



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

Pharmacogénétique de l'ototoxicité des aminosides : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx)[☆]

Pharmacogenetics of aminoglycoside ototoxicity: State of knowledge and practices – Recommendations of the Francophone Network of Pharmacogenetics (RNPGx)

Louis Lebreton^{a,*}, Benjamin Hennart^b,
Sarah Baklouti^{c,d}, Aurélien Trimouille^{e,f,g},
Jean-Christophe Boyer^h, Laurent Becquemont^{i,j},
Claire-Marie Dhaenens^k, Nicolas Picard^l

^a Département de biochimie, hôpital Pellegrin, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b Unité fonctionnelle de toxicologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^c Laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie, institut fédératif de biologie, CHU de Toulouse, 31300 Toulouse, France

^d INTHERES, Inrae, ENVT, université de Toulouse, 31300 Toulouse, France

^e Inserm U1211, Rare Diseases: Genetics and Metabolism (MRGM), Bordeaux University, Bordeaux, France

^f Reference Centre: Maladies Mitochondriales de l'Enfant à l'Adulte (CARAMMEL), University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

^g Pathology Department, University Hospital of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^h Biochemistry Laboratory, Carrémeau University Hospital, 30900 Nîmes, France

ⁱ Inserm UMR 1018, CESP, MOODS Team, faculté de médecine, université Paris-Saclay, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

[☆] Sous l'égide du Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx) et du réseau de laboratoires MitoDiag.

* Auteur correspondant. Service de biochimie, plateau technique de biologie moléculaire (PTBM), hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France.

E-mail address: louis.lebreton@chu-bordeaux.fr (L. Lebreton).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.05.006>

0040-5957/© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: L. Lebreton, B. Hennart, S. Baklouti et al., Pharmacogénétique de l'ototoxicité des aminosides : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx), *Thérapies*, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.05.006>

^j Centre de recherche clinique, hôpital de Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris-Saclay, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^k Inserm, U1172 – LilNCog – Lille Neuroscience & Cognition, University of Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^l Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, centre de biologie et de recherche en santé (CBRS), CHU de Limoges, 87042 Limoges, France

Received 22 December 2023; accepted 23 May 2024

MOTS CLÉS

Aminosides;
Pharmacogénétique;
MT-RNR1;
Recommandations

Résumé L'administration d'aminosides peut provoquer une néphrotoxicité ou une ototoxicité, contrôlables par un suivi thérapeutique pharmacologique. Néanmoins, une prédisposition génétique liée à des variants du gène mitochondrial *MT-RNR1*, peut favoriser la survenue d'une ototoxicité dès les premières administrations. Des recommandations d'analyse pharmacogénétique ont été proposées récemment par le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC). Le Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPgX) propose une revue bibliographique de cette prédisposition génétique, ainsi que des recommandations professionnelles. Le gène *MT-RNR1* code pour l'ARNr 12S mitochondrial, qui constitue la petite sous-unité du ribosome mitochondrial. Trois variants de ce gène sont associés à une ototoxicité des aminosides : les variants m.1555A>G et m.1494C>T disposent d'un niveau de preuve « élevé », alors que le variant m.1095T>C dispose lui d'un niveau de preuve « modéré ». La recherche de ces variants peut être réalisée en laboratoire si l'administration d'aminosides peut être différée après l'obtention du résultat. En revanche, si le traitement revêt un caractère d'urgence, il n'existe actuellement pas de test rapide disponible en France, alors qu'un test « point-of-care » est autorisé en Grande-Bretagne. Le RNPgX considère (1) comme « indispensable » la recherche des variants m.1555A>G, m.1494C>T et « conseillée » celle de m.1095T>C avant l'administration d'un aminoside (si compatible avec le contexte médical). À noter que le niveau d'hétéroplasmie détecté ne modifie pas la recommandation ; (2) l'analyse pharmacogénétique n'est actuellement pas envisageable pour une administration d'aminosides à court terme, en l'absence de solution analytique disponible (test rapide à évaluer en France) ; (3) la réalisation d'une analyse rétrospective en cas d'ototoxicité des aminosides est « recommandée » ; (4) l'analyse des apparentés est « recommandée ». Le RNPgX propose ainsi une revue actualisée du couple gène – médicament, *MT-RNR1*-aminosides, pouvant servir de base à une adaptation des pratiques concernant l'analyse pharmacogénétique liée au traitement par aminosides.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de pharmacologie et de thérapeutique. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Aminoglycosides;
Pharmacogenetic;
MT-RNR1;
French guidelines

Summary The administration of aminoglycosides can induce nephrotoxicity or ototoxicity, which can be monitored through pharmacological therapeutic drug monitoring. However, there are cases of genetic predisposition to ototoxicity related to the *MT-RNR1* gene, which may occur from the first administrations. Pharmacogenetic analysis recommendations have recently been proposed by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). The Francophone Pharmacogenetics Network (RNPgX) provides a bibliographic synthesis of this genetic predisposition, as well as professional recommendations. The *MT-RNR1* gene codes for mitochondrial 12S rRNA, which constitutes the small subunit of the mitochondrial ribosome. Three variants can be identified: the variants m.1555A>G and m.1494C>T of the *MT-RNR1* gene have a 'high' level of evidence regarding the risk of ototoxicity. The variant m.1095T>C has a 'moderate' level of evidence. The search for these variants can be performed in the laboratory if the administration of aminoglycosides can be delayed after obtaining the result. However, if the treatment is urgent, there is currently no rapid test available in France (a 'point-of-care' test is authorized in Great Britain). RNPgX considers: (1) the search for the m.1555A>G, m.1494C>T variants as 'highly recommended' and the m.1095T>C variant as 'moderately recommended' before the administration of an aminoglycoside (if compatible with the medical context). It should be noted that the level of heteroplasmy detected does not modify the recommendation;

(2) pharmacogenetic analysis is currently not feasible in situations of short-term aminoglycoside administration, in the absence of an available analytical solution (rapid test to be evaluated in France); (3) the retrospective analysis in case of aminoglycoside-induced ototoxicity is 'recommended'; (4) analysis of relatives is 'recommended'. Through this summary, RNPGx proposes an updated review of the *MT-RNR1*-aminoglycoside gene-drug pair to serve as a basis for adapting practices regarding pharmacogenetic analysis related to aminoglycoside treatment.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de pharmacologie et de thérapeutique. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abréviations

ARN	acide ribonucléique
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NGS	<i>next-generation sequencing</i>
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
RNPGx	Réseau francophone de pharmacogénétique
SFPT	Société française de pharmacologie et de thérapeutique
STP	suivi thérapeutique pharmacologique
WES	<i>whole exome sequencing</i>
WGS	<i>whole genome sequencing</i>

Introduction

Les aminosides (ou aminoglycosides) sont une classe d'antibiotiques à large spectre visant à traiter des infections bactériennes graves. Les molécules les plus utilisées en thérapeutique sont l'amikacine, la tobramycine, la gentamicine. Elles agissent par fixation irréversible sur la sous-unité ribosomique 30S du ribosome bactérien (constitué de l'acide ribonucléique [ARN] ribosomique 16S) et perturbent ainsi la synthèse des protéines bactériennes (effet bactéricide).

Les aminosides ne peuvent pas être administrés par voie orale, ils sont donc utilisés par voie parentérale lors des effets systémiques sont recherchés. Bien qu'ils diffusent relativement mal dans plusieurs tissus (adipeux, osseux, musculaires), ils s'accumulent dans le parenchyme rénal ou dans l'oreille interne, ce qui participe aux risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité. De plus, les aminosides ne sont pas métabolisés et sont éliminés par voie rénale sous forme inchangée. Par conséquent, l'état de la fonction rénale est le facteur majoritaire de variabilité inter-individuelle de leur pharmacocinétique et justifie la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) chez les patients traités [1].

Les recommandations françaises de prévention de la toxicité des aminosides sont en faveur d'un dosage de la concentration résiduelle en cas de traitement supérieur à 5 jours (avec un dosage à réaliser au bout de 48 h de traitement), ou d'insuffisance rénale préexistante [2]. Le groupe de travail « STP » et « personnalisation des traitements » (STP-PT) de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) considère le STP des aminosides comme « fortement recommandé » [3].

Le STP vise notamment à prévenir le risque de néphrotoxicité qui impliquerait 2 mécanismes différents : toxicité tubulaire, réduction du flux sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire [4].

L'ototoxicité est également bien connue pour ces médicaments. Elle a été identifiée dès les premiers essais cliniques portant sur la streptomycine [5]. L'administration en une seule prise journalière et la maîtrise des concentrations plasmatiques résiduelles par le STP vise également à la prévenir. Néanmoins, des cas d'ototoxicité ont été rapportés pour des traitements respectant les recommandations de STP laissant penser que le caractère concentration-dépendant de cette toxicité est moins net que celui de la néphrotoxicité [6,7].

La toxicité cochléaire se manifeste par une perte auditive alors que la toxicité vestibulaire est associée à des troubles de l'équilibre. Les données de la littérature suggèrent une variabilité de l'ototoxicité selon les molécules. Ainsi la gentamicine et la tobramycine seraient principalement vestibulotoxiques, tandis que l'amikacine serait principalement cochléotoxique [8]. Les mécanismes moléculaires d'ototoxicité sont mal compris à ce jour. Une des hypothèses avancées implique les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), présents à la synapse entre les cellules ciliées de la cochlée et les afférences neuronales. Des travaux réalisés chez l'animal suggèrent que les aminoglycosides pourraient activer les récepteurs NMDA cochléaires, produisant des dommages excitotoxiques amenant à la destruction des cellules cochléaires [9]. Les aminosides pourraient par ailleurs exercer leur ototoxicité via la production d'espèces réactives de l'oxygène qui endommagent l'oreille interne [10].

Il existe chez certains individus une susceptibilité génétique à l'ototoxicité portée par le gène mitochondrial *MT-RNR1*, transcrit en ARNr 12S, l'un des constituants de la petite sous-unité du ribosome mitochondrial humain. La présence d'une variation délétère de *MT-RNR1* (estimée à 1 pour 1000 dans la population générale) expose à l'ototoxicité des aminosides à dose thérapeutique, y compris pour des traitements de courte durée [11].

Dans ce cas particulier plus encore que dans la situation générale, le STP ne permet donc pas de prévenir la survenue des troubles de l'audition chez les patients car ceux-ci surviennent même pour des concentrations résiduelles inférieures à celles considérées comme toxiques.

Le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) a émis en 2021 des recommandations de recours à un test pharmacogénétique dans le contexte de la prescription des aminosides. Ces recommandations sont basées sur la recherche de trois variants de susceptibilité à l'ototoxicité dans le gène *MT-RNR1*. Le Réseau franco-

phone de pharmacogénétique (RNPGx) propose de discuter des indications de l'analyse pharmacogénétique du gène *MT-RNR1* dans le contexte de l'administration d'un aminoside.

Ce travail vise en particulier à préciser :

- les variants génétiques du gène *MT-RNR1* suffisamment liés à l'ototoxicité des aminosides pour être recherchés en contexte médical ;
- les modalités pratiques et techniques de réalisation des tests ;
- les niveaux de recommandation de l'analyse pharmacogénétique en fonction du contexte clinique, et selon la classification du RNPGx [12].

Variants génétiques d'intérêts du gène *MT-RNR1*

Le gène *MT-RNR1* est l'un des 37 gènes du génome mitochondrial. Il est transcrit en un des deux ARN ribosomiques constitutifs du ribosome de la mitochondrie humaine, appelé ARNr 12S. Des variations génétiques de *MT-RNR1* sont connues pour provoquer des formes héréditaires de surdité [13]. L'analyse de ce gène chez des patients traités par aminosides a permis de relier certains variants de *MT-RNR1* à une susceptibilité à l'ototoxicité [14]. En revanche, aucun lien n'a été fait avec la néphrotoxicité. Nous proposons ci-dessous une revue des variants d'intérêts de *MT-RNR1* basée notamment sur le travail du PharmGKB, qui a analysé leur niveau de preuve au travers de publications les associant à une ototoxicité [15]. Nous tenons compte d'autres éléments pour évaluer ces variants : l'existence d'une recommandation du CPIC, le nombre de publications répertoriées dans le PharmGKB, l'impact fonctionnel et la fréquence dans les populations (Tableau 1).

Les trois variants de *MT-RNR1* dont la recherche est recommandée par le CPIC sont les suivants : m.1555A>G, m.1494C>T, m.1095T>C (Tableau 1)

Le variant m.1555A>G (rs267606617) est de loin le mieux décrit avec une trentaine de publications scientifiques colligées par le réseau PharmGKB. La fréquence du variant m.1555A>G dans la population générale est de l'ordre de 1 pour 1000 (base de données gnomAD [16]), avec une fréquence plus élevée dans la population d'Asie de l'Est (2 pour 1000) et plus faible en Amérique latine (0,5 pour 1000).

La plupart des articles font une description rétrospective de familles porteuses de ce variant d'intérêt ayant développé une surdité suite à l'exposition à un aminoside. L'association entre surdité, présence du variant et prise d'aminosides a été confortée par une méta-analyse publiée en 2015 [17] rapportant une proportion élevée de patients porteurs de cette variation mitochondriale parmi ceux atteints de surdité et traités par aminosides. Si la pénétrance exacte de la surdité ne peut être déterminée par ces études rétrospectives, l'accumulation des cas confirme un surrisque sur le plan épidémiologique. L'ototoxicité des aminosides liée au variant m.1555A>G a été observée dès le plus jeune âge [18] et pour des doses thérapeutiques [11], néanmoins le délai exact d'apparition de la surdité après l'injection n'a pas été précisé.

La position du variant m.1555A>G dans l'ARNr 12S explique la susceptibilité aux aminosides (Fig. 1). En effet, le nucléotide A en position 1555 de l'ARNr 12S mitochondrial humain est équivalent à la position 1491 de l'ARNr 16S bactérien [13]. Or, les aminosides agissent en se liant aux nucléotides m.1409C et m.1491G au niveau du site A de l'ARNr 16S bactérien, un site majeur pour la traduction. Cette interaction inhibe alors la traduction des protéines bactériennes. Dans le cas d'une substitution en position m.1555 de A vers G, ce dernier se lie au C opposé (en position m.1494). La nouvelle structure secondaire de l'ARNr 12S ressemble alors davantage à la région correspondante de l'ARNr 16S bactérien et la nouvelle liaison G-C représente un site de liaison de forte affinité pour les aminoglycosides [14,19]. Une analyse fonctionnelle in vitro confirme une augmentation d'affinité des aminosides pour l'ARNr12S muté [20].

Les variations génétiques de l'ADN mitochondrial impliquent la notion d'hétéroplasmie, qui désigne la coexistence, dans un même tissu, d'ADN avec et sans la variation. La proportion d'ADN muté est ainsi exprimée sous forme d'un pourcentage variable. Le variant m.1555A>G est plus fréquemment retrouvé à l'état homoplasmique, signifiant que 100 % des copies de génome mitochondrial d'un même tissu portent le variant. L'impact de l'hétéroplasmie de ce variant sur la susceptibilité génétique à l'ototoxicité a été très peu étudié. Seules deux publications [21,22] ont recherché une corrélation entre le taux d'hétéroplasmie et la sévérité de l'atteinte. Peu de patients ont été analysés, ($n=13$ [22] et 2 [21] patients) et certaines données étaient contradictoires (hétéroplasmie faible et atteinte sévère pour un patient). Sur la base de ces éléments, le CPIC recommande de ne pas tenir compte de l'hétéroplasmie dans l'interprétation du résultat, considérant qu'il convient d'éviter la prescription des aminosides dès lors que ce variant est détecté.

Les arguments épidémiologiques et in vitro apportent un niveau de preuve élevé au variant m.1555A>G d'après le RNPGx.

Le variant m.1494C>T (rs267606619) a été moins décrit, avec moins d'une dizaine d'articles compilés par le site PharmGKB répertoriant des cas de surdités liés aux aminosides chez des patients porteurs [23,24]. Plus particulièrement, une étude a identifié deux patients porteurs du m.1494C>T au sein d'une cohorte de 98 patients atteints de surdité après l'exposition aux aminosides [25], ce qui représente un surrisque significatif puisque la fréquence en population générale est de l'ordre de 1 pour 10 000.

Tout comme le variant m.1555A>G, le m.1494C>T se situe au niveau du site A de l'ARNr 12S (Fig. 1) et contribue à augmenter l'affinité de fixation des aminosides [20].

Les arguments épidémiologiques et in vitro apportent un niveau de preuve élevé au variant m.1494C>T d'après le RNPGx.

Le variant m.1095T>C (rs267606618) est rapporté dans des cas de surdité par plusieurs publications, totalisant moins d'une dizaine de patients, porteurs à l'état homoplasmique ou hétéroplasmique [26].

L'une des études mentionne une fréquence significativement plus élevée du variant chez des patients sourds préalablement exposés aux aminosides versus des patients

Tableau 1 Variants d'intérêt pharmacogénétique sur le gène *MT-RNR1*.

Variant	Recommandé par le CPIC	Score bibliographique du PharmGKB (nombre d'articles) ^a	Preuve expérimentale de l'association à l'ototoxicité ^b	Fréquence maximale en population générale (gnomAD v3 en homoplasmie et population non consanguine)
m.1555A>G (rs267606617)	Oui	8,5 (31)	Probable	1,4/1000
m.1494C>T (rs267606619)	Oui	2,75 (8)	Probable	0,67/1000
m.1095T>C (rs267606618)	Oui	2 (3)	Probable	0,67/1000
m.827A>G (rs28358569)	Non	0,25 (1)	Absence	190/1000

^a La méthodologie du PharmGKB est disponible sur <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotations#> « Scoring of PharmGKB Clinical Annotations ».

^b Selon la classification de niveau de preuve utilisée par le RNPgX.

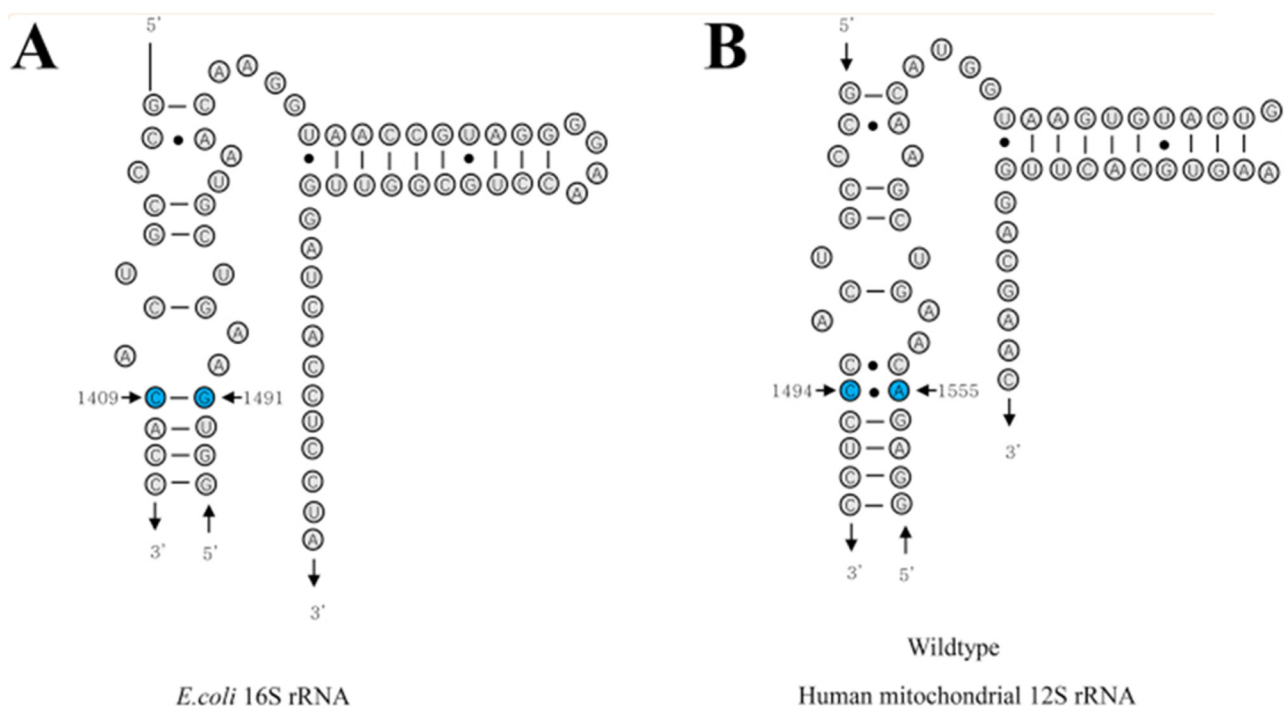


Figure 1. Reprise de Gao Z, Chen Y, Guan MX. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity. *J Otol* 2017;12:1–8 [19]. A. Structure du site A de l'ARNr 16S de la bactérie *Escherichia coli*. Structure du site A de l'ARNr 12S humain. Avec l'aimable autorisation de *Journal of Otolology* (Elsevier) et Ye Chen (Division of Clinical Genetics and Genomics, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310058, China).

non exposés [17]. Une autre étude décrit un individu porteur homoplasmique du variant ayant développé une surdité après exposition aux aminosides [27]. Il a également été montré in vitro qu'après exposition aux aminosides, des cybrids (cellules lymphoblastoïdes énuclées du patient portant le variant à l'état hétéroplasmique, puis fusionnées à des cellules rho0 dépourvues de mitochondries) présentaient un niveau d'apoptose dix fois plus élevé que des cybrids non porteurs du variant [28]. Contrairement aux deux variants précédents, la position m.1095 ne se situe pas au niveau du site A mais au niveau du site P, qui est le site de fixation des acides aminés sur le polypeptide en formation [22]. La fréquence de ce variant est d'environ 2 pour

1000 individus dans la population finlandaise, et de moins de 6 pour 10 000 dans la population générale (gnomAD) [16].

Le niveau de preuve du variant m.1095T>C est modéré d'après le RNPgX, du fait du plus faible nombre de descriptions par rapport aux deux précédents.

Il existe d'autres variants mentionnés par le PharmGKB et qui n'ont pas fait l'objet de recommandation par le CPIC. Par exemple, le variant m.827A>G (rs28358569), rapporté dans au moins deux publications [29,30] avec cinq individus porteurs à l'état homoplasmique, atteints d'ototoxicité après un traitement par streptomycine ou gentamicine. Nous ne retrouvons pas de données fonctionnelles, néanmoins ce variant est situé dans le site A tout comme les variants

m.1555 et m.1494. Sa fréquence est de près de 19 % dans la population d'Amérique latine et de moins de 5 % dans les autres populations. Une telle fréquence, rapportée au petit nombre de publications l'associant aux cas de surdités post-exposition, ne plaide pas en faveur de sa pathogénicité.

D'autres variants ont fait l'objet de rares publications, ce qui ne permet pas aujourd'hui de conclure à leur implication : les variants touchant le nucléotide m.961 [31] (rs1556422499) et les variants m.1189T>C [32] (rs28358571), m.1520T>C [31] (rs28358572).

Modalités pratiques et techniques de réalisation de l'analyse du gène *MT-RNR1*

Les premières techniques utilisées ont été la PCR-RFLP [33], la discrimination allélique [33] dont est dérivé le génotypage TaqMan® [34] ou encore la puce de reséquençage MitoChip développée par Affymetrix [35]. Actuellement, l'analyse du gène *MT-RNR1* est proposée dans les laboratoires de génétique constitutionnelle de quelques centres hospitaliers (réseau MitoDiag) pour la recherche d'une cause génétique à une surdité (qu'elle soit consécutive à un traitement par aminosides ou non) ou pour la recherche ciblée de variant(s) dans le cadre d'études familiales. Ces laboratoires ont recours au séquençage ciblé par technique Sanger ou au séquençage exhaustif du génome mitochondrial par NGS (*next-generation sequencing*) [36]. Le séquençage d'exome (*whole exome sequencing* – WES) [37] ou de génome (*whole genome sequencing* – WGS) permet également de détecter les variants mitochondriaux avec une sensibilité satisfaisante (à partir de 10 % d'hétéroplasmie pour le WGS).

Dans le cadre de la pharmacogénétique, la recherche des variants *MT-RNR1* a vocation à identifier les sujets à risque particulier d'ototoxicité lors d'un traitement par un aminoside. L'analyse devrait donc être réalisée de manière à disposer du résultat avant la mise en place du traitement.

En cas d'administration prévisible d'un aminoside, les techniques de laboratoire citées dans le paragraphe précédent sont compatibles avec un délai de rendu de quelques jours, y compris le séquençage haut débit lorsque l'organisation technique est adaptée. Il est préconisé de réaliser ces analyses sur de l'ADN leucocytaire car ces variants sont le plus souvent détectés à l'état homoplasmique. Ces techniques ne permettent toutefois pas de répondre à un besoin de dépistage rapide avant la mise en place d'un traitement par aminoside à très court terme (Tableau 2).

Pour une indication d'analyse rapide, il existe un kit de dépistage du variant m.1555A>G en biologie délocalisée (Genedrive® *MT-RNR1* System) qui vient d'être mis à disposition sur le marché britannique. Cet analyseur a été récemment évalué par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [38]. Il permet à partir d'un prélèvement buccal, un dépistage rapide, en 30 minutes, utilisable au lit du patient (« Point-of-care testing »). L'intérêt majeur de cette technique d'analyse est de permettre une prise de décision – quasi immédiate pour le clinicien – de mise en place du traitement en fonction de la présence ou non du variant m.1555A>G, sans prélèvement invasif (utilisation aisée en néonatalogie). Le

niveau de détection d'hétéroplasmie du variant m.1555G se situe jusqu'à 10 % selon la notice aux utilisateurs. Une étude pilote (PALOH study [39]) a montré que la réalisation de ce test n'allongeait pas le délai de mise en place de l'antibiothérapie. Néanmoins, le NICE précise dans l'évaluation du test que ce délai n'a été testé que dans deux services de néonatalogie, et que cet indicateur sera à suivre lors de la mise en place du test. Par ailleurs, la description de faux-positifs (5 sur 424 nouveau-nés testés) nécessite la confirmation des dépistages positifs par une technique de référence. Enfin, ce test ne couvre à l'heure actuelle que le variant m.1555A>G et ne dépiste donc pas les porteurs des variants m.1494C>T ou m.1095T>C. Selon le RNPgX, ce test devrait faire l'objet d'une évaluation par les autorités de santé françaises, car aucune autre solution technique n'existe sur le marché à ce jour pour rechercher une susceptibilité dans un contexte d'administration à très court terme.

Enfin, il est important de noter que les apparentés d'un patient porteur peuvent bénéficier d'un conseil génétique, du fait de l'utilisation répandue des aminosides dans le traitement des infections bactériennes.

Cette analyse pharmacogénétique reste aujourd'hui peu réalisée en France, et il est important d'estimer le volume potentiel de ces analyses à l'échelle nationale. Cette quantité peut être estimée par les prévalences des tuberculoses résistantes (67 cas en 2020 [40]) et de la mucoviscidose (200 nouveaux cas par an [41], en tenant compte de l'arrivée de thérapies géniques qui modifieront probablement l'évolution de la maladie). De plus, une enquête réalisée dans 1155 établissements de santé a montré que l'usage global des aminosides représentait 0,45 % des antibiothérapies en 2022 (contre 0,65 % en 2019) [42].

Recommandations du RNPgX

Le RNPgX recommande la réalisation du génotypage *MT-RNR1* lorsqu'une prescription d'aminoside est envisagée ou pour explorer une ototoxicité (Tableau 3). Compte tenu de l'importance de la toxicité encourue, de son caractère potentiellement irréversible, et de l'absence d'approche de prévention via la STP, le niveau de recommandation de ce test avant début du traitement est « indispensable » (m.1555A>G, m.1494C>T) ou « conseillé » (m.1095T>C).

Le RNPgX considère que la réalisation du test, avant initiation du traitement, ne doit pas retarder le début de l'antibiothérapie au-delà d'un délai considéré comme « raisonnable » au vu de la pathologie du patient, à fixer sur la base d'un échange clinico-biologique. Les situations où l'analyse peut être anticipée (traitement des infections respiratoires de patients atteints de mucoviscidose et le traitement des tuberculoses résistantes) justifient sans réserve la réalisation du test. L'évaluation en France du test rapide au lit du patient est souhaitable, dans la mesure où de nombreuses pathologies infectieuses aiguës sont traitées par des aminosides [43].

Dans le contexte d'une analyse rétrospective (exploration étiologique de l'ototoxicité), la recherche est « recommandée », car un résultat positif permettra de réaliser un dépistage familial. L'identification d'un variant

Tableau 2 Résumé des indications de l'analyse du gène *MT-RNR1* des techniques adaptées et des laboratoires compétents.

Indications	Techniques d'analyses possibles	Compétence du laboratoire d'analyse
Administration prévisible d'un aminoside (dans un délai d'une à deux semaines) : infections respiratoires dans la mucoviscidose ; tuberculose résistante	Recherche ciblée (ADN leucocytaire) : séquençage Sanger/PCR-RFLP ; discrimination allélique Taqman® ou équivalente ; réutilisation de données de séquençage haut-débit (WES-WGS) ^a	Pharmacogénétique
Administration d'un aminoside à très court terme (dans un délai < 2 à 4 h)	Aucune (test rapide Genedrive® à évaluer en France)	Biologie délocalisée ^b
Exploration rétrospective d'une ototoxicité aux aminosides	Recherche ciblée (ADN leucocytaire) : séquençage Sanger/PCR-RFLP ; discrimination allélique Taqman® ou équivalente ; séquençage haut-débit (WES-WGS)	Génétique constitutionnelle
Conseil génétique	Recherche ciblée du variant familial (ADN leucocytaire)	

^a Dès que la législation française autorisera la réutilisation des données incidentes.

^b Si test disponible.

Tableau 3 Niveaux de recommandations RNPgX de la recherche des variants du gène *MT-RNR1*.

Synthèse des recommandations RNPgX	
Indications pharmacogénétiques	Niveau de recommandation
Administration prévisible d'un aminoside : infections respiratoires dans la mucoviscidose ; tuberculose résistante	Test indispensable
Administration d'un aminoside à très court terme	Test indispensable mais dont la réalisation ne doit pas retarder la mise en place du traitement au-delà d'un délai acceptable (2 à 4 h) Non recommandé en absence de technique adaptée Test recommandé
Exploration rétrospective d'une ototoxicité aux aminosides	
Apparenté de sujet porteur (fratrie et lignée maternelle)	Conseil génétique recommandé
Variants à tester : indispensables : m.1555A>G (rs267606617) m.1494C>T (rs267606619) Conseillé : m.1095T>C (rs267606618)	

causal doit faire « recommander » le conseil génétique pour prévenir les risques d'ototoxicité familiaux sous traitement.

Sur la base des données actuellement disponibles, le RNPgX recommande de tester les variants suivants sur le gène *MT-RNR1* :

- m.1555A>G (rs267606617) → indispensable ;
- m.1494C>T (rs267606619) → indispensable ;
- m.1095T>C (rs267606618) → conseillé.

Le RNPgX considère que l'analyse du gène entier n'est pas utile sur le plan diagnostique puisque seuls les trois premiers variants cités ci-dessus font aujourd'hui consensus.

Lorsque l'un de ces trois variants est détecté, les aminosides doivent être substitués par une autre classe d'antibiotique si la situation médicale le permet et en

fonction du contexte infectieux (âge du patient, germe, résistances, fonction rénale...). Dans le cas où l'aminoside ne peut être substitué, conformément aux recommandations du CPIC, une surveillance rapprochée de l'acuité auditive peut être proposée.

Le niveau d'hétéroplasmie du variant ne modifie pas ces recommandations du fait du manque d'études pouvant établir tout lien avec le risque d'ototoxicité.

Aucune donnée ne permet de penser que les variants du gène *MR-RNR1* puissent permettre de prédire la néphrotoxicité. Le RNPgX considère donc l'analyse dans ce contexte comme non utile. Il recommande de procéder à un STP conformément aux indications du groupe de STP et de personnalisation des traitements de la SFPT.

Remerciements

Nous adressons nos remerciements à l'ensemble des membres du RNPgX et MITODIAG qui ont relu et corrigé le manuscrit initialement réalisé par le groupe de travail dédié à ces recommandations.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Bourguignon L, Cazaubon Y, Goutelle S, Guitton J. Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides : amikacine, gentamicine, tobramycine – EM consulte. *Biologie médicale*; 2015. <https://www.em-consulte.com/article/1022630/suivi-therapeutique-pharmacologique-des-aminosides>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [2] ANSM. Actualité – bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine; 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-des-aminosides-administres-par-voie-injectable-gentamicine-tobramycine-netilmicine-amikacine>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [3] Venisse N, Boulamery A, pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. *Therapie* 2011;66:39–44.
- [4] Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract* 2014;27:573–7.
- [5] Hettig RA, Adcock JD. Studies on the toxicity of streptomycin for man: a preliminary report. *Science* 1946;103:355–7.
- [6] Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645–63.
- [7] Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004;25:559–69.
- [8] Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol* 2011;2011:937861.
- [9] Basile AS, Huang JM, Xie C, Webster D, Berlin C, Skolnick P. N-methyl-D-aspartate antagonists limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nat Med* 1996;2:1338–43.
- [10] Desa DE, Nichols MG, Smith HJ. Aminoglycosides rapidly inhibit NAD(P)H metabolism increasing reactive oxygen species and cochlear cell demise. *J Biomed Opt* 2018;24:1–14.
- [11] Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Zhou F, Gu YP, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79–83.
- [12] Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA, Réseau national de pharmacogénétique (RNPgX). Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique: niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPgX). *Therapie* 2017;72:175–83.
- [13] Usami SI, Nishio SY. Nonsyndromic hearing loss and deafness, mitochondrial, 2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1422/>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [14] Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodsian N, Stoneking M, Saha N, et al. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 1993;21:4174–9.
- [15] Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:563–72.
- [16] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581:434–43.
- [17] Jing W, Zongjie H, Denggang F, Na H, Bin Z, Aifen Z, et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. *J Med Genet* 2015;52:95–103.
- [18] Lu J, Li Z, Zhu Y, Yang A, Li R, Zheng J, et al. Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion* 2010;10:380–90.
- [19] Gao Z, Chen Y, Guan MX. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity. *J Otol* 2017;12:1–8.
- [20] Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, Bruell CM, Shcherbakov D, Böttger EC. Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:20888–93.
- [21] del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Martín Y, Arellano B, Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, et al. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2003;40:632–6.
- [22] Ballana E, Govea N, de Cid R, Garcia C, Arribas C, Rosell J, et al. Detection of unrecognized low-level mtDNA heteroplasmy may explain the variable phenotypic expressivity of apparently homoplasmic mtDNA mutations. *Hum Mutat* 2008;29:248–57.
- [23] Zhu Y, Li Q, Chen Z, Kun Y, Liu L, Liu X, et al. Mitochondrial haplotype and phenotype of 13 Chinese families may suggest multi-original evolution of mitochondrial C1494T mutation. *Mitochondrion* 2009;9:418–28.
- [24] Jing W, Zongjie H, Denggang F, Na H, Bin Z, Aifen Z, et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. *J Med Genet* 2015;52:95–103.
- [25] Shen Z, Zheng J, Chen B, Peng G, Zhang T, Gong S, et al. Frequency and spectrum of mitochondrial 12S rRNA variants in 440 Han Chinese hearing impaired pediatric subjects from two otology clinics. *J Transl Med* 2011;9:4.
- [26] Dai P, Yuan Y, Huang D, Qian Y, Liu X, Han D, et al. Extremely low penetrance of deafness associated with the mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation in three Chinese families. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:200–5.
- [27] Tessa A, Giannotti A, Tieri L, Vilarinho L, Marotta G, Santorelli FM. Maternally inherited deafness associated with a T1095C mutation in the mtDNA. *Eur J Hum Genet* 2001;9:147–9.
- [28] Muyderman H, Sims NR, Tanaka M, Fuku N, Raghupathi R, Thyagarajan D. The mitochondrial T1095C mutation increases gentamicin-mediated apoptosis. *Mitochondrion* 2012;12:465–71.
- [29] Chaig MR, Zernotti ME, Soria NW, Romero OF, Romero MF, Gerez NM. A mutation in mitochondrial 12S rRNA, A827G, in Argentinean family with hearing loss after aminoglycoside treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368:631–6.
- [30] Xing G, Chen Z, Wei Q, Tian H, Li X, Zhou A, et al. Mitochondrial 12S rRNA A827G mutation is involved in the genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:1131–5.

- [31] Bacino C, Prezant TR, Bu X, Fournier P, Fischel-Ghodsian N. Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. *Pharmacogenetics* 1995;5:165–72.
- [32] Meza G, Torres-Ruiz NM, Tirado-Gutiérrez C, Aguilera P. mtDNA mutations, hearing loss and aminoglycoside treatment in Mexicans. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:573–6.
- [33] Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, et al. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997;107:483–90.
- [34] Huang S, Xiang G, Kang D, Wang C, Kong Y, Zhang X, et al. Rapid identification of aminoglycoside-induced deafness gene mutations using multiplex real-time polymerase chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1067–72.
- [35] Lévêque M, Marlin S, Jonard L, Procaccio V, Reynier P, Amati-Bonneau P, et al. Whole mitochondrial genome screening in maternally inherited non-syndromic hearing impairment using a microarray resequencing mitochondrial DNA chip. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1145–55.
- [36] Legati A, Zanetti N, Nasca A, Peron C, Lamperti C, Lamantea E, et al. Current and new next-generation sequencing approaches to study mitochondrial DNA. *J Mol Diagn* 2021;23:732–41.
- [37] Lanillos J, Santos M, Carcajona M, Roldan-Romero JM, Martinez AM, Calsina B, et al. A novel approach for the identification of pharmacogenetic variants in *MT-RNR1* through next-generation sequencing off-target data. *J Clin Med* 2020;9:2082.
- [38] National Institute for Health Care (NICE). Overview | Genedrive *MT-RNR1* ID Kit for detecting a genetic variant to guide antibiotic use and prevent hearing loss in babies: early value assessment | Guidance | NICE; 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/hte6>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [39] McDermott JH, Mahaveer A, James RA, Booth N, Turner M, Harvey KE, et al. Rapid point-of-care genotyping to avoid aminoglycoside-induced ototoxicity in neonatal intensive care. *JAMA Pediatr* 2022;176:486–92.
- [40] Santé publique France. Tuberculose en France : les chiffres 2020; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tuberculose-en-france-les-chiffres-2020>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [41] Inserm. Mucoviscidose : des pistes pour la santé encourageantes; 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [42] Santé publique France. Principaux résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022 des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/principaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-s>. [Consulté le 24 mai 2024].
- [43] Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement. Messages clés; 2011. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilf-map-aminosides-argumentaire.pdf>. [Consulté le 24 mai 2024 (16 pp.)].