**Impact du polymorphisme du CYP2B6 sur la pharmacocinétique et la réponse clinique de sujets recevant de la méthadone**

Caroline Victorri-Vigneau1,2,3,\*, Céline Verstuyft1,5, Edouard Laforgue2,1,4, Régis Bouquié1, Jean-Benoît Hardouin2, Juliette Leboucher4, Gaëlle Challet-Bouju G2,4, Marie Grall-Bronnec2,4

*1 Clinical pharmacology department, institute of biology, Nantes university hospital, 9 quai Moncousu, 44093 Nantes, France*

*2 UMR 1246, SPHERE, methods in patients-centered outcomes and health research, Nantes and Tours university, France*

*3 INSERM UMR\_S1178, Team “depression and antidepressants”, medicine faculty, CESP, Paris-Sud university, Le Kremlin Bicêtre, France*

*4 Addictology and psychiatry department, Nantes university hospital*

*5 Molecular genetics, pharmacogenetics and hormonology departments, Bicêtre hospital, group Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France*

*\*Auteur correspondant*

*Adresse e-mail :* caroline.vigneau@chu-nantes.fr (C. Victorri-Vigneau)

*Introduction* La grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et des concentrations plasmatiques de méthadone est fortement liée à une variabilité de l’activité des cytochromes P450 (CYP).

Des études récentes ont souligné l’importance du polymorphisme génétique CYP2B6 G516T sur la pharmacocinétique de la méthadone. A notre connaissance, aucune étude n’a explorée l’impact de la variabilité génétique sur la réponse clinique de la méthadone de manière intégrative, en étudiant un ensemble de données cliniques, d’histoire de la maladie, en incluant les aspects biopsychosociaux.

Notre étude a pour objectif d’évaluer l’impact clinique du polymorphisme génétique du CYP2B6 G516T chez des patient recevant de la méthadone comme traitement de substitution aux opiacés.

*Matériel et méthode* OPAL est une étude multicentrique observationnelle dans laquelle 263 patients âgés de plus de 18 ans et recevant un traitement de substitution aux opiacés ont été inclus dans 10 centres. Un sous-groupe de 72 patients recevant de la méthadone a été inclus dans une étude ancillaire de pharmacogénétique évaluant des polymorphismes du CYP2B6 et CYP2D6. Les patients porteurs de variants du CYP2B6 G516T ont été comparés aux patients non porteurs.

*Résultats* Nous montrons un impact du génotype sur (i) la pharmacocinétique de la méthadone : les patients porteurs d’au moins un allèle T ont des concentrations plasmatiques de méthadone significativement plus élevées que les non porteurs *p* = 0,0029 (ii) l’arrêt des autres  opiacés (supérieur dans le groupe porteur d’au moins un allèle T *p* = 0.045) et la fréquence de consommation si non arrêt (inférieur dans le groupe porteur d’au moins un allèle T).

Aucune différence entre les deux groupes n’est retrouvée en ce qui concerne les variables sociodémographiques, l’histoire et les conséquences de la pathologie addictive, les consommations au moment de l’évaluation (incluant les consommations à risque), les pratiques de jeux (incluant le jeu pathologique) et les traitements psychotropes associés.

*Conclusion* L’augmentation de la concentration plasmatique de méthadone (cas des porteurs d’au moins un allèle T) a un impact sur l’arrêt des opiacés et non l’utilisation d’autres substances. Il est fondamental d’identifier des biomarqueurs d’efficacité de la méthadone. Les analyses génétiques pourraient être très contributives.

*Déclaration d’intérêt* Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d’intérêts