier

au 1<sup>er</sup> septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas		
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric		
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		

## Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis  
Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
Professeur ARBUS Louis  
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
Professeur BOCCALON Henri  
Professeur BONEU Bernard  
Professeur CARATERO Claude  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Hugues  
Professeur CONTÉ Jean  
Professeur COSTAGLIOLA Michel  
Professeur DABERNAT Henri  
Professeur FRAYSSE Bernard  
Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
Professeur JOFFRE Francis  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LARENG Louis  
Professeur LAURENT Guy  
Professeur LAZORTHES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MANELFE Claude  
Professeur MASSIP Patrice  
Professeur MAZIERES Bernard  
Professeur MOSCOVICI Jacques  
Professeur MURAT  
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
Professeur SALVAYRE Robert  
Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
Professeur SIMON Jacques

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

**37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex**

**Doyen : D. CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

**2ème classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**  
M. MESTHÉ Pierre

**Professeur Associé Médecine générale**  
M. ABITTEBOUL Yves  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Neurologie**  
Mme PAVY-LE TRAON Anne

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex**

**Doyen : E. SERRANO**

<b>P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe</b>		<b>P.U. - P.H. 2ème classe</b>	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>			
M. STILLMUNKES André			

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APDIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr CHICOLAA Bruno

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila

## **Remerciements**

Aux membres du jury,

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHE**

Professeur Universitaire

Médecine générale

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette soutenance. Merci également pour votre engagement auprès des internes, et un merci particulier pour votre bienveillance envers ma famille et moi-même.

**Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse afin de juger de mon travail et d'apporter votre expertise sur ce sujet.

**Monsieur le Docteur Michel BISMUTH**

Maître de Conférences des Universités

Médecine générale

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, et de l'intérêt porté à ce travail.

**Madame le Docteur Julie DUPOUY**

Maître de Conférences des Universités

Médecine générale

Un grand merci à toi pour m'avoir tout de suite aiguillée sur mon sujet de thèse et m'avoir permis de participer à mon échelle à l'étude ESUB-MG, et de manière plus générale à la recherche clinique en médecine générale. Merci pour ton travail de relecture, et tes conseils justes et éclairés.

### **A ma famille,**

Ma maman, merci pour ton soutien inébranlable depuis toujours. Tu as su croire en moi, et en mes choix de vie, cela m'a poussée à faire de mon mieux tout en gardant confiance en moi.

Papounet, pour ta présence à mes côtés depuis si longtemps, un grand merci.

Mon petit frère, que j'aime tout simplement.

A mes grands-parents : Paddy tu nous manques à tous beaucoup, j'aurai une pensée toute particulière pour toi le jour de ma soutenance. Granny, que tu puisses aller mieux et nous revenir en pleine forme, toi qui as su si bien t'occuper des autres, à nous de te rendre l'appareil.

A ma belle-famille, Marie-Odile, Arnaud, Anne-Laure et Amélie : vous êtes devenus ma seconde famille, merci pour votre bienveillance, votre soutien, vos conseils et tous les moments partagés ensemble et à venir.

Et enfin à ma jeune famille, mon tout : Aimé, mon aîné et Thomas le petit dernier. Je vous aime infiniment, vous êtes ce qu'il y a de plus important. Laurent, les mots me manquent pour te dire combien tu donnes du sens à ma vie, mais nous n'avons jamais eu besoin de se le dire, Nous sommes une évidence. Je t'aime.

### **A mes amis,**

Les « Anciens », les Toulousains : vous vous reconnaitrez dans ces quelques mots. J'espère vous garder le plus longtemps possible dans ma vie, pour les moments passés et les joies futures. Vous serez toujours les bienvenus à B2B !

Les Nouveaux, les Bagnérais : je suis très heureuse de vous avoir rencontrés, vous avez conforté mon envie de vivre dans cette belle vallée. Vous êtes top !

## **Table des matières**

Abréviations.....	2
Introduction .....	3
Matériels et Méthodes .....	6
Résultats.....	14
Discussion.....	23
Conclusion.....	27
Références bibliographiques.....	28
Annexes .....	30

## **Abréviations**

CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

MG : médecin généraliste

SP : soins primaires

MSO : médicaments de substitution aux opiacés

NSN : nombre de sujets nécessaire

## Introduction

Les principes fondamentaux de la médecine générale en tant que discipline scientifique ont été décrits pour la première fois en 2002 par la WONCA Europe. Elle définissait la médecine générale comme une discipline scientifique et universitaire centrée sur le patient avec son contenu spécifique de formation, de recherche de pratique clinique, et ses propres fondements scientifiques (1). Le médecin généraliste a un rôle de soin, de prévention mais aussi de production d'information, de données scientifiques fondées sur des preuves afin d'améliorer la qualité des soins portés à la population.

Cette médecine, aussi dite de famille, se distingue des autres spécialités et notamment hospitalières par ses caractéristiques propres comme énoncé par la WONCA Europe : c'est une médecine de premier contact, avec un mode de consultation spécifique. Elle s'efforce d'assurer des soins continus, longitudinaux tant dans l'aigu que le chronique. Elle doit répondre aux problèmes de santé dans leur dimensions physique, psychologique, sociale, culturelle et existentielle.

La recherche étant une condition nécessaire à l'existence d'une médecine de haute qualité d'après De Pourville, des travaux de recherche en soins primaires se développent depuis maintenant plusieurs dizaines d'années (2). L'European General Practice Research Network a d'ailleurs souligné dans son agenda de recherche en médecine générale l'importance d'obtenir des données de recherche en soins primaires pragmatiques, tout en tenant compte des spécificités de la médecine générale(3).

L'Inserm a créé un groupe de travail « Soins Primaires » dans son réseau ReCaP (Recherche en Epidémiologie Clinique et en Santé Publique). Un de leur travail a consisté en l'élaboration d'une définition consensuelle des SP (4) et notamment en identifiant plus précisément les acteurs et les lieux associés aux SP afin de mener une réflexion sur le développement de la recherche dans ce domaine.

La recherche clinique doit s'adapter aux spécificités de la médecine générale pour être réalisable, acceptable par les patients, mais aussi par les médecins généralistes. Un écueil majeur des travaux de recherche est le recrutement des patients via les investigateurs.

Plusieurs travaux étayaient les facteurs d'acceptation ou de refus de participation à des essais cliniques. Une enquête menée auprès d'un échantillon de population en Lorraine montrait

que plus de la moitié (60%) des personnes interrogées étaient favorables à une participation à une éventuelle étude clinique que leur proposerait leur MG, même si 92% déclaraient ne jamais avoir eu l'occasion d'y prendre part(5), ces chiffres concordant avec la plupart des résultats retrouvés dans la littérature (6,7). Plusieurs freins ont également pu être relevés quant au refus de participer à un protocole de recherche : la question de la confidentialité des données, le type de maladie concernée par l'essai, la peur que les soins soient moins sûrs et moins efficaces, que l'utilisation d'un placebo n'est pas acceptable ou encore le fait de considérer que ce n'est pas conforme aux missions du généralistes du point de vue des patients.(7,8)

Le recrutement des investigateurs MG est également une problématique dans les essais cliniques en SP. Le fait d'avoir déjà participé à un projet de recherche, d'avoir une pratique engagée dans la formation universitaire, d'appartenir à un réseau de recherche ou encore un plus jeune âge sont des caractéristiques associées à un meilleur taux de participation des MG. (9).

Des pistes ont été soulevées afin de tendre vers un meilleur recrutement d'investigateurs MG : mettre en place des référentiels de techniques et méthodes fondées sur les preuves à présenter aux MG investigateurs, développer les infrastructures nécessaires au recrutement (notamment les nouvelles technologies avec le dossier patient informatisé) ou encore favoriser l'engagement du public dans la recherche clinique. (10,11)

Ces difficultés de recrutement ont été retrouvées dans l'étude ESUB-MG. L'étude ESUB-MG est partie du postulat suivant : un nombre important de patients sont sous médicament de substitution aux opiacés (MSO) en France - environ 180 000 (12) - dont une grande partie suivi dans les cabinets de médecine générale, et l'évaluation des consommations de substances psychoactives basée sur l'interrogatoire et l'examen clinique sous estiment fréquemment les consommations.(13)

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu aux opioïdes et appartient aux médicaments de liste 1 classée « assimilés » stupéfiants. Sa prescription initiale et son renouvellement peuvent être faits par les médecins généralistes en ville, ce qui explique la part importante de patients sous buprénorphine en France (14). Il est, avec la méthadone, le traitement pharmacologique recommandé dans les troubles liés à l'usage des opioïdes dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire médico-socio-psychologique. (15)

L'objectif d'ESUB-MG est d'évaluer l'impact de l'utilisation des tests urinaires de dépistage des substances psycho actives en médecine générale, chez des patients initiant un traitement par buprénorphine ou buprénorphine/naloxone, sur le maintien sous médicaments de substitution aux opiacés à 6 mois. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en cluster, de supériorité, ouvert, en bras parallèles, multicentrique. (16)

L'étude a été lancée en avril 2016 pour le centre de Toulouse, et sa durée totale fixée initialement était de 48 mois avec pour objectif l'inclusion 200 médecins généralistes et 400 patients. Le dernier centre a été ouvert en septembre 2016. En mars 2018, le bilan d'étape montrait 88 MG inclus dans les 6 centres participants avec 27 patients inclus.

Devant ces difficultés, pour tenter de comprendre les freins au recrutement des MG, et mettre en place plusieurs mesures afin de l'améliorer et analyser les résultats obtenus, nous avons décidé de mettre en place une recherche action.

La recherche action est une méthodologie courante en sciences sociales et en recherche éducative. Elle consiste en une démarche théorique centrée sur la pratique. Elle permet au praticien, tout en restant en contact avec le terrain, d'apprendre à identifier les besoins, et ainsi d'établir une démarche, un plan d'action pour atteindre des objectifs de changement. La collaboration entre acteurs et chercheurs permet de traiter des problèmes posés et de faire progresser la connaissance scientifique.(17)

Ce travail de thèse a donc pour but d'analyser les freins à l'inclusion des médecins généralistes dans une étude : l'essai clinique ESUB-MG, et de tester différents leviers pour favoriser l'inclusion des MG mais également intervenir durant la période d'inclusion des patients.

## Matériels et Méthodes

### l) Recherche action

#### a) Fondements

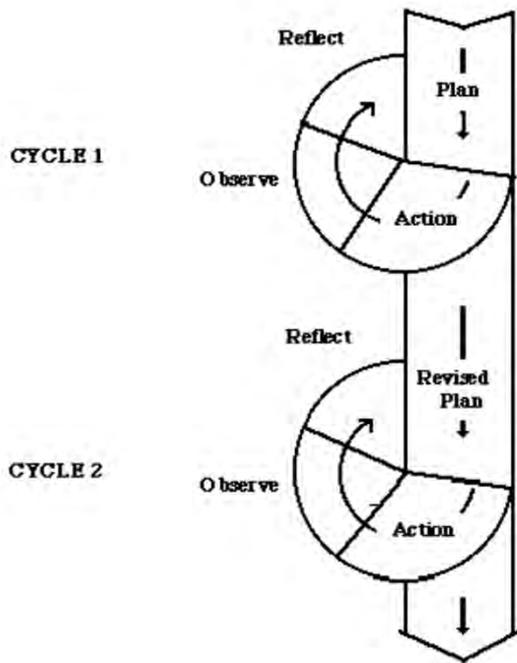
Initialement décrite en sciences sociales, où elle est beaucoup développée, la recherche-action se définit d'après son inventeur Kurt Lewin comme « l'unité organique entre la réalisation d'un projet et la démarche de recherche fondamentale et la possibilité d'expérimenter hors laboratoire, dans la vie réelle »(17).

Cela s'inscrit dans une démarche scientifique interactive où une volonté de changement par l'action sur le milieu étudié a pour but de générer des connaissances dans les sciences de l'homme (18).

Il existe plusieurs types de recherche-action décrites, les plus courantes étant la recherche-action associée où la volonté de changement est portée par les membres d'une institution (dits usagers) et l'intention de recherche par les membres d'une équipe (chercheurs) ; et la recherche-action interne où ces deux versants sont portés par une institution unique, l'équipe de chercheurs. Cette dernière se rencontre plus couramment dans le domaine de la médecine clinique, et nous parlerons de recherche-action interne dans ce travail de thèse.

#### b) Réalisation/Mise en place générale

Le processus de recherche-action est basé sur un schéma cyclique, répétitif, comprenant plusieurs phases, illustré classiquement par le schéma de Kemmis et McTaggart :



*Figure 1 Schéma de recherche-action par Kemmis et McTaggart*

- 1- Identification du problème
- 2- Etablissement d'un plan d'action
- 3- Mise en place de l'action
- 4- Evaluation des effets de l'action
- 5- Communication des conclusions et valorisation de la recherche

## II) ESUB-MG

### a) Protocole de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer l'impact de l'utilisation des tests urinaires de dépistages des substances psychoactives en médecine générale, chez des patients initiant un traitement par buprénorphine ou buprénorphine/naloxone, avec comme critère de jugement le maintien sous MSO à 6 mois.

Les critères d'inclusion pour les MG sont un exercice en tant que MG ambulatoire en secteur 1, en activité, prenant en charge des patients traités par buprénorphine ou buprénorphine/naloxone. Sont exclus dans le protocole initial les MG exerçant dans un cabinet de groupe dans lequel un des autres MG participe déjà à l'étude.

Les patients éligibles doivent avoir 18 ans ou plus, consulter pour une initiation de buprénorphine ou buprénorphine/naloxone, être affiliés à l'Assurance Maladie et ne pas s'opposer à la participation. Ceux déjà pris en charge par MSO (quels qu'ils soient et quel que soit le prescripteur initial) sont donc exclus.

Le MG inclus dans le bras intervention ont une formation sur l'utilisation des tests urinaires, lesquels sont mis à leur disposition au cabinet.

Le bras témoin correspond quant à lui à la stratégie standard d'évaluation des consommations.

L'objectif de taille de l'étude est de 200 MG et 400MG, dans 6 centres en France : Clermont-Ferrand, Grenoble, Marseille, Nancy, Poitiers, Toulouse. La durée totale de l'étude fixée initialement est de 48 mois.

### b) Mise en place d'une recherche-action dans l'étude

Dans toute recherche-action, une première phase initiale, dite exploratoire, consiste en une prise de contact entre les parties prenantes : moi-même et l'équipe projet de l'étude ESUB-MG et notamment le Dr Julie DUPOUY co-investigatrice. Cette étape est l'occasion de prendre connaissance du projet, pour ensuite arriver à un engagement mutuel et une définition des objectifs de chacun.

Phase de réalisation :

1- Diagnostic de la situation

Un point d'étape sur l'état d'avancement de l'étude ESUB-MG montrait en mars 2018 un nombre de MG inclus de 88 sur les 6 centres investigateurs (cf tableau 1) et 27 patients inclus au total (cf tableau 2).

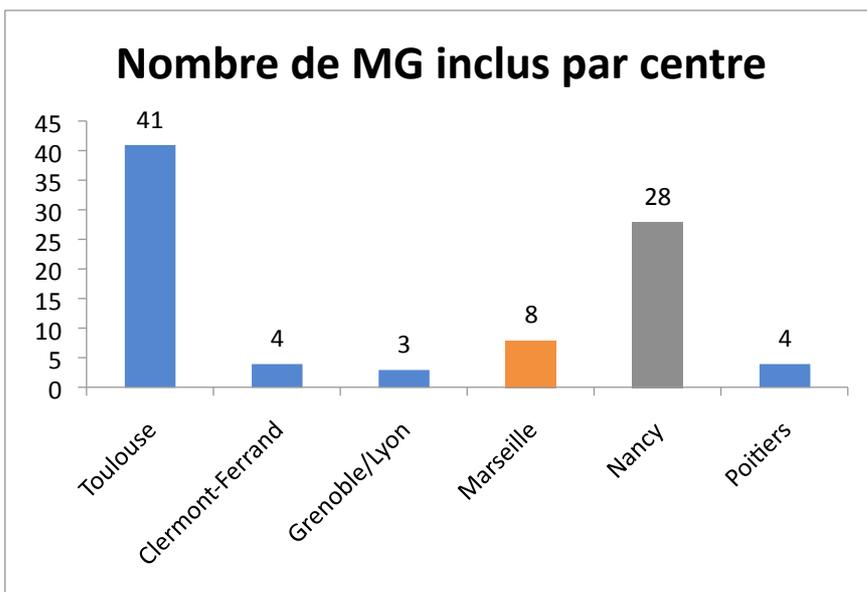


Figure 2 Nombre de MG inclus par centre dans l'étude ESUB-MG en mars 2018

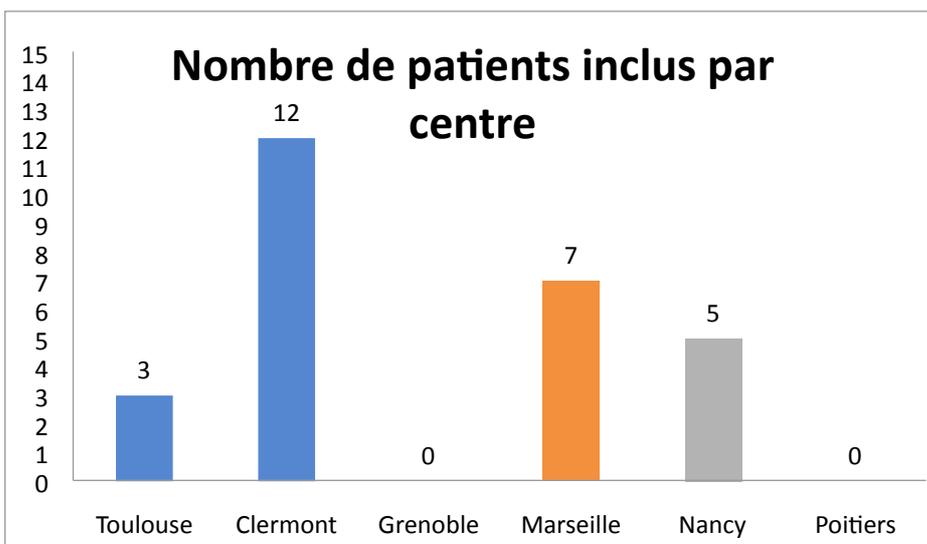


Figure 3 Nombre de patients inclus par centre dans l'étude ESUB-MG en mars 2018

## 2- Problématique de recherche

A ce stade d'avancement de l'étude, la problématique principale était le nombre insuffisant de MG (88/200 soit 44%) et de patients (27/400 soit 6,75%) inclus dans l'essai. A terme, ce manque d'inclusion faisait craindre de ne pas obtenir de résultats.

## 3- Elaboration des hypothèses sous-jacentes à la mise en œuvre des solutions

En ce qui concerne l'inclusion des MG, nos deux premières hypothèses émises pour expliquer le peu d'inclusions réalisées jusqu'alors :

- Hypothèse n°1 : le screening initial de recrutement n'a pas permis d'inclure suffisamment de MG, soit car il était inadapté en termes de MG ciblés, soit trop étroit en termes de nombre contactés.
- Hypothèse n°2 : les critères d'exclusions étaient trop limitants.

Même si le peu de patients inclus peut s'expliquer avant tout par le peu de MG inclus également, lorsqu'on observe la dynamique d'inclusion des patients depuis le début de l'étude, beaucoup de MG inclus n'ont recruté aucun patient. Cela nous a amené à formuler d'autres hypothèses :

- Hypothèse n°3 : un manque de visibilité de l'étude pour les investigateurs MG
- Hypothèse n°4 : des critères d'exclusion pour les patients trop limitants

## 4- Mise en œuvre des solutions :

1<sup>er</sup>) Un élargissement du screening à la recherche de nouveaux MG investigateurs : période de mars à juillet 2018.

La première intervention a été de contacter par appel téléphonique une liste de MG libéraux installés dans l'ensemble de Midi-Pyrénées. Il s'agissait de leur présenter l'étude ESUB-MG et de les interroger sur les habitudes de prescription de buprénorphine, notamment les initiations au cabinet, le but étant d'évaluer l'éligibilité pour une inclusion dans l'étude.

Dans un second temps, les MG affirmant initier le traitement au cabinet et intéressés pour une participation se voyaient proposer d'être recontactés par l'attaché de recherche clinique afin de confirmer ou non l'inclusion au protocole et de programmer une mise en place au cabinet.

2<sup>nd</sup>) Les modifications substantielles au protocole : mai et septembre 2018

Le bien-fondé de la première demande de modification substantielle, acceptée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) en avril 2018, portait sur :

- Le calcul du nombre de sujets nécessaires selon une seconde hypothèse de calcul, soit 68 médecins et 136 patients.
- Des précisions sur les critères d'inclusion concernant les patients débutant un traitement par buprénorphine, afin que les MG puissent mieux identifier les patients éligibles
- L'extension de l'étude à l'échelon national
- L'allongement de la période de recrutement à 36 mois pour les MG, et celle de l'inclusion des patients à 24 mois.

Le bien-fondé de la seconde demande de modification substantielle, acceptée par le CPP en août 2018, portait sur :

- La suppression du critère d'exclusion mentionnant les MG exerçant dans un cabinet de groupe dans lequel un autre MG participe déjà à l'essai. Cette demande de modification a fait suite à une réunion de l'ensemble des six centres participants, qui ont mis en avant le caractère limitant de ce critère d'exclusion dans le recrutement d'un certain nombre de MG.
- Le calcul du nombre de sujets nécessaires, en fonction de la modification précédente qui définit le cluster comme le cabinet médical et non plus comme un MG inclus. Cela amène à un objectif de 44 clusters et 132 patients.

3°) L'amélioration de la communication et donc de la visibilité de l'étude.

Une réflexion a été portée sur les moyens d'améliorer la communication avec les MG investigateurs : nous avons mis en place un système de newsletters. Le principe est d'envoyer régulièrement une note d'information à une liste de diffusion, ici l'ensemble des MG inclus dans l'étude. Le format choisi a été par e-mail, avec un contenu d'information sur le thème de l'addictologie (actualités ou rappels dans le domaine) associé à un point sur l'état d'avancement de l'étude ESUB-MG, le tout sur un rythme mensuel au départ, et des mails de relance entre certaines newsletters. Il y a eu six newsletters envoyées entre juin 2018 et septembre 2019 :

- Newsletter n°1 juin 2018 : « Comment mieux prendre en charge la douleur chez nos patients sous Médicament de Substitution aux Opiacés (MSO) ? »
- Newsletter n°2 juillet 2018 : « Grossesse et consommation de substances psychoactives »
- Newsletter n°3 août 2018 : « 10ème Edition des Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance »
- Newsletter n°4 novembre 2018 : « Médicaments de substitution aux opiacés : quelles nouveautés en 2018 et à venir ? »
- Newsletter n°5 janvier 2019 : « Addictovigilance et médecine générale ».
- Newsletter n°6 septembre 2019 : « Gabapentinoides et addiction ».

Parallèlement, il paraissait important de mettre à disposition un support web comprenant l'ensemble des informations concernant l'étude. Ce site [www.esumg.com](http://www.esumg.com), a été ouvert en mai 2018. Une partie du contenu est fixe avec notamment les objectifs et le protocole de l'étude, la démarche pour l'inclusion d'un patient, et une partie plus dynamique avec la publication des newsletters.

#### 4°) Questionnaire à l'intention des MG investigateurs

Afin de tenter d'identifier plus précisément les problématiques rencontrées dans le protocole, nous avons élaboré un questionnaire à l'attention des MG inclus.

Le questionnaire à l'attention des MG investigateurs comportait 5 parties :

- Vous et votre groupe de randomisation
- Exercice
- Logistique de l'étude
- Inclusions dans l'étude
- Autres commentaires sur l'étude

Le premier envoi par mail a été fait via la newsletter du 11 octobre 2018, obtenant 23 réponses. Une relance 5 jours après a permis d'obtenir 4 réponses supplémentaires.

Ce quizz a été transmis par mail à l'occasion de la newsletter d'octobre 2018 à l'ensemble de la mailing liste des MG investigateurs, et une relance a été effectuée quelques jours après.

L'analyse des résultats du questionnaire a été faite à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

#### Périodicité des cycles de recherche-action :

Un point d'étape régulier sur l'état d'avancement des inclusions des MG et des patients a été fait à l'occasion des réunions « équipe projet ESUB-MG » qui se sont tenues à un intervalle de tous les mois et demi à deux mois.

## Résultats

### I) Dynamique d'inclusion MG et patients.

La première partie des résultats s'intéresse à l'évolution du nombre de MG et de patients inclus dans l'étude depuis son lancement en mars 2018.

Concernant l'inclusion des MG, le tableau 1 montre l'ensemble des inclusions des MG mois par mois. Le premier médecin a été inclus en avril 2016.

En moyenne, le nombre de MG inclus par mois chaque année :

- 5,22 en 2016 (avril à décembre)
- 0,92 en 2017
- 0,75 en 2018
- 0,5 en 2019 (janvier à juin)

Tableau 1 Inclusions des MG dans l'étude ESUB-MG

<b>Mois d'inclusion MG</b>	<b>Total nombre MG inclus</b>	<b>Augmentation par rapport au mois précédent</b>
Avril 2016	1	1
Mai 2016	5	4
Juin 2016	13	8
Juillet 2016	17	4
Août 2016	18	1
Septembre 2016	31	13
Octobre 2016	34	3
Novembre 2016	41	7
Décembre 2016	47	6
Janvier 2017	56	9
Février 2017	56	0
Mars 2017	65	9
Avril 2017	72	7
Mai 2017	74	2
Juin 2017	78	4
Juillet 2017	80	2
Août 2017	81	1
Septembre 2017	81	0
Octobre 2017	84	3
Novembre 2017	85	1
Décembre 2017	85	0
Janvier 2018	86	1
Février 2018	87	1
Mars 2018	90	3
Avril 2018	91	1
Mai 2018	91	0
Juin 2018	92	1
Juillet 2018	92	0
Août 2018	92	0
Septembre 2018	94	2
Octobre 2018	94	0
Novembre 2018	94	0
Décembre 2018	94	0
Janvier 2019	95	1
Février 2019	96	1
Mars 2019	97	1
Avril 2019	97	0
Mai 2019	97	0
Juin 2019	97	0

La figure 4 montre l'évolution du total des inclusions MG au fil des mois.

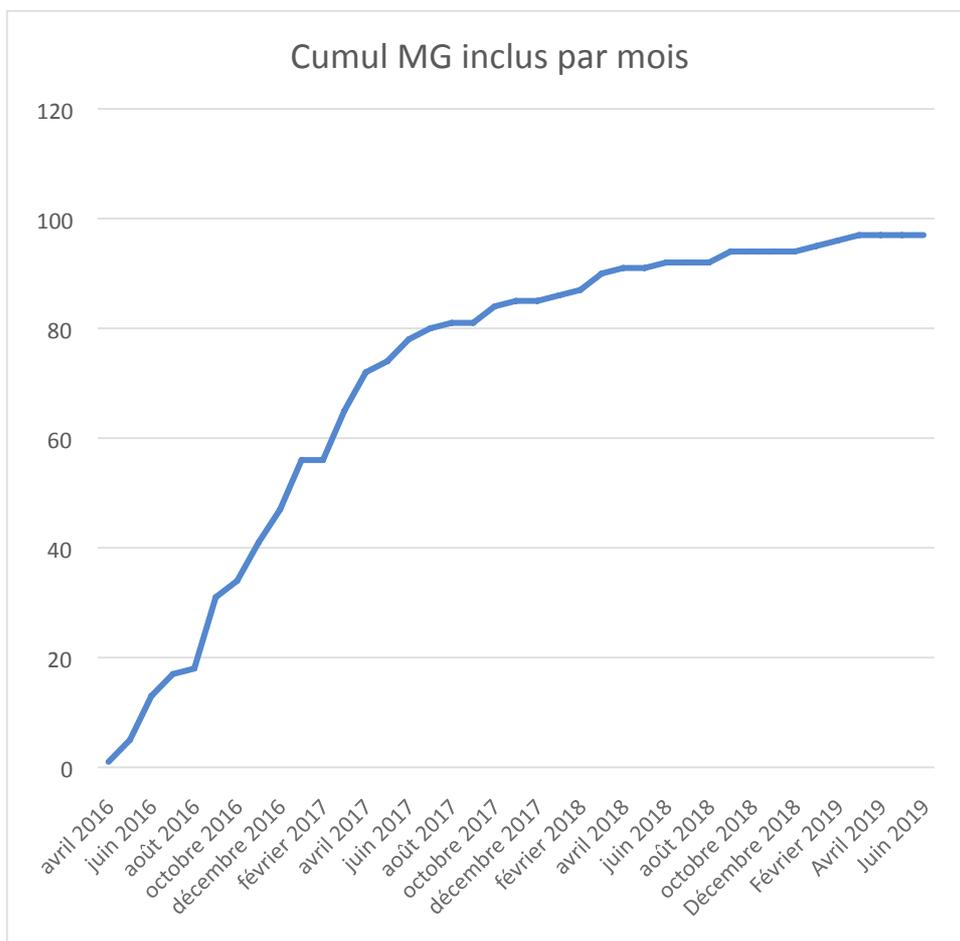


Figure 4 Evolution du nombre de MG inclus dans l'étude ESUB-MG d'avril 2016 à juin 2019

Le tableau 2 décrit la dynamique d'inclusion des patients.

*Tableau 2 Inclusions des patients dans l'étude ESUB-MG*

<b>Mois d'inclusion patients</b>	<b>Total nombre patients inclus</b>	<b>Augmentation par rapport au mois précédent</b>
Jun 2016	0	0
Juillet 2016	0	0
Août 2016	0	0
Septembre 2016	0	0
Octobre 2016	3	3
Novembre 2016	3	0
Décembre 2016	3	0
Janvier 2017	4	1
Février 2017	5	1
Mars 2017	7	2
Avril 2017	8	1
Mai 2017	10	2
Juin 2017	11	1
Juillet 2017	12	1
Août 2017	14	2
Septembre 2017	18	4
Octobre 2017	20	2
Novembre 2017	21	1
Décembre 2017	22	1
Janvier 2018	24	2
Février 2018	25	1
Mars 2018	26	1
Avril 2018	26	0
Mai 2018	28	2
Juin 2018	29	1
Juillet 2018	31	2
Août 2018	31	0
Septembre 2018	31	0
Octobre 2018	31	0
Novembre 2018	31	0
Décembre 2018	34	3
Janvier 2019	35	1
Février 2019	36	1
Mars 2019	37	1
Avril 2019	38	1
Mai 2019	38	0
Juin 2019	38	0

En moyenne, ont été inclus par mois :

- 0,43 patients en 2016 (juin à décembre)
- 1,58 patients en 2017
- 1 patient en 2018
- 0,67 patient en 2019 (janvier à juin)

Cette évolution des inclusions patients se matérialise sur la figure 3. A noter une période de quatre mois successifs sans inclusion de patients, d'août à novembre 2018.

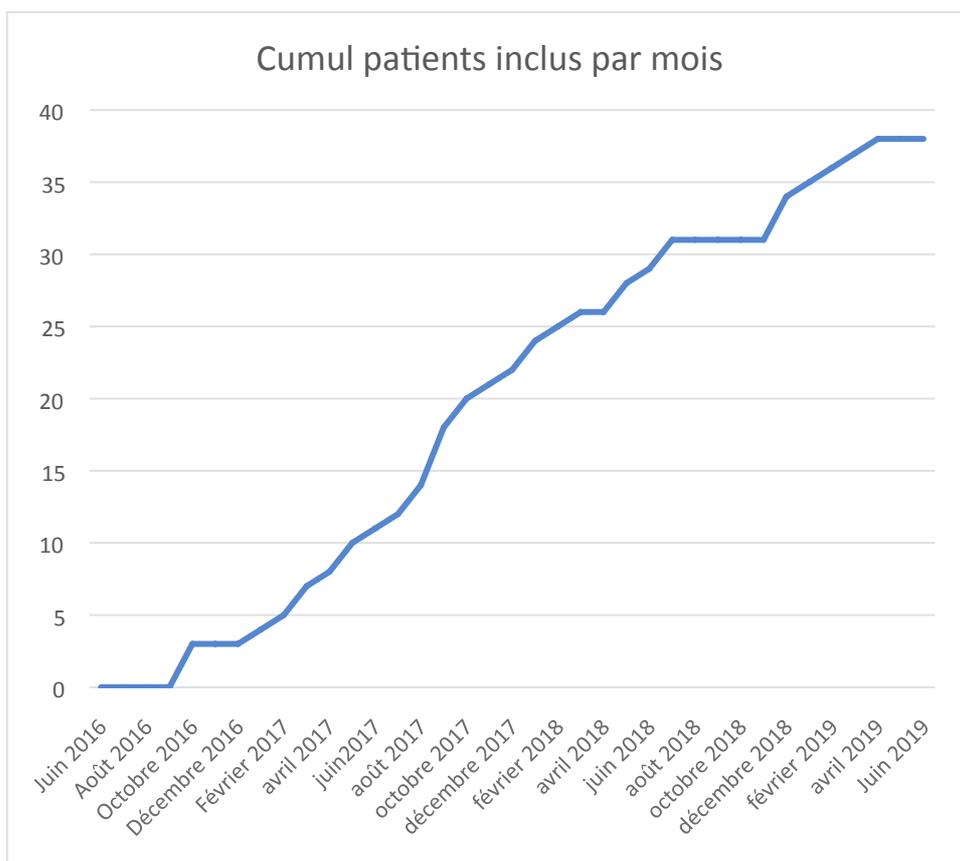


Figure 5 Evolution du nombre de patients inclus dans l'étude ESUB-MG de mars 2017 à juin 2019

## II) Résultats du questionnaire

Au total, 27 MG sur 93 inclus dans l'étude ont répondu, soit un taux de réponse de 29%. Les réponses sont décrites dans le tableau 3.

A la question « Savez-vous dans quel groupe de randomisation vous êtes (intervention ou témoin) ? », 33,3% (9/27) des MG ont répondu « Non ».

L'ensemble des MG appartenant au « groupe intervention » ayant répondu déclaraient savoir où étaient rangés les tests urinaires de dépistage.

Concernant leur exercice, seulement 18.5% (5/27) déclaraient avoir eu un ou des patients pour lesquels ils avaient débuté un traitement par buprénorphine/buprénorphine-naloxone depuis septembre 2017, et 22.2% (6/27) déclaraient que d'autres médecins de leur cabinet pratiquaient des initiations de buprénorphine.

Parmi les répondants, 74% (20/27) déclaraient ne jamais s'être connecté à l'e-crf (cahier de recueil électronique) et 48.1% (13/27) ne connaissaient pas leur identifiant et mot de passe de connexion. A la question « Comment jugez-vous le fait de saisir des données sur l'e-crf ? » 62.9% (17/27) répondaient « pas très facile mais faisable », 25.9% (7/27) « très facile » et 7.4% (2/27) « difficilement faisable ».

D'autre part, la rémunération prévue par patient était jugée « suffisante » pour 88.8% (24/27) des MG.

Dans la partie « inclusions », 14.8% (4/27) des MG déclaraient avoir inclus des patients dans l'étude via l'e-crf. Aucun MG n'avait inclus de patients sans rentrer les données dans l'e-crf. A la question « Un ou des patients ont-ils refusé de participer à l'étude ? » 3.7% (1/27) ont répondu « oui », 25.9% n'ont pas répondu.

Tableau 3 Réponses des MG inclus au questionnaire

Questions	Nombre total de réponses N et %	de Groupe intervention N et %	Groupe témoin N et %
<b>VOUS ET VOTRE GROUPE DE RANDOMISATION</b>			
Savez-vous dans quel groupe de randomisation vous êtes ? intervention ou témoin ?			
Oui	18/27 – 66,67%	8/27 – 29,63%	10/27 – 37,04%
Ne sait pas	9/27 – 33,33%	-	-
Pour le groupe intervention, savez-vous où sont rangés les tests urinaires que l'on vous a fourni en début d'étude ?			
Oui	-	8/8 – 100%	-
Non	-	0/8	-
<b>EXERCICE</b>			
Avez-vous eu un ou des patients chez qui vous avez débuté un traitement par buprénorphine sur l'année écoulée (depuis septembre 2017) ?			
Oui	5/27 - 18,52%	2/8 – 25%	2/10 – 20%
Non	22/27 – 81,48%		
Si oui, combien			
1 patient	3/5		
3 patients	1/5		
7 patients	1/5		
Y a-t-il d'autres médecins dans votre cabinet médical qui font des initiations de buprénorphine ?			
Oui	6/27 – 22,22%		
Non	21/27 – 77,78%		
<b>LOGISTIQUE DE L'ETUDE</b>			
Savez-vous où sont les documents relatifs à l'étude ?			
Oui	26/27 – 96,3%		
Non	1/27 – 3,7%		
Vous êtes-vous déjà connecté à l'e-crf depuis la visite de l'attaché de recherche clinique ?			
Oui	7/27 – 25,93%		
Non	20/27 – 74,07%		

<b>Avez-vous enregistré le lien vers l'e-crf sur votre navigateur internet ?</b>	
Oui	8/27 – 29,63%
Non	19/27 – 70,37%
<b>Connaissez-vous votre identifiant et votre mot de passe pour vous connecter ?</b>	
Oui	14/27 – 51,85%
Non	13/27 – 48,15%
<b>Souhaiteriez-vous disposer de plus de crf papier ?</b>	
Oui	0/27
Non	27/27 – 100%
<b>Comment jugez-vous le fait de saisir des données sur l'e-crf ?</b>	
Très facile	7/27 – 25,93%
Pas très facile mais faisable	17/27 – 62,96%
Difficilement faisable	2/27 – 7,41%
Pas de réponse	1/27 – 3,7%
<b>Trouvez-vous que la rémunération pour cette étude (92 euros par suivi de patient complété) soit :</b>	
Suffisante	24/27 – 88,89%
Insuffisante	0/27
Autre	3/27 – 11,11%
<b>INCLUSIONS DANS L'ETUDE</b>	
<b>Avez-vous inclus des patients dans l'étude, à l'aide de l'e-crf ?</b>	
Oui	4/27 – 14,81%
Non	22/27 – 81,48%
Pas de réponse	1/27 – 3,7%
<b>Avez-vous inclus des patients sans nous le dire ? (Sans rentrer de données dans l'e-crf)</b>	
Oui	0/27
Non	26/27 – 96,3%
Pas de réponse	1/27 – 3,7%
<b>Un ou des patients ont-ils refusé de participer à l'étude ?</b>	
Oui	1/27 – 3,7%
Non	19/27 – 70,37%
Pas de réponse	7/27 – 25,93%

La partie « autres commentaires » a permis de recueillir 8 commentaires libres :

- « Pas de recrutement »
- « Milieu rural donc pas de patients pour le moment. Un rappel des mots de passe pour aller sur le site serait le bienvenu »
- « Le jour où j'ai vu un patient éligible je n'ai pas retrouvé mes codes d'accès. Mon impression : beaucoup de paperasse pour un protocole simple. »
- « Toujours en attente de patients à inclure mais toujours motivée pour le faire ! Bon courage »
- « J'ai eu beaucoup de mal au début pour rentrer les données et l'interprétation de certaines questions je n'appelle pas la pharmacie à chaque consultation mais très souvent certains patients "voyageurs" sont revus à plus de six mois (donc cela n'apparaît pas mais est-ce une donnée utile ? Les bandelettes c'est vraiment très intéressant pratique et thérapeutique. Peut-être pourrions-nous en disposer (hors études) ? »
- « N'ayant pas inclus immédiatement et n'ayant revue personne, je suis largué ! »
- « Je n'ai plus de tests urinaires et demande faite mais jamais reçus »
- « Le questionnaire était sur certains items trop vague, ne permettant pas de mieux cibler le cas étudié comme si le concepteur n'avait peu ou pas été confronté dans sa pratique à la précarité ».

Deux de ces commentaires mentionnaient un problème d'identifiant et/ou mot de passe, et trois un problème dans le recrutement de patients éligibles.

## Discussion

### I) Analyse des résultats

L'analyse des freins à l'inclusion des médecins généralistes dans l'étude ESUB-MG a été abordée à partir d'hypothèses émises au départ par l'équipe chercheur, c'est-à-dire les membres de l'équipe projet de l'étude. Ces hypothèses principales étaient à la fois un screening insuffisant de MG et des critères d'exclusions potentiellement trop limitants dans le protocole initial.

L'objectif était de tester les différents leviers mis en place à la suite de ces réflexions.

Nous avons évalué les effets de ces actions en observant l'évolution du nombre d'inclusions de MG durant la période dite d'intervention, de mars 2018 à juin 2019 : 9 MG supplémentaires ont été inclus durant ces 16 mois. Lorsque l'on regarde la dynamique d'inclusion depuis le début de l'étude (cf. figure 4), on observe qu'il n'y a pas eu d'accélération des inclusions durant la période d'intervention, le nouveau screening a donc permis de maintenir une constance dans les inclusions sans augmenter la moyenne par mois. Cependant, la modification substantielle au protocole a permis de diminuer le nombre de sujets nécessaires de 200 à 68 MG à inclure. En juin 2019, 97 MG étaient inclus, l'objectif du NSN a donc été atteint via ce levier d'action.

L'autre objectif était d'intervenir sur la période d'inclusion des patients, pour cela différents leviers ont été expérimentés : « actifs », via une amélioration de la communication avec les MG inclus et des modifications apportées au protocole, mais aussi participatif avec le questionnaire adressé aux MG. Entre mars 2018 et juin 2019, 12 patients supplémentaires ont été inclus. La dynamique d'inclusion ne s'est pas accélérée, avec une moyenne du nombre d'inclusions par mois qui était maximum sur l'année 2017 avec 1.58 inclus par mois, diminuant à 1 en 2018. En juin 2019, le nombre de patients inclus était de 38 sur un objectif de NSN calculé à 132 d'après la dernière modification substantielle, soit 28,8% du NSN atteint 3 ans après le lancement de l'étude.

La problématique initiale évoquée était le manque d'inclusions de médecins dans l'étude, or il s'avère que malgré un nombre suffisant de MG inclus, les inclusions de patients

restent bien en dessous du NSN. Les différents leviers d'intervention, même s'ils ont permis un maintien des inclusions, n'ont pas inversé cette tendance.

Les MG semblent donc avoir des difficultés dans le recrutement des patients éligibles au protocole, ce qui est d'ailleurs ressorti du questionnaire : très peu de MG inclus disaient avoir eu l'occasion d'initier un traitement par buprénorphine ou buprénorphine/naloxone durant leur période d'inclusion.

## II) Apports et limites de cette recherche-action

### a) Limites et biais

Il existe tout d'abord un biais de confusion puisqu'on ne peut distinguer l'effet de chaque action sur la dynamique d'inclusions des MG et de patients.

A noter également un possible biais cognitif dû à l'élaboration des hypothèses qui a été interne, c'est-à-dire directement par l'équipe chercheur qui se trouve être ici les membres de l'équipe projet de l'étude, ce qui pose aussi la question de la neutralité.

Concernant les résultats du questionnaire, seuls 29% des MG inclus ont répondu ce qui constitue un biais de sélection dû à l'absence de réponse d'une partie importante des MG.

Un des aspects à prendre en considération est l'évolutivité des problématiques identifiées : en effet, les problèmes ciblés au départ peuvent évoluer au cours de la période d'intervention, et leur résolution peut donc prendre un caractère seulement temporaire, ou parfois faire apparaître de nouvelles problématiques.

### b) Apports

Cette recherche-action a permis d'entreprendre une réflexion collective autour de l'étude ESUB-MG quant aux manques d'inclusions MG et patients.

Le fait de travailler sur plusieurs hypothèses différentes et diverses actions permet une vision plus globale du sujet, en prenant en compte la pluridimensionnalité de l'étude et de ses composants.

La dynamique d'inclusion des patients s'est maintenue grâce à cette recherche action.

### III) Données de la littérature quant à la prescription de buprénorphine au cabinet

Nous pouvons nous poser la question de savoir si les difficultés dans le recrutement de patients consultant pour une initiation en cabinet de médecine générale dans l'étude ESUB-MG peuvent s'expliquer au travers de l'évolution des prescriptions de MSO en France.

D'après le dernier rapport de l'OFDT sur les traitements de substitution aux opiacés paru en 2018, le nombre total de patients ayant été remboursés pour la première fois d'un MSO en 2016 reste stable à environ 16 500, mais la part concernant la buprénorphine a diminué passant d'environ 12 500 en 2011 à 10 500 en 2016. (12)

Les caractéristiques socio-démographiques des patients concernés pourraient également expliquer ces difficultés de recrutement : plus des trois quarts des patients sous MSO sont des hommes, l'âge moyen est de 39.5 ans et les bénéficiaires d'un traitement par buprénorphine sont plus âgés que ceux traités par méthadone (40,5 ans versus 37,5 ans). Cette catégorie de patientèle n'est pas la plus représentée en consultation de médecine générale. Une autre piste de réflexion concerne l'âge d'initiation d'un MSO : en effet, on observe un recul de cet âge (12) et plusieurs hypothèses sont à explorer pour l'expliquer. Tout d'abord, est-ce lié à un recul global de l'âge des premières consommations d'opiacés ? Ou le recours à un médecin prescripteur se fait-il plus tardivement ? Cela peut être particulièrement vrai pour la buprénorphine, dont la part d'obtention illégale par les patients est supérieure à la Méthadone (14% pour le Subutex vs 10,1% pour la méthadone). (19)

Les prescripteurs de MSO et l'évolution de leurs prescriptions sont aussi des facteurs pouvant influencer les résultats de l'étude. La majorité des MSO délivrés en ville sont prescrits par des médecins libéraux dont 98% de médecins généralistes. La part des prescriptions issues des médecins libéraux ou des établissements (CSAPA) est restée stable depuis 2013 pour la buprénorphine. (12)

D'après les données de l'étude U.TOPIA portant sur l'évolution de la prescription des MSO par les MG libéraux pour la période de 2009 à 2015 (20), la part globale de MG libéraux prescrivant des MSO a légèrement augmenté passant de 20.43% en 2009 à 24.94% en 2015. Cette légère augmentation était à mettre en parallèle avec l'évolution de

la prescription de méthadone et buprénorphine séparément. En effet, le nombre de MG libéraux prescrivant de la méthadone a augmenté de 30,4% en 6 ans alors que celui prescrivant de la buprénorphine avait diminué parallèlement de 2,8%. Cette diminution était davantage marquée sur la primo prescription (-43,8%) ainsi que le renouvellement de buprénorphine après primo prescription (-53,4% de MG qui renouvellent dans l'année suivant la primo prescription).

Dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) la majorité des patients accueillis est traitée par méthadone, et le nombre de patients traités par BHD est en baisse. Les initiations de traitement avec la méthadone sont presque trois fois plus fréquentes qu'avec la BHD et ces dernières sont également en diminution. (12)

La prescription et l'utilisation des MSO se distinguent par leur hétérogénéité en fonction des différents pays européens. En ce qui concerne la répartition entre les deux principaux MSO disponibles, environ deux tiers des patients en Europe sont sous méthadone. La France fait partie des pays, avec la Grèce, la Suède, la Finlande, la République Tchèque et Chypre, à utiliser préférentiellement la buprénorphine. (12) Le cadre réglementaire est quant à lui spécifique à chaque pays, et ne semble pas expliquer à lui seul la répartition entre buprénorphine et méthadone. Par exemple, en Grèce et en République Tchèque, la buprénorphine ne peut être prescrite qu'en centres spécialisés. A contrario, certains pays où la majorité des patients sont sous méthadone ont une réglementation plus large pour la prescription de buprénorphine : c'est le cas du Royaume-Uni, du Portugal, de l'Italie ou des Pays-Bas pour lesquels elle peut être prescrite par tous les médecins, y compris en ambulatoire. (21)

Le cadre spécifique Français a permis d'être le pays avec le plus fort pourcentage de patients dépendants aux opiacés sous traitement de substitution avec près de 80% qui en reçoivent. (22) Les difficultés de l'étude ESUB-MG viennent éclairer une diminution de la primo prescription de buprénorphine et donc un changement de modèle alors que celui-ci a permis un taux de couverture très haut et des réductions de morbi mortalité (23). A l'heure où le profil des patients dépendants aux opiacés évolue du fait d'un usage croissant des opioïdes, les acteurs des soins primaires doivent rester mobilisés pour garantir les avantages cliniques que notre modèle a apporté par le passé.

## Conclusion

Des travaux de recherche en soins primaires se développent depuis maintenant plusieurs dizaines d'années pour apporter des données issues des soins primaires afin d'influer sur les choix de santé publique.

Parmi ceux-ci, l'étude ESUB-MG a pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation des tests urinaires de dépistage des substances psycho actives en médecine générale, chez des patients initiant un traitement par buprénorphine ou buprénorphine/naloxone, sur le maintien sous médicaments de substitution aux opiacés à 6 mois. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en cluster, de supériorité, ouvert, en bras parallèles, multicentrique.

Devant un bilan insuffisant concernant les inclusions de médecins généralistes et de patients dans cet essai, nous avons décidé de mettre en place une recherche-action.

Les différentes mesures mises en place afin d'améliorer le recrutement des MG dans l'étude ESUB-MG n'ont pas permis d'accélérer la dynamique d'inclusion de ces derniers, par contre les modifications substantielles apportées au protocole ont permis d'atteindre le nombre de sujets nécessaires de MG à inclure.

Les interventions visant à augmenter le nombre de patients inclus n'ont pas suffi à améliorer le rythme des inclusions, ni à atteindre le NSN. Néanmoins, celui-ci est resté constant malgré un début d'étude datant de plus de 3 ans. Un questionnaire adressé aux MG inclus a mis en évidence des difficultés d'ordres techniques (notamment informatiques), mais surtout des difficultés à recruter des patients éligibles au protocole, les initiations de buprénorphine par les MG au cabinet se faisant de plus en plus rares.

Les difficultés de l'étude ESUB-MG viennent éclairer une diminution de la primo prescription de buprénorphine, et vont susciter d'autres travaux pour comprendre ce phénomène. A l'heure des premiers signaux de mésusage des antalgiques opioïdes en France et en Europe, les acteurs des soins primaires doivent rester mobilisés pour prendre en charge les patients ayant un trouble lié à l'usage des opiacés.

Vu  
Toulouse le 27/09/2019

  
**Docteur Pierre MESTHE**  
Avenue des Forges  
65000 TARBES  
01 Généraliste 65 1 00886 4 00 1 25 1 01

Toulouse, le 3/10/19  
Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
D.CARRIE



## Références bibliographiques

1. Allen DJ, Heyrman PJ. LA DEFINITION EUROPEENNE DE LA MEDECINE GENERALE - MEDECINE DE FAMILLE WONCA EUROPE 2002. :52.
2. de Pourville G. Développer la recherche en médecine générale et en soins primaires en France : propositions. Rapport remis à Monsieur le Ministre de la Santé et Monsieur le Ministre Délégué à la Recherche [Internet]. 2006 [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/11279102-Developper-la-recherche-en-medecine-generale-et-en-soins-primaires-en-france-propositions.html>
3. Hummers-Pradier E, Beyer M. Research Agenda for General Practice / Family Medicine and Primary Health Care in Europe, European General Practice Research Network EGPRN, Maastricht 2009.
4. Verga-Gérard A, Afonso M, Bénard A, Chapron A, Chau K, Doussiet E, et al. Les soins primaires : une définition du champ pour développer la recherche. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. mars 2018;66(2):157-62.
5. Vicari S. Evaluation du taux et des facteurs d'acceptation ou de refus de participation des patients à un essai clinique en médecine générale. Enquête auprès de la population lorraine consultant chez les généralistes.
6. Sood A, Prasad K, Chhatwani L, Shinozaki E, Cha SS, Loehrer LL, et al. Patients' Attitudes and Preferences About Participation and Recruitment Strategies in Clinical Trials. Mayo Clin Proc. 2009;84(3):243-247.
7. Carer M, Giacomino A, Jaillon P. Motivations des patients à participer à un essai clinique en médecine générale : enquête auprès des patients consultant chez le généraliste. 2006;20:6.
8. McCall L, Cockram A, Judd F, Dawson M-T, Piterman L. Research in general practice: Why the barriers? A study of doctors' and patients' perceptions. Asia Pac Fam Med. mars 2003;2(1):32-7.
9. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. Fam Pract. avr 2011;28(2):226-32.
10. Bower P, Wallace P, Ward E, Graffy J, Miller J, Delaney B, et al. Improving recruitment to health research in primary care. Fam Pract. oct 2009;26(5):391-7.
11. Jaeger J, Robert E, Thouraud E. Difficultés des médecins généralistes dans l'exercice de la recherche clinique: enquête de pratique réalisée auprès des investigateurs de l'étude SAGA. 2018.
12. Brisacier A-C. Tableau de bord« Traitements de substitution aux opiacés » OFDT. 2018;17.

13. Dupouy J. Comment améliorer la prise en charge ambulatoire des patients dépendants aux opiacés ? Approche pharmacoépidémiologique de l'intérêt des tests urinaires de dépistage des substances psychoactives [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/2574/>
14. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède J-P, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13 Suppl 1:S17-28.
15. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 févr 2014;(2):CD002207.
16. ESUB-MG Study Group. Study protocol of the ESUB-MG cluster randomized trial: a pragmatic trial assessing the implementation of urine drug screening in general practice for buprenorphine maintained patients. *BMC Fam Pract.* 1 mars 2016;17:24.
17. Lewin K. Action Research and Minority Problems. *J Soc* 1946;2(4):34-46.
18. Liu M. Fondements et pratiques de la recherche-action. Edition L'Harmattan; 1997.
19. Centre d'Addictovigilance PACA-Corse. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2017 (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). 2017;
20. Pariente A, Maumus-Robert S. Etude « U.TOPIA » Utilisation des traitements de substitution aux opiacés en France : analyse des données de l'assurance maladie de 2009 à 2015. 2018;31.
21. Council of Europe and Pompidou Group. Traitements agonistes opoïdes. Principes directeurs pour les législations et réglementations. Groupe d'experts relatif aux conditions-cadres des traitements du syndrome de dépendance aux opioïdes intégrant la prescription de médicaments agonistes. 2017;
22. Statistical Bulletin 2017 — health and social responses | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. 2017 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: [http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2017/hsr\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2017/hsr_en)
23. Dupouy J, Palmaro A, Fatséas M, Auriacombe M, Micallef J, Oustric S, et al. Mortality Associated With Time in and Out of Buprenorphine Treatment in French Office-Based General Practice: A 7-Year Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2017;15(4):355-8.

## Annexes

Annexe 1 : Newsletters

Newsletter n°1, douleur et MSO

*Le 07 juin 2018*

ESUB-MG

### **Comment mieux prendre en charge la douleur chez nos patients sous Médicament de Substitution aux Opiacés (MSO) ?**

Les patients sous MSO sont une population plus sujette aux douleurs que la population générale [1]. Ce phénomène est assez méconnu puisque 64% d'un échantillon de médecins généralistes et internes en médecine générale français interrogés en 2017 l'ignoraient [2].

Or, la prise en charge de la douleur chez ces patients peut être un facteur influençant leur maintien sous MSO [3]. Il convient donc de connaître ses particularités.

Voici quelques éléments pour vous aider dans votre démarche thérapeutique :

- Penser à interroger le patient sur sa douleur, à chaque consultation.
- Les opioïdes faibles (palier 2) sont à éviter : leur faible affinité pour les récepteurs les rend moins efficaces ; ils entrent en compétition avec le MSO ce qui peut perturber la substitution.
- Ne pas prescrire d'agonistes partiels (buprénorphine, chez un patient sous méthadone par exemple) ni d'agoniste/antagoniste (nalbuphine), sous peine de provoquer un syndrome de sevrage.
- Les paliers 3 morphiniques ont leur place devant une douleur sévère  $\geq 7/10$ , mais attention : la buprénorphine est contre-indiquée en association avec les analgésiques morphiniques de palier 3, il faudra donc la stopper.
- Ces patients nécessitent bien souvent des **doses plus fréquentes et importantes** d'analgésiques opiacés pour avoir un bon contrôle de la douleur (tolérance croisée entre les MSO et les analgésiques opiacés).
- Dans les douleurs chroniques, les co-analgésiques sont des options thérapeutiques qui peuvent avoir leur intérêt (antidépresseurs, anti épileptiques, corticoïdes...),

ainsi que les approches non pharmacologiques (sophrologie, kinésithérapie/massages, ...).

- En cas de difficultés, et devant une douleur sévère compliquée à prendre en charge au cabinet, ne pas hésiter à proposer une hospitalisation de courte durée afin d'équilibrer un traitement ou de réaliser une rotation des opiacés.

Tableau d'aide à la prescription d'antalgiques en fonction du seuil de la douleur vous est proposé, avec les différentes stratégies pharmacologiques possibles dans l'[article de Mialou et al.](#)

#### Références :

1. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. JAMA 2003;289:2370–8.
2. Chalan-Latou B. [Connaissances et stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur aiguë des patients traités par médicament de substitution aux opiacés :enquête transversale auprès d'un échantillon de médecins généralistes et internes en médecine générale en Midi-Pyrénées.](#) 2017.
3. Bounes V, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Long-term consequences of acute pain for patients under methadone or buprenorphine maintenance treatment. Pain Physician 2013;16:E739-747.

*Le 06 juillet 2018*

ESUB-MG

### **Grossesse et consommation de substances psycho actives : quel impact sur les consommations ?**

La grossesse peut être une période propice à une diminution voire un arrêt des substances psychoactives. En effet, c'est pour ces femmes l'occasion d'un suivi médical régulier et rapproché ; elles sont souvent attentives à leur santé mais surtout à la santé de leur futur enfant à naître. Cependant, il est aussi bien identifié que c'est une période de fragilité et de vulnérabilité qui sont des facteurs de risques importants de rechutes.

D'après le travail de Liselotte POCHARD (1), à partir des données d'OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) - 6863 femmes -, le statut de femme enceinte était associé à une consommation moins fréquente de substances illicites (excepté pour l'héroïne), ainsi qu'en médicaments psychoactifs. Le fait de déjà élever des enfants était un facteur protecteur avec une moindre consommation chez ces femmes. Un risque augmenté de consommation était par contre associé avec la précarité socio-économique, mais également avec le fait de vivre en couple pour ces femmes enceintes. Concernant les médicaments de substitution aux opiacés, la proportion de femmes enceintes traitées par MSO était supérieure à celle des femmes non enceintes. Ce médicament avait été souvent initié plus récemment que chez les femmes non enceintes. Il existait un moindre mésusage du MSO chez les femmes enceintes, mais elles semblaient par contre plus sujettes à consommer de l'héroïne sous traitement.

Même s'il semble que la grossesse soit synonyme d'une diminution de la consommation de substances illicites, l'abstinence totale reste rare et les consommations à risques persistent. Les femmes enceintes dépendantes aux opiacés sont une population à risques obstétricaux important, dont le dépistage et la prise en charge précoce est primordial. Il paraît important de prendre en compte le mode de vie et la situation socio-économique de ces femmes, qui peuvent impacter les consommations. L'instauration d'un traitement de substitution ne doit pas être retardé, et peut être initié par le médecin généraliste dès la première consultation. Le suivi pourra ensuite être confié aux gynéco-obstétriciens, et un parcours de soins pluridisciplinaires dédiés associant MT, sage-femme, psychiatre, psychologue etc, mis en place.

Référence :

1 - Pochard L, Dupouy J, Frauger E, Giocanti A, Micallef J, Lapeyre-Mestre M.

[Impact of pregnancy on psychoactive substance use among women with substance use disorders recruited in addiction specialized care centers in France](#) *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2018

Newsletter n°3,

*Août 2018*

**10<sup>ème</sup> Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance à Biarritz les 15 et 16 octobre 2018**

Les 10<sup>ème</sup> Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance se tiendront au casino municipal de Biarritz les 15 et 16 octobre 2018. Un tarif préférentiel est pratiqué pour les inscriptions jusqu'au 3 septembre.

Plusieurs tables rondes se succèderont : consommation et abus d'antalgiques opioïdes, « ChemSex » consommation en contexte sexuel, actualités sur les complications cliniques des drogues et des médicaments.

Ce sera l'occasion de se tenir au courant des actualités et de prévoir une sortie à l'Océan en cette rentrée !

Newsletter 4,

Novembre 2018

### **Médicaments de substitution aux opiacés : quelles nouveautés en 2018 et à venir ?**

La dernière grande évolution dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opiacés date de 2007, avec l'AMM de la Méthadone en gélule. Mais quelles sont les dernières nouveautés dans le domaine ? Petit tour d'horizon :

#### **Déjà disponibles :**

- Nouveaux seuils posologiques pour le SUBUTEX®, qui vont s'aligner avec ceux de la spécialité SUBOXONE® c'est-à-dire : une dose initiale comprise entre 2 et 4 mg (au lieu de 0,8 à 4 mg/jour), et une dose maximale passée de 16 à 24mg /jour.
  
- Naloxone prête à l'emploi en traitement des surdosages = NALSCUE®,  
pulvérisation nasale
  
- Mise à disposition en CSAPA et CAARUD
- Bientôt disponible sans restriction en pharmacie d'officine
- À venir : 3 autres spécialités en pulvérisation nasale, et une forme injectable préremplie : le PRENOXAD®.

**Prochainement**, de nouvelles formes de buprénorphine devraient être commercialisées, certaines présentations permettant des libérations prolongées d'une semaine à 6 mois :

- Nouvelle forme orale de buprénorphine en lyophilisat oral = OROBUPRE® en 2 et 8mg
  
- Dissolution sur la langue, plus rapide (15sec)
- Posologie max : 18mg /jour
- Non sécable, pas de dosage intermédiaire

- AMM en novembre 2017 mais non commercialisé pour le moment
- Buprénorphine + naloxone en cp sublingual = ZUBSOLV®
- Plusieurs dosages disponibles
- AMM en novembre 2017, non commercialisé
- Buprénorphine en forme injectable SC à libération prolongée, hebdomadaire ou mensuelle.
- AMM en cours d'évaluation européenne, mais est déjà commercialisé aux Etats-Unis.
- Forme injectable à action rapide : avis favorable du Comité des spécialités pharmaceutiques, mais pas d'AMM déposée à ce jour
- Implant de buprénorphine : PROBUPHINE®,
- 4 implants par pose pour 6 mois, par geste chirurgical
- AMM en cours d'évaluation

Source : [Agence Nationale de Sécurité du Médicament](#)

Newsletter n°5, addictovigilance et médecine générale

*Le 30 janvier 2019*

[La publication du Dr Gaétan Gentile](#) fin 2018 illustre le lien entre médecine générale et réseau d'addictovigilance.

[L'étude OPEMA](#) illustre notamment cette collaboration en décrivant les patients consommant des substances psychoactives par une enquête transversale annuelle en médecine générale.

[Les centres d'addictovigilance](#) sont à votre disposition pour toutes question sur les médicaments et substances psychoactives. N'hésitez pas à déclarer toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance.

Annexe 2 : Questionnaire à l'attention des médecins généralistes inclus dans l'étude ESUB-MG.

### **Quizz - étude esub-mg**

Voici un petit quizz rapide pour faire un état des lieux de votre participation à l'étude esub-mg et de vos éventuelles difficultés.

#### **Vous et votre groupe de randomisation**

- 1 **\*Quel est votre nom de famille ?**
  
- 2 **\*Quel est votre code postal ?**
  
- 3 **\*Savez-vous dans quel groupe de randomisation vous êtes ? intervention ou témoin ?**

[Répondre seulement à cette question si les conditions suivantes sont réunies :]  
-à la question '3', vous avez répondu = '3' OU = 'Groupe intervention'

- 4 **\*Savez-vous où sont rangés les tests urinaires que l'on vous a fourni en début d'étude ?**

#### **Exercice**

- 1 **\*Avez-vous eu un ou des patients chez qui vous avez débuté un traitement par buprénorphine sur l'année écoulée (depuis septembre 2017) ?**

[Répondre seulement à cette question si les conditions suivantes sont réunies :]  
-à la question '1', vous avez répondu = 'Oui'

2 **Combien de patients ?**

3 **\*Y a t'il d'autres  
médecins dans votre  
cabinet médical qui font  
des initiations de  
buprénorphine ?**

### **Logistique de l'étude**

1 **\*Savez-vous où sont les  
documents relatifs à  
l'étude ?**

2 **\*Vous êtes vous déjà  
connecté à l'e-crf depuis  
la visite de l'attaché de  
recherche clinique ?**

3 **\*Avez-vous enregistré le  
lien vers l'e-crf sur votre  
navigateur internet ?**

4 **\*Connaissez-vous votre  
identifiant et votre mot  
de passe pour vous  
connecter ?**

5 **\*Souhaiteriez-vous  
disposer de plus de crf  
papier ?**

6 **\*Comment jugez-vous le  
fait de saisir des données  
sur l'e-crf ?**

7 **\*Trouvez-vous que la**

**rémunération pour cette  
étude (92 euros par suivi  
de patient complété) soit  
:**

Autre:

### **Inclusions dans l'étude**

- 1 **\*Avez-vous inclus des patients dans l'étude, à l'aide de l'e-crf ?**
  
- 2 **\*Avez-vous inclus des patients sans nous le dire ? (sans rentrer de données dans l'e-crf)**
  
- 3 **Un ou des patients ont-ils refusé de participer à l'étude ?**

**Avez-vous d'autres commentaires à nous faire sur l'étude ?**

AUTEUR : Elise REYES

TITRE : Essais cliniques en médecine générale : freins et leviers à l'inclusion pour les MG. Recherche action à partir de l'expérience de l'étude ESUB-MG.

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Julie DUPOUY

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : TOULOUSE, le 29 octobre 2019

---

**INTRODUCTION :** Le recrutement des médecins généralistes est une problématique dans les essais cliniques en soins primaires. Ces difficultés ont été retrouvées dans l'étude ESUB-MG (Evaluation des consommations de SUBstances psychoactives par tests urinaires au cabinet médical pour la prise en charge des patients initiant un traitement par buprénorphine). Ce travail de thèse a eu pour but d'analyser les freins à l'inclusion des médecins généralistes, de tester des leviers afin de l'améliorer, et également d'intervenir durant la période d'inclusion des patients.

**MATERIELS ET METHODES :** Une recherche-action a été mise en place, en partant d'hypothèses émises par l'équipe projet d'ESUB-MG pouvant expliquer le manque d'inclusion. Différents leviers d'action ont été expérimentés : un nouveau screening par contact téléphonique pour le recrutement de médecins, des modifications au protocole initial, l'amélioration de la communication avec les médecins déjà inclus avec des newsletters régulières, ainsi qu'un questionnaire à leur attention.

**RESULTATS :** En moyenne le nombre de médecins inclus par mois a diminué chaque année, avec 5,22 en 2016, 0,92 en 2017 et 0,75 en 2018. Concernant les inclusions patients, 0,43 patients ont été inclus par mois en 2016, 1,58 en 2017 et 1 en 2018 en moyenne. Après modification du nombre de sujets nécessaires dans le protocole, 97/68 médecins étaient inclus en juin 2019, et 38/132 patients. Le questionnaire a eu un taux de réponses de 29%, et a fait ressortir que 81,48% des médecins généralistes inclus affirmaient ne pas avoir eu l'occasion d'initier un traitement par buprénorphine dans l'année écoulée.

**CONCLUSION :** Les leviers expérimentés pour favoriser le recrutement de médecins et de patients dans cette étude n'ont pas permis d'améliorer la dynamique d'inclusion, mais les modifications substantielles au protocole ont permis d'avoir un nombre de médecins inclus suffisant. D'autres travaux viendront éclairer la baisse des initiations de buprénorphine en médecine générale.

**Mots-clés :** essais cliniques, médecine générale, recherche-action

---

**INTRODUCTION:** The recruitment of general practitioners is an issue in clinical trials in primary care. These difficulties were found in the ESUB-MG study (Evaluation of psychoactive SUBstances consumption by urinary tests in the medical office for the management of patients initiating buprenorphine treatment). The aim of this thesis work was to analyse the obstacles to the inclusion of general practitioners, to test tools to improve it, and also to act during the period of patient's inclusion.

**MATERIALS AND METHODS:** An action-research project has been set up, based on hypotheses put forward by the ESUB-MG project team that could explain the lack of inclusion. Different action-levers have been tested: a new telephone contact screening for the recruitment of doctors, changes to the initial protocol, the improvement of communication with doctors already included with regular newsletters, as well as a questionnaire for them.

**RESULTS:** On average, the number of doctors included per month has decreased each year, with 5.22 in 2016, 0.92 in 2017 and 0.75 in 2018. Regarding patient inclusions, 0.43 patients were included per month in 2016, 1.58 in 2017 and 1 in 2018 on average. After changing the number of subjects required in the protocol, 97/68 physicians were included in June 2019, and 38/132 patients. The questionnaire had a 29% responses rate, and showed that 81.48% of the GPs included stated that they had not had the opportunity to introduce a buprenorphine therapy in the past year.

**CONCLUSION:** Experienced action-levers to promote physicians and patients recruitment in this study did not improve inclusion dynamics, but substantial changes to the protocol resulted in a sufficient number of included physicians. Future research should investigate why initiating buprenorphine treatment in the general practice is more and more rare.

---

**Keywords :** clinical trials, general practice, action-research

---

**Discipline administrative :** MEDECINE GENERALE

---

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France