

Christine Petit

### ***Comment l'entendez-vous ?***

L'approche scientifique de l'audition couvre différents domaines depuis l'analyse moléculaire jusqu'à la psychoacoustique. Depuis le XVIII<sup>ème</sup> siècle, physiciens et physiologistes se sont attachés à comprendre comment l'organe récepteur de la stimulation acoustique, l'oreille interne, analyse les sons. En revanche, il y a encore dix ans, il n'existait aucune donnée moléculaire concernant cet organe sensoriel. Il échappait à l'analyse moléculaire par les méthodes classiques en raison du petit nombre de cellules qu'il abrite : il comporte environ 3000 cellules sensorielles alors que, pour comparaison, la rétine, elle, compte plus d'une centaine de millions de cellules photoréceptrices. Il nous a semblé que la stratégie génétique, qui consiste à identifier les gènes défectueux dans diverses formes de surdité, et qui, elle, n'est pas contrainte par le nombre de cellules, devait nous permettre d'accéder aux composants moléculaires essentiels à la différenciation et au fonctionnement de l'oreille interne. Des gènes aux protéines pour lesquels ils codent, on pouvait ensuite escompter comprendre certains des mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'activité de l'oreille interne. C'est pour cette raison que nous nous sommes engagés dans l'étude des surdités héréditaires humaines. Connaître les causes des surdités héréditaires, en comprendre la pathogénie, devait aussi à terme permettre d'engager une recherche à visée thérapeutique.

L'isolement des gènes responsables de surdité héréditaire se heurtait toutefois à des difficultés particulières. La première difficulté concerne l'analyse de liaison génétique,

qui est un pré-requis à l'identification des gènes. Dans les pays développés, l'union entre personnes sourdes est très fréquente ; dans les familles ainsi formées, l'analyse génétique est contrariée par le fait qu'on ne peut pas suivre la transmission des gènes impliqués provenant de l'un et l'autre parent, car on ne dispose pas de critères susceptibles de distinguer les atteintes auditives dues à l'anomalie de gènes différents. C'est en étudiant des familles vivant dans des isolats géographiques que nous nous sommes affranchis de ces difficultés. Les isolats géographiques sont en règle générale fondés par un petit nombre de personnes ; par conséquent l'atteinte du même gène avait de grandes chances d'être en cause chez toutes les personnes malentendantes d'une même famille. Grâce à la collaboration de familles et de scientifiques de plusieurs pays du pourtour méditerranéen, auxquels je tiens à exprimer ma reconnaissance, nous avons pu localiser sur les chromosomes humains les premiers gènes responsables de surdité, en 1993. Depuis, la carte des gènes de surdité s'est considérablement enrichie, puisque environ 70 gènes ont été cartographiés sur les chromosomes en moins de 10 ans. Le deuxième obstacle concernait la recherche des gènes eux-mêmes. En l'absence de données moléculaires sur l'oreille interne, se dessinait une recherche de gènes par exploration systématique des régions du génome définies par l'analyse génétique, recherche qui promettait d'être longue et fastidieuse. Nous avons alors émis l'hypothèse que les gènes qui s'expriment spécifiquement, ou préférentiellement, dans l'oreille interne sont sans doute indispensables à son fonctionnement, et que par conséquent leur atteinte pouvait être à l'origine d'une surdité. Nous avons isolé bon nombre de ces gènes et plusieurs se sont effectivement révélés être responsables,

lorsqu'ils sont mutés, d'une surdité. Le bilan ? aujourd'hui une trentaine de gènes de surdité ont été découverts, dont près de la moitié par mes collaborateurs.

À cette phase d'inventaire des pièces du puzzle, fait suite aujourd'hui une démarche de reconstitution, au demeurant plus enthousiasmante, quoique probablement plus ardue. Elle consiste à s'interroger sur la façon dont les protéines codées par ces gènes concourent au développement et au fonctionnement de l'oreille interne. Nous avançons aujourd'hui vers une vision intégrée du rôle de ces protéines. Nous découvrons qu'elles entrent parfois dans la composition d'un même réseau moléculaire, qui participe à une fonction que l'on peut caractériser. Un exemple... la cellule sensorielle auditive est coiffée d'un bouquet d'expansions cytoplasmiques, ou stéréocils, formant la touffe ciliaire, qui est la structure réceptive au son. Nous venons de montrer que 4 protéines impliquées dans 4 formes de surdité coopèrent au sein d'un réseau dynamique, qui assure l'intégrité structurale de la touffe ciliaire en solidarissant ses stéréocils.

Le champ des applications médicales de ces recherches est vaste. Il va du conseil génétique, à la prévention de certaines surdités iatrogènes (telles celles déclenchées par certains antibiotiques par exemple), grâce à l'identification des facteurs de prédisposition génétique.

Si l'on peut penser que l'étude des gènes de surdité va continuer d'éclairer certains aspects encore inconnus de la machinerie moléculaire qui transforme l'onde sonore en signal électrique, le principal défi est aujourd'hui d'ordre thérapeutique. Il n'existe en effet aucun traitement curatif des atteintes auditives et les systèmes prothétiques utilisés, sont loin de répondre aux attentes des malentendants.