

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^{er} 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 | Hépatogastro-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) | Hépatogastro-entérologie |

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane

| | |
|-----------------------------|--|
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. BUREAU Christophe | Hépatogastro-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

| P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe | | P.U. - P.H. 2ème classe | |
|---|---|--|---|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| M. ACCADBLE Franck | Chirurgie Infantile | M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire |
| 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 | M. 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 | P.U. Médecine générale | |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation | Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie | | |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation | Professeur Associé de Médecine Générale | |
| M. OTAL Philippe | Radiologie | M. BOYER Pierre | |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile | | |
| M. RITZ Patrick | Nutrition | Professeur Associé en Pédiatrie | |
| 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 | | |
| | | | |
| Professeur Associé de Médecine Générale | | | |
| 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 GENUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDI 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

1) 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 :

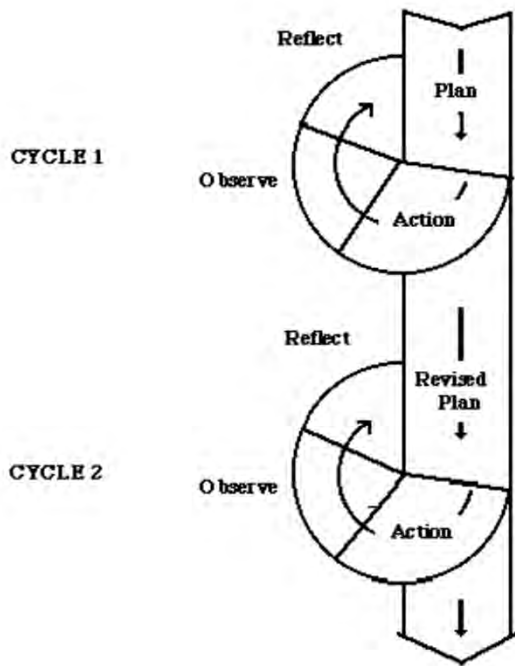


Figure 1 Schéma de recherche-action par Kemmis et McTaggart

- 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).

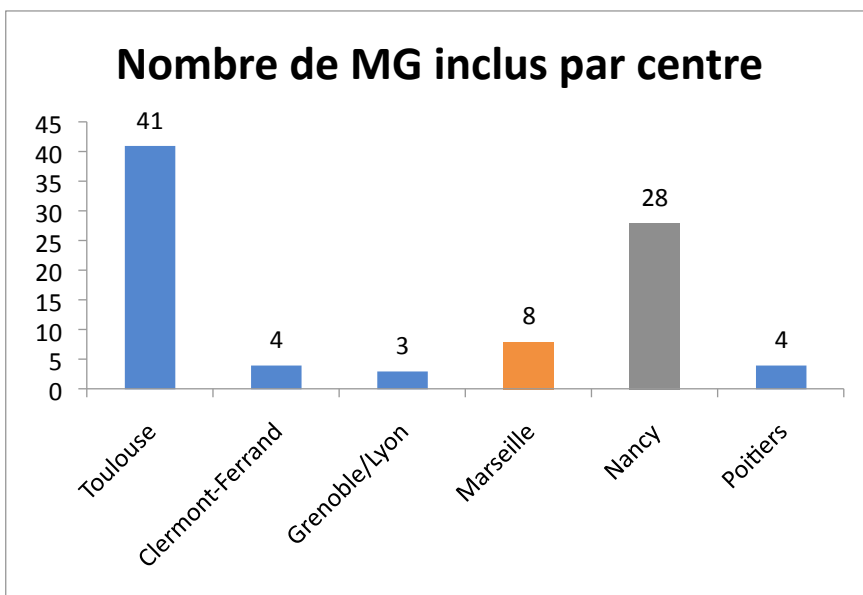


Figure 2 Nombre de MG inclus par centre dans l'étude ESUB-MG en mars 2018

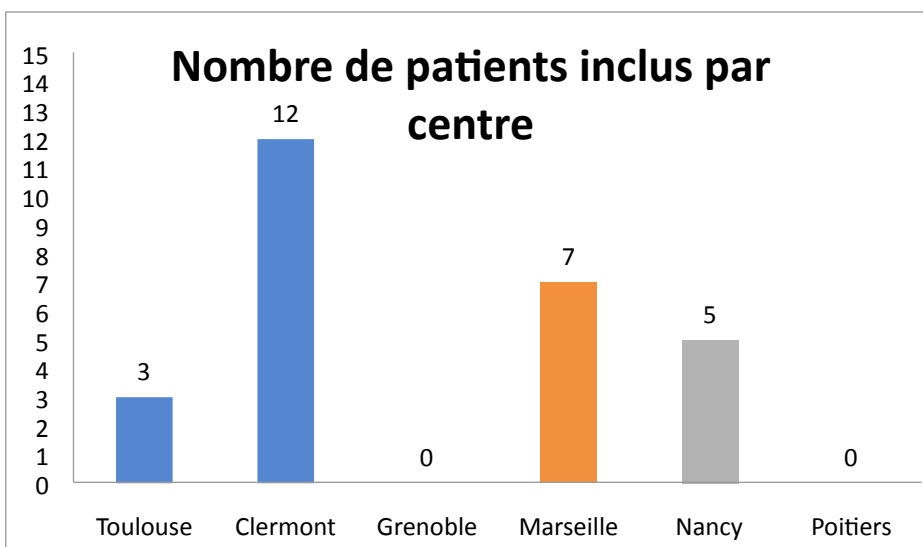


Figure 3 Nombre de patients inclus par centre dans l'étude ESUB-MG en mars 2018

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^{er}) 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.

2nd) 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, 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

| Mois d'inclusion MG | Total nombre MG inclus | Augmentation par rapport au mois précédent |
|----------------------------|-------------------------------|---|
| 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.

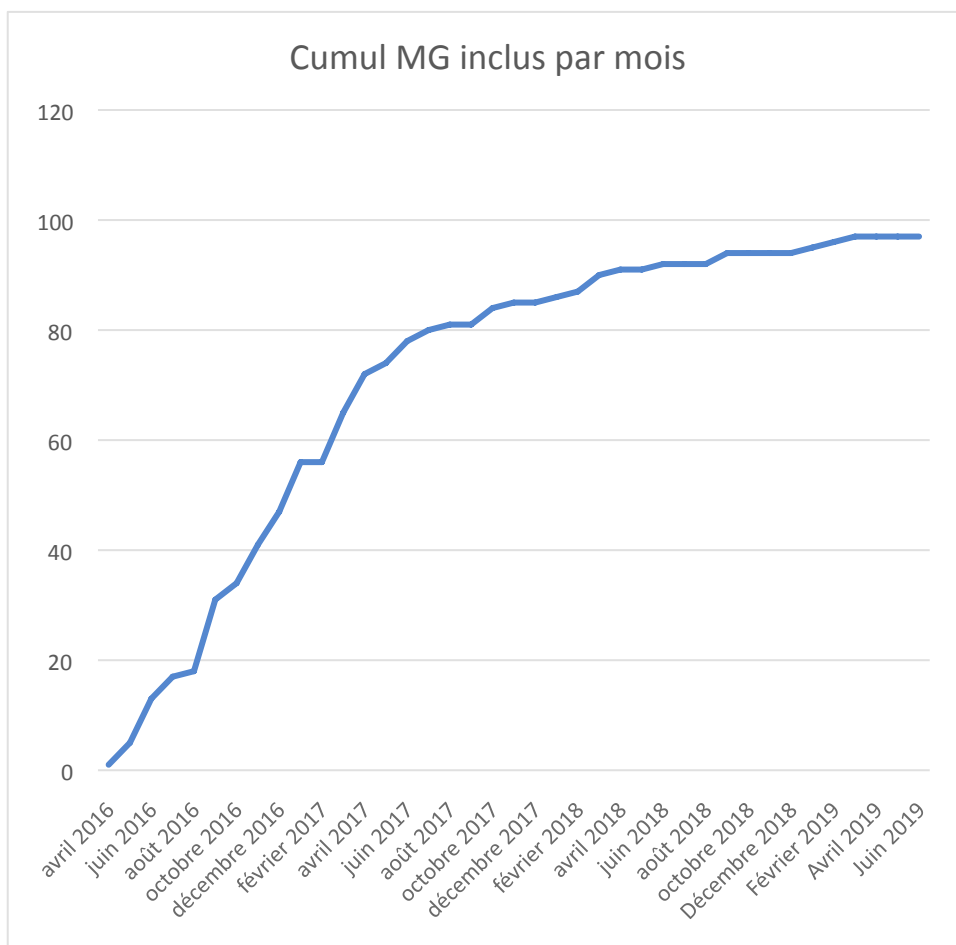


Figure 4 Evolution du nombre de MG inclus dans l'étude ESUB-MG d'avril 2016 à juin 2019

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

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

| Mois d'inclusion patients | Total nombre patients inclus | Augmentation par rapport au mois précédent |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| 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.

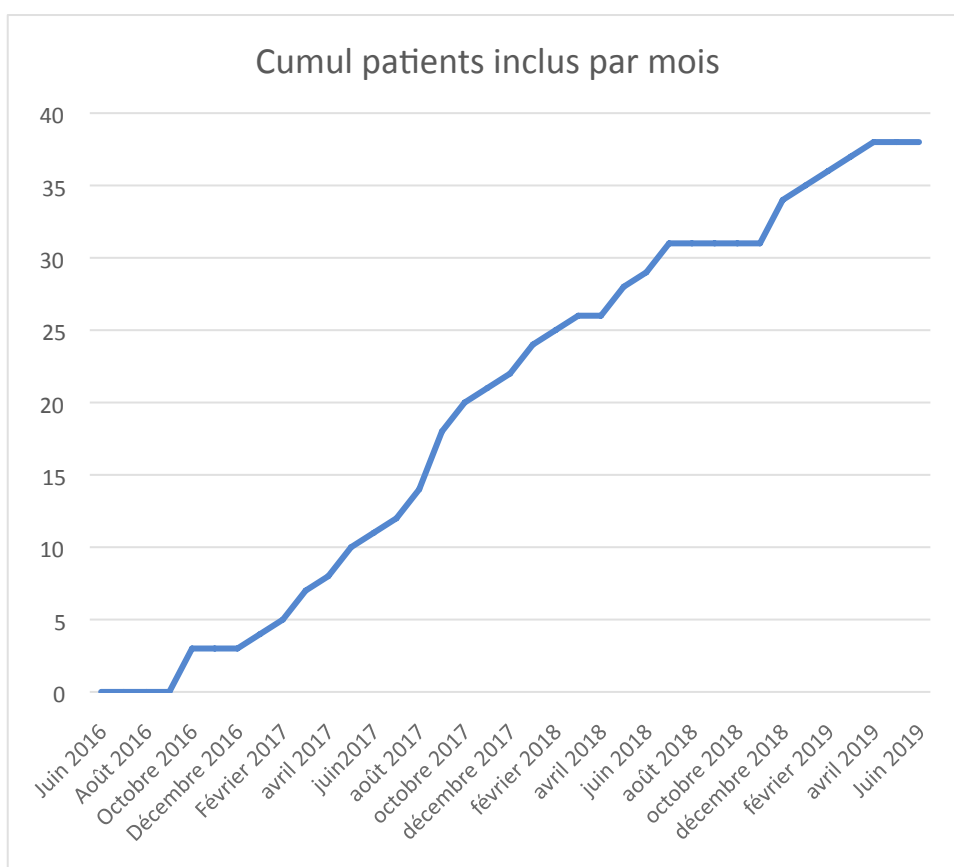


Figure 5 Evolution du nombre de patients inclus dans l'étude ESUB-MG de mars 2017 à juin 2019

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 % |
|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| VOUS ET VOTRE GROUPE DE RANDOMISATION | | | |
| 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 | - |
| EXERCICE | | | |
| 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% | | |
| LOGISTIQUE DE L'ETUDE | | | |
| 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% | | |

| | |
|--|----------------|
| Avez-vous enregistré le lien vers l'e-crf sur votre navigateur internet ? | |
| Oui | 8/27 – 29,63% |
| Non | 19/27 – 70,37% |
| Connaissez-vous votre identifiant et votre mot de passe pour vous connecter ? | |
| Oui | 14/27 – 51,85% |
| Non | 13/27 – 48,15% |
| Souhaiteriez-vous disposer de plus de crf papier ? | |
| Oui | 0/27 |
| Non | 27/27 – 100% |
| Comment jugez-vous le fait de saisir des données sur l'e-crf ? | |
| 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% |
| Trouvez-vous que la rémunération pour cette étude (92 euros par suivi de patient complété) soit : | |
| Suffisante | 24/27 – 88,89% |
| Insuffisante | 0/27 |
| Autre | 3/27 – 11,11% |
| INCLUSIONS DANS L'ETUDE | |
| Avez-vous inclus des patients dans l'étude, à l'aide de l'e-crf ? | |
| Oui | 4/27 – 14,81% |
| Non | 22/27 – 81,48% |
| Pas de réponse | 1/27 – 3,7% |
| Avez-vous inclus des patients sans nous le dire ? (Sans rentrer de données dans l'e-crf) | |
| Oui | 0/27 |
| Non | 26/27 – 96,3% |
| Pas de réponse | 1/27 – 3,7% |
| Un ou des patients ont-ils refusé de participer à l'étude ? | |
| 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 Pourvoirville 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 [Internet]. 2017 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: 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^{ème} Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance à Biarritz les 15 et 16 octobre 2018

Les 10^{ème} 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