

Janvier 2022

## DOSSIER DE PRESSE

### Recherche médicale

## Une nouvelle approche au service de la santé mentale des militaires



### SOMMAIRE

- 01** L'enjeu clinique  
[PAGE 2](#)
- 02** L'approche pharmacogénétique  
[PAGE 4](#)
- 03** Une étude clinique structurée  
[PAGE 5](#)
- 04** Premiers résultats  
[PAGE 7](#)
- 05** Le soutien de la Fondation  
[PAGE 9](#)

### Contact presse :

Laure de Longevialle  
[presse@gueules-cassees.asso.fr](mailto:presse@gueules-cassees.asso.fr) – 06 62 34 71 77

# INTRODUCTION

## Mieux prescrire pour soutenir plus efficacement la prise en charge des blessures psychiques

Dans la population militaire, la prise en charge des troubles psychiques – qu'il s'agisse de syndromes dépressifs, de troubles anxieux ou, dans le cadre de la blessure psychique, du trouble de stress post-traumatique – repose avant tout sur une relation de soin humaine, fondée sur l'écoute, l'accompagnement et le suivi clinique.

Cependant, les prescriptions d'antidépresseurs, traitement médicamenteux de première ligne dans le trouble de stress post-traumatique, restent encore largement guidées par une logique d'essais successifs. Chaque changement de molécule implique plusieurs semaines d'attente avant de pouvoir évaluer l'efficacité, expose le patient à des effets indésirables parfois difficiles à tolérer, et augmente le risque d'abandon du traitement.

La psychiatrie militaire dispose aujourd'hui de peu d'outils permettant d'anticiper la réponse individuelle aux psychotropes. C'est dans ce contexte que la pharmacogénétique peut représenter une aide complémentaire : non pas pour remplacer le jugement clinique, mais pour mieux orienter les prescriptions et réduire l'incertitude thérapeutique.

Le projet PSYGEN marque une rupture. Mené au sein du Service de santé des armées, il s'agit du premier essai randomisé militaire évaluant l'apport de la pharmacogénétique pour guider la prescription des antidépresseurs. L'objectif : aider les médecins à choisir, dès la première prescription, la molécule la mieux tolérée pour chaque patient, sans se substituer à la décision médicale ni au suivi psychiatrique et psychothérapeutique.

## CHIFFRES CLÉS

**37 %**

**Dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC), seuls environ 37 % des patients présentent une réponse clinique satisfaisante** après un premier traitement antidépresseur. Pour atteindre un taux de réponse proche de 67 %, il est généralement nécessaire de recourir à plusieurs lignes successives de traitement.

*Données issues de grandes études internationales en population adulte générale, notamment l'étude STAR\*D*

**Plus de 25 % des patients traités par antidépresseurs** présentent des effets indésirables susceptibles d'altérer l'adhésion au traitement.

*Revue de littérature internationale, population adulte générale, Europe / Amérique du Nord, années 2000-2010*

**30 %**

**Seuls 30 % des patients** poursuivent leur traitement antidépresseur à 6 mois

*Études observationnelles en population civile, France et pays occidentaux, années 2010*

**Chez les militaires, plus d'un patient sur deux interrompt son traitement antidépresseur avant 3 mois,** et seulement environ 30 % le poursuivent à 6 mois. Ces chiffres proviennent d'études réalisées dans des populations militaires européennes et illustrent la difficulté d'observance dans ce contexte professionnel spécifique.

*Étude menée en population militaire néerlandaise*

**57 %**

Dans la population militaire française consultant dans les services de psychiatrie des HIA, **environ 57 % des primo-consultants présentent un diagnostic susceptible de relever d'un traitement antidépresseur** (répartition : troubles anxieux 20 %, troubles de l'humeur 18,3 %, troubles psychiques post-traumatiques 19 %).

*Données issues d'une thèse réalisée au sein des HIA Bégin et Percy*

Parmi les militaires rapatriés d'opérations pour motif psychiatrique, **51 % présentent une pathologie pouvant justifier un traitement antidépresseur** (état de stress aigu 15,9 %, troubles anxieux 14,4 %, épisode dépressif 12,9 %, TSPT 8,3 %).

*Étude française sur les évacuations médicales pour troubles psychiques*

**47,4 %**

**Parmi les anciens combattants présentant un TSPT, 47,4 % répondent également aux critères d'un épisode dépressif ;** inversement, 82,6 % des patients dépressifs présentent un TSPT

*Études épidémiologiques chez les vétérans, États-Unis, années 2000*

**En France, seuls deux antidépresseurs disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du trouble de stress post-traumatique : la paroxétine et la sertraline.** Ces médicaments peuvent aider à réduire certains symptômes du TSPT, mais leur efficacité reste variable d'un patient à l'autre. Ils sont toujours prescrits dans le cadre d'une prise en charge globale associant suivi psychiatrique et, le plus souvent, psychothérapie.

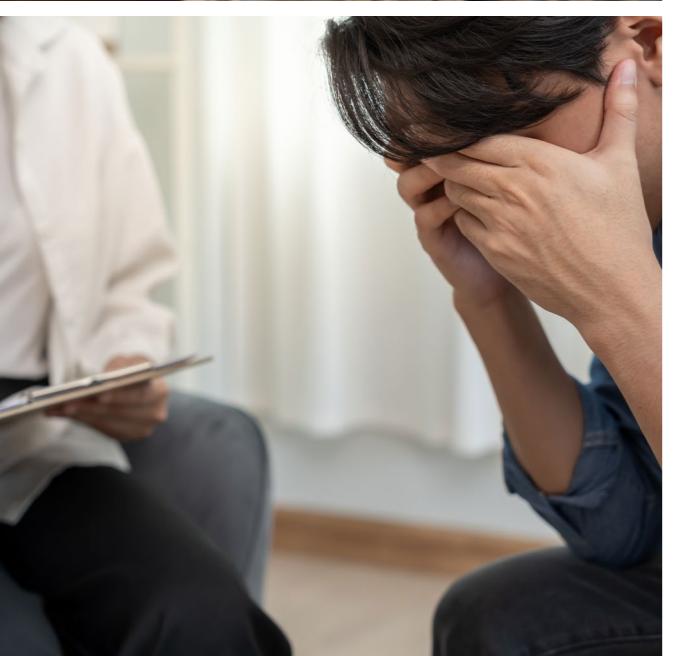
## NTI / COMPRENDRE L'ENJEU

### Pourquoi prescrire un antidépresseur est si complexe

Dans un contexte militaire marqué par une forte exposition aux stresseurs opérationnels et aux situations traumatisques, les antidépresseurs constituent un traitement de première intention des troubles psychiques les plus fréquemment rencontrés en consultation, notamment la dépression, les troubles anxieux et le trouble de stress post-traumatique (TSPT). Leur prescription repose toutefois encore largement sur une approche empirique, sans possibilité réelle d'anticiper la réponse individuelle. **Ainsi, dans la population adulte générale, seulement 37 % des patients présentant un épisode dépressif obtiennent une réponse clinique satisfaisante après un premier antidépresseur prescrit.** Pour atteindre un taux de réponse proche de 67 %, il est nécessaire de recourir à trois molécules différentes prescrites successivement au cours de plusieurs mois.

À chaque nouvelle tentative thérapeutique, plusieurs semaines sont nécessaires avant de pouvoir en évaluer l'efficacité réelle. Durant cette période, le patient reste exposé à une vulnérabilité prolongée associant persistance des symptômes dans le cas d'une inefficacité et d'effets indésirables si la tolérance est mauvaise, deux facteurs majeurs d'arrêts précoce de traitement et d'errance thérapeutique.

Cette variabilité importante de réponse et de tolérance s'explique en partie par des différences génétiques interindividuelles influençant la métabolisation (élimination) des antidépresseurs. Chez les militaires, ces difficultés prennent une dimension particulière en raison des spécificités de cette population. Les contraintes d'emploi, l'exposition répétée aux stresseurs opérationnels et la fréquence des situations potentiellement traumatiques favorisent des tableaux



cliniques souvent complexes. Ainsi, les troubles psychiques se présentent fréquemment sous des formes associant symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT), manifestations anxieuses et épisodes dépressifs. Cette diversité des présentations cliniques rend l'évaluation diagnostique plus exigeante et peut limiter la prévisibilité de la réponse aux traitements antidépresseurs.

Dans ce contexte, la prescription d'un antidépresseur ne se limite pas au choix d'une molécule : elle doit tenir compte de la sévérité des symptômes, de leur évolution, des comorbidités associées et des exigences professionnelles propres au milieu militaire. Les personnels militaires exercent en effet des fonctions soumises à des critères d'aptitude stricts – port d'armes, conduite de véhicules ou d'aéronefs, déploiements opérationnels – qui rendent particulièrement sensibles les questions de tolérance, de vigilance et de stabilité clinique.

Un traitement mal ajusté peut alors être rapidement interrompu, prolongeant la période d'incertitude thérapeutique et la persistance des symptômes. Cette situation favorise les changements successifs de molécules et contribue à l'errance thérapeutique, avec des répercussions à la fois individuelles et organisationnelles.

Améliorer la précision de la prescription initiale constitue donc un enjeu central dans cette population. En apportant des informations objectives susceptibles d'éclairer le choix du traitement dès le départ, la pharmacogénétique, à travers le projet PSYGEN, vise à soutenir la décision médicale et à favoriser une prise en charge plus ajustée, intégrée à l'ensemble du suivi psychiatrique.

## 02 / LA PHARMACOGÉNÉTIQUE, SIMPLEMENT

### Un outil au cœur du projet PSYGEN

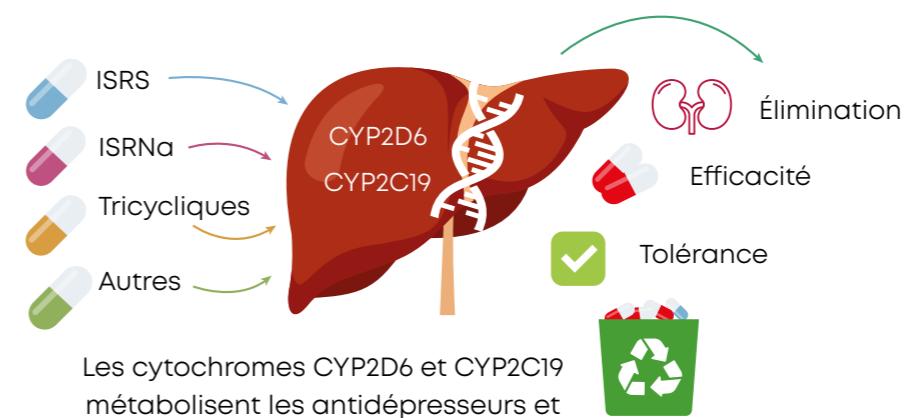
La pharmacogénétique est une discipline qui étudie **l'influence de certaines variations génétiques sur la réponse aux médicaments**. Elle vise à expliquer pourquoi, à traitement identique, des patients peuvent présenter des niveaux très différents de tolérance ou d'efficacité.

Dans le cas des antidépresseurs, cette variabilité repose en grande partie sur la **métabolisation** du médicament, c'est à dire la manière dont l'organisme le transforme et l'élimine. Ce processus est assuré par des enzymes du foie appelées **cytochromes**, notamment **CYP2D6 et CYP2C19**, impliquées dans le métabolisme de nombreuses molécules utilisées en psychiatrie.

Ces enzymes ne fonctionnent pas de la même façon chez tous les individus. Selon le profil génétique, un antidépresseur peut être éliminé trop rapidement – avec un risque d'inefficacité – ou, au contraire, s'accumuler dans l'organisme et favoriser la survenue d'effets indésirables. Ces différences contribuent à l'échec de certaines prescriptions initiales et à l'errance thérapeutique décrite précédemment.

C'est sur ce mécanisme précis que s'appuie PSYGEN : **identifier, dès le début du traitement, les profils de métabolisation afin d'anticiper la tolérance d'un antidépresseur**, sans préjuger de l'évolution psychique du patient ni se substituer à l'évaluation clinique du psychiatre.

### Métabolisme hépatique des antidépresseurs par les cytochromes CYP2D6 et CYP2C19



### LE SAVIEZ-VOUS ?

On peut comparer les cytochromes à des usines situées dans le foie.

Chez certains patients, cette usine tourne très vite : le médicament est éliminé rapidement et n'atteint jamais sa dose efficace.

Chez d'autres, elle fonctionne plus lentement : le médicament s'accumule, augmentant le risque d'effets indésirables.

La pharmacogénétique permet simplement de connaître le rythme de cette usine, afin d'adapter le traitement au bon tempo biologique du patient.



## 03 / COMPRENDRE LE PROJET PSYGEN

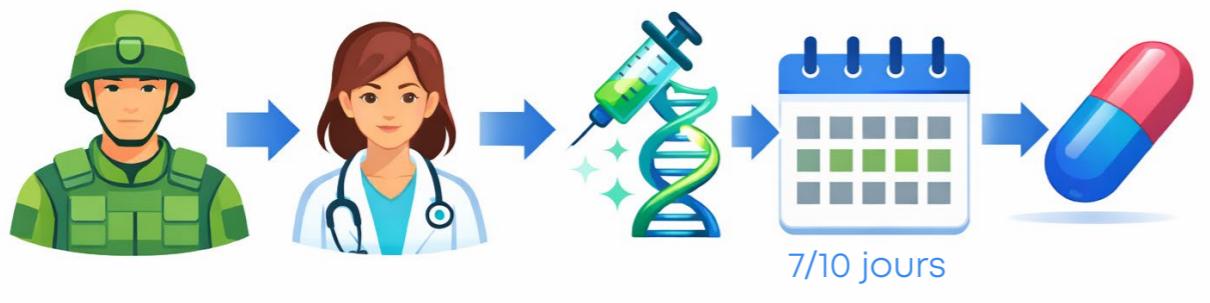
### Intégrer la pharmacogénétique au parcours de soins

**PSYGEN a été conçu pour intervenir au moment clé de la prise en charge : l'instauration du premier traitement antidépresseur**, sans retarder ni complexifier le parcours de soins. L'enjeu n'est pas seulement de disposer d'une information pharmacogénétique, mais de la rendre opérationnelle et immédiatement exploitable dans une décision thérapeutique réelle.

Concrètement, lorsqu'un antidépresseur est envisagé à l'issue de l'évaluation psychiatrique, une prise de sang est réalisée dans le même temps. Dans l'attente du résultat pharmacogénétique, un traitement symptomatique transitoire peut être proposé, conformément aux recommandations de bonne pratique. **L'échantillon biologique est analysé dans l'unité de génétique de l'HNIA Bégin**, structuré pour réaliser en routine le génotypage des enzymes CYP2D6 et CYP2C19 selon des standards analytiques validés.

**Grâce à cette organisation intégrée, une aide à la prescription est transmise au médecin dans un délai compatible avec la primo-prescription** (objectif moins de 8 jours). **Cette approche repose sur un algorithme qui intègre une synthèse des recommandations internationales** existantes en pharmacogénétique (CPIC<sup>1</sup>, DPWG<sup>2</sup>),

#### Déroulé d'une prescription d'antidépresseur dans le cadre du projet PSYGEN



<sup>1</sup>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

<sup>2</sup>The Dutch Pharmacogenetics Working Group

### PSYGEN : une étude clinique structurée

PSYGEN repose sur une méthodologie rigoureuse, indispensable pour évaluer l'apport réel de la pharmacogénétique en pratique clinique. L'étude a été conduite sous la forme d'un **essai contrôlé randomisé, en simple aveugle**, dans trois hôpitaux militaires – Bégin, Percy et Clermont-Tonnerre – auprès de **97 militaires** nécessitant l'instauration d'un traitement antidépresseur. **Le critère de jugement principal** porte sur le **retentissement global des effets indésirables à huit semaines de traitement**, évalué à l'aide de l'échelle FIBSER. Cette échelle mesure non seulement la fréquence et l'intensité des effets secondaires, mais surtout **la charge qu'ils représentent pour le patient dans sa vie quotidienne** (burden).

Ce choix méthodologique reflète une **priorité clinique forte** : améliorer la tolérance perçue des antidépresseurs afin de **favoriser l'adhésion au traitement** et de limiter les interruptions précoces. **PSYGEN s'inscrit en effet dans une logique de parcours de soins**, où la continuité du suivi et le **maintien du patient dans le processus thérapeutique** constituent des déterminants essentiels de l'amélioration clinique. En réduisant les obstacles liés aux effets indésirables dès les premières semaines, l'objectif est avant tout de sécuriser l'engagement du patient dans le traitement, condition préalable à toute efficacité durable.

« PSYGEN illustre la capacité des hôpitaux militaires à conduire des recherches exigeantes, ancrées dans la pratique quotidienne du soin. Cette étude ne prétend pas apporter de réponse définitive, mais contribuer à une meilleure compréhension des déterminants de la tolérance des traitements antidépresseurs chez les militaires.

L'approche développée vise à éclairer la décision médicale, dans un cadre strictement encadré et évalué. Les résultats définitifs permettront d'en apprécier la portée réelle, avec le niveau d'exigence attendu en recherche clinique. »



Médecin Général  
**Marion Auboin**  
Médecin-chef  
HNIA Bégin



### Au cœur du laboratoire PSYGEN

Le laboratoire de pharmacogénétique de l'HNIA Bégin constitue l'un des piliers opérationnels du projet. Son financement, largement soutenu par la Fondation des Gueules Cassées, a permis l'acquisition d'équipements dédiés, indispensables à une analyse rapide et fiable des échantillons.

Le financement accordé par la Fondation a permis l'acquisition des équipements de biologie moléculaire, des réactifs et des outils informatiques nécessaires au fonctionnement du laboratoire, garantissant des analyses fiables et des délais de rendu compatibles avec la pratique clinique quotidienne.



**Hervé Delacour**  
Pharmacien en chef,  
chef du service de biochimie  
HNIA Bégin

« PSYGEN repose sur un travail de laboratoire exigeant, mené au plus près des réalités cliniques. Les analyses réalisées montrent qu'il est possible d'intégrer des données génétiques fiables dans des délais compatibles avec la pratique psychiatrique. C'est cette articulation entre rigueur scientifique et contraintes du soin qui donne tout son sens au projet. »

# 04 / PREMIERS RÉSULTATS

## La tolérance : un signal clinique objectivé

Les résultats intermédiaires de l'étude mettent en évidence une amélioration significative de la tolérance des antidépresseurs lorsque la prescription est guidée par la pharmacogénétique. À huit semaines de traitement, 80 % des patients du groupe pharmacoguidé présentaient un retentissement faible ou modéré des effets indésirables, contre 33 % seulement dans le groupe recevant une prescription standard ( $p = 0,0099$ ). Cette différence traduit une diminution importante de la charge des effets secondaires, avec un impact clinique direct sur la poursuite du traitement et le maintien du patient dans le parcours de soins.

L'efficacité clinique constituait un objectif secondaire exploratoire de PSYGEN. Chez les patients traités pour un épisode dépressif, une amélioration plus marquée des symptômes a été observée dans le groupe bénéficiant d'une prescription guidée par la pharma-

génétique. Après huit semaines de traitement, les patients du groupe guidé présentaient en moyenne une réduction des symptômes d'environ 45 %, contre environ 20 % dans le groupe standard, traduisant un bénéfice clinique plus rapide et plus important.

Ces résultats confirment la logique de parcours de soins portée par PSYGEN : la pharmacogénétique contribue à sécuriser la prescription du traitement et l'engagement du patient dans celui-ci, conditions essentielles d'une amélioration durable.

Ces analyses comportent néanmoins des limites : l'évaluation de l'efficacité repose sur un effectif restreint et sur une analyse exploratoire. Les conclusions devront donc être confirmées à l'issue du suivi complet de l'étude et des analyses finales prévues en 2026.

## Ce que PSYGEN montre déjà (analyses intermédiaires)

Les résultats intermédiaires mettent en évidence une amélioration significative de la tolérance des antidépresseurs à 8 semaines lorsque la prescription est guidée par la pharmacogénétique, avec moins d'effets indésirables pénalisants et moins de situations conduisant à une modification précoce du traitement.

## Ce que PSYGEN analyse actuellement

L'étude PSYGEN a été conçue comme une étude longitudinale. Au-delà de la tolérance à court terme, plusieurs analyses sont d'ores et déjà en cours, à partir de l'ensemble des données cliniques et biologiques recueillies lors du suivi des patients.

## L'efficacité clinique dans le temps

Les données de suivi permettent d'évaluer si une meilleure tolérance initiale s'accompagne d'une amélioration plus rapide et plus durable des symptômes, et d'une réponse thérapeutique plus stable au cours de l'année de suivi.

## La qualité de vie et l'adhésion au traitement

L'étude analyse dans quelle mesure des traitements mieux tolérés favorisent la poursuite du traitement et le maintien du patient dans son parcours de soins, en améliorant son vécu quotidien.

## L'impact médico-économique et opérationnel

Une analyse spécifique est en cours pour évaluer si l'investissement initial nécessaire à la mise en place d'une prescription pharmacoguidée — incluant une analyse biologique structurée — permet de réduire, en aval, des prises en charge plus lourdes : consultations répétées, modifications de traitement, examens complémentaires ou interruptions prolongées de soins.

En contexte militaire, cette dimension intègre également l'impact sur la disponibilité opérationnelle des patients.

**Les résultats définitifs de l'étude PSYGEN, intégrant l'ensemble de ces objectifs, seront analysés en mars 2026.**

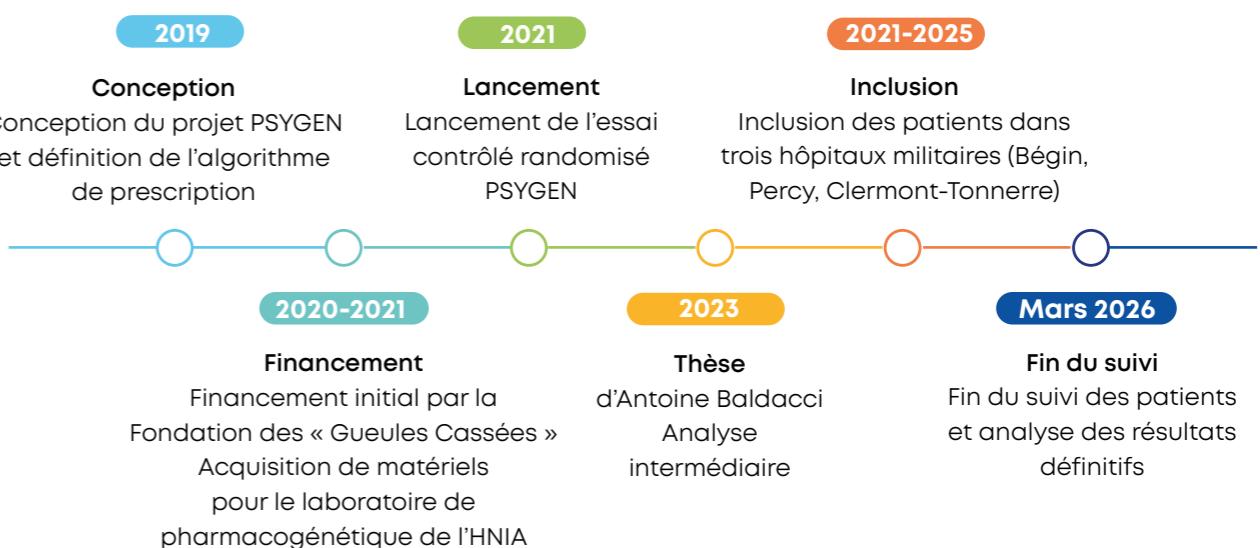
*« En psychiatrie, le médicament n'est jamais une fin en soi. Le soin se construit d'abord dans la relation, dans l'écoute et dans la compréhension de chaque sujet. Mais lorsque les effets indésirables s'imposent avec trop de force, ils peuvent entraver des trajectoires de soins déjà éprouvantes. PSYGEN ne remplace pas la relation thérapeutique : il lui donne des appuis nouveaux. En intégrant des données biologiques objectivées dans la décision clinique, il propose une autre manière de penser la prescription, à la fois plus raisonnée, plus personnalisée et moins exposée à l'incertitude. »*

*Si les résultats se confirment, nous disposeraons d'un outil concret pour limiter dès le départ certains obstacles inutiles. Mais, au-delà même des chiffres, cette démarche transforme déjà nos pratiques : elle invite à prescrire autrement, en articulant de façon plus fine la science, le jugement clinique et la parole du patient. »*



Médecin principal  
**Emeric Saguin**  
Psychiatre - HNIA Bégin

## Repères chronologiques Le Projet PSYGEN



## 05 / LA FONDATION DES « GUEULES CASSÉES »



### 25 ans d'engagement au service des blessés et de la recherche médicale

Le projet PSYGEN a été rendu possible par le soutien de la Fondation des « Gueules Cassées », qui a fait le choix d'accompagner cette recherche dès ses premières étapes. En finançant le projet sur la durée et dans son intégralité, la Fondation a permis la mise en place des moyens nécessaires à une étude clinique rigoureuse, ancrée dans la réalité du soin aux blessés psychiques.

Cet engagement s'inscrit dans la raison d'être de la Fondation des « Gueules Cassées » : soutenir des projets de recherche médicale susceptibles de faire progresser les connaissances et les pratiques, à partir des besoins concrets des blessés. Depuis vingt ans, la Fondation accompagne des travaux exigeants, portés par des équipes médicales, avec un objectif constant : contribuer à l'avancée de la médecine au bénéfice des patients.

Le choix de distinguer un projet consacré à la bles-  
sure psychique à l'occasion du 25<sup>e</sup> anniversaire de la Fondation revêt une portée particulière. Il traduit la volonté de continuer à soutenir des recherches en prise avec les réalités contemporaines du soin, tout en restant fidèle à une histoire marquée par l'atten-  
tion portée aux blessures les plus complexes.

En soutenant PSYGEN sur l'ensemble de son déroulement, la Fondation a permis à une recherche issue du terrain hospitalier de s'inscrire dans un cadre scientifique structuré, conforme aux exigences de la recherche clinique.

« La mission de la Fondation est de soutenir des projets de recherche utiles aux blessés et susceptibles de faire progresser la médecine. PSYGEN répond pleinement à cette exigence, par sa rigueur scientifique et par son ancrage dans la pratique clinique. »

Général (2S) Luc Beaussant  
Président de la Fondation des « Gueules Cassées »

« Le choix de distinguer PSYGEN cette année est un choix fort. Il traduit la volonté de la Fondation de continuer à accompagner des recherches exigeantes, y compris lorsqu'elles portent sur des blessures complexes, dont la prise en charge nécessite du temps, de la méthode et de l'innovation. »

Pr Olivier Langeron  
Président du comité scientifique et du jury du Prix de la Fondation des « Gueules Cassées »

### Financements clés du projet PSYGEN

2020-2021

#### Créer les conditions de la recherche

Budget : 58 600€

- Acquisition des équipements, réactifs et outils informatiques pour le laboratoire de pharmacogénétique à l'Hôpital National de la Santé et de la Recherche Médicale (HNIA) Bégin

Objectif : rendre possible une analyse génétique rapide, internalisée et compatible avec la pratique clinique courante.

2022-2023

#### Structurer et conduire le projet scientifique

Budget : 35 000€

- Financement de la bourse de Master 2 puis de la thèse d'Antoine Baldacci, dédiées au projet PSYGEN
- Financement matériel supplémentaire

Objectif : assurer la continuité scientifique du projet et produire des données robustes.

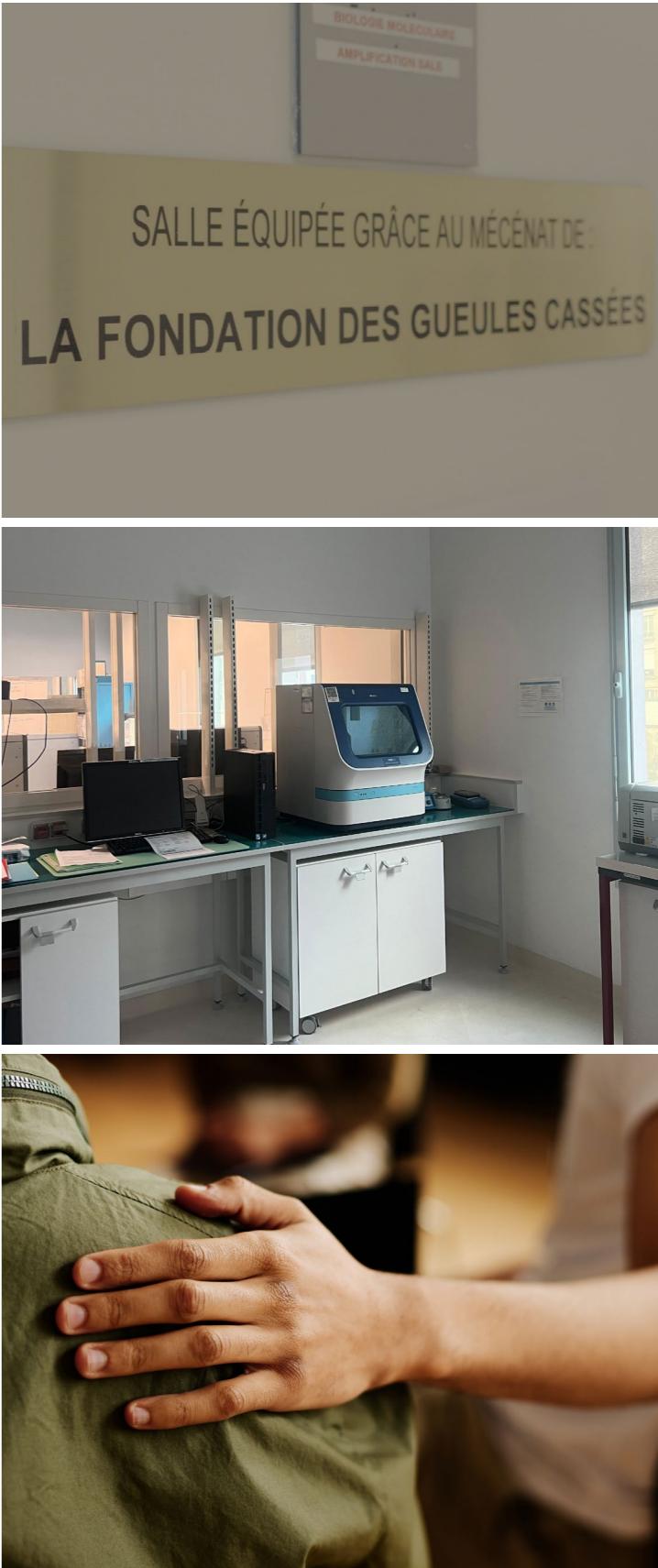
2024

#### Finaliser l'étude et préparer la suite

Budget : 48 365 €

- Achat des réactifs nécessaires aux dernières inclusions
- Lancement d'une étude médico-économique

Objectif : évaluer l'impact clinique, organisationnel et économique de la prescription pharmacoguidée et préparer les perspectives de déploiement.





### Contact presse :

Laure de Longevialle  
[presse@gueules-cassees.asso.fr](mailto:presse@gueules-cassees.asso.fr) – 06 62 34 71 77