



PROPOS RECUEILLIS PAR GINETTE MARLIN

Pouvez-vous expliquer à nos lecteurs par quelles voies vous êtes arrivée à vous intéresser à un domaine jusqu'alors bien délaissé?

J'ai découvert la génétique en préparant une maîtrise de sciences à la Faculté des Sciences d'Orsay, parallèlement à mes études médicales. J'ai alors suivi un cours de DEA à l'Institut Pasteur, au terme duquel j'ai eu la chance que me soit proposée une bourse de recherche qui, à l'époque, était quasi systématiquement suivie de l'attribution d'un poste de chercheur. J'ai eu plusieurs expériences dans des laboratoires de génétique et d'immunologie de l'Institut Pasteur, et de génétique à Gif-sur-Yvette.

Un soir, alors que j'étais résolue à poursuivre une approche génétique de fonctions biologiques dont le choix n'était pas arrêté, je suivis la conférence de clôture d'un congrès par Jean Weissenbach, dans laquelle il montrait comment, par l'étude de certaines anomalies de sexe chez l'homme (dues à des "accidents chromosomiques") et grâce aux progrès émergents de l'analyse du génome humain (qui permettaient d'identifier un gène impliqué dans une maladie, en ignorant tout de la fonction de la protéine pour laquelle il code, démarche alors nommée "génétique inverse"), on pouvait espérer élucider le contrôle génétique de la différenciation sexuelle. De suite, je pris contact avec Jean Weissenbach; en 48 heures, la décision de travailler ensemble était prise.

Ainsi j'ai eu le bonheur de vivre, comme acteur, cette période particulièrement enthousiasmante des années 1985-1990, où, grâce aux progrès pour l'essentiel technologiques, le décryptage

des bases moléculaires des maladies ou handicaps est devenu possible.

Quand avez-vous rencontré la surdité dans vos recherches?

Une fois le gène défectueux identifié, l'objectif est de comprendre comment il agit et, fondé sur cette connaissance, de rechercher un traitement des atteintes correspondantes. Lorsqu'en 1991, nous avons, mes collègues et moi, isolé le gène impliqué dans le syndrome de Kallmann de Morsier (qui associe déficit olfactif et hypogonadisme), premier gène responsable de maladie identifié en France par cette nouvelle approche, j'ai vite saisi que comprendre la pathogénie d'une atteinte nécessitait une connaissance du système tout entier; par conséquent il nous fallait concentrer nos recherches génétiques sur une thématique physiologique unique. Laquelle choisir? J'avais un intérêt tout particulier pour les systèmes sensoriels. J'ai alors remarqué que l'on ne savait rien des gènes dont le déficit est à l'origine de surdité isolée (c'est-à-dire non associée à d'autres signes cliniques) chez l'homme, que l'on ignorait même la proportion des surdités d'origine héréditaire, et que l'on ne savait rien non plus des mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de la cochlée, organe de l'audition.

Or, si un certain nombre de problèmes faisaient obstacle à la recherche des gènes de surdité chez l'homme, il était clair que leur identification était la seule façon d'accéder à la physiologie moléculaire de la cochlée. En effet, si le mode de fonctionnement de la cochlée a fasciné depuis le 19^{ème} siècle physiiciens et physiologistes, le tout petit nombre de cha-

cun des types de cellules cochléaires rend impossible toute caractérisation moléculaire par les méthodes biochimiques classiques, alors que la génétique, nullement contrainte par ces aspects quantitatifs, permet elle d'y accéder. Quant aux obstacles à l'étude génétique, ils tiennent principalement au fait que les personnes atteintes de surdité dès la naissance sont souvent scolarisées dans des centres spécialisés et vont ultérieurement s'unir et former des familles dans lesquelles la transmission des gènes altérés à l'origine du déficit auditif sera difficilement analysable.

En effet, dans ces familles, on ne peut pas suivre la transmission des gènes provenant du père ou de la mère car ils conduisent le plus souvent à une perte auditive qu'aucun critère clinique ne permet de distinguer. Il m'a semblé que ces difficultés pouvaient être contournées en étudiant des familles atteintes de surdité et vivant dans des isolats géographiques. Les isolats géographiques, sont en règle générale fondés par un petit nombre de personnes, on peut donc faire l'hypothèse que dans ces familles, c'est une seule atteinte génique qui est en cause.

C'est en développant des collaborations à partir de l'année 1992, avec des collègues libanais et tunisiens et grâce au concours de familles malentendantes comportant un grand nombre de membres et vivant dans des régions reculées de ces pays, que nous avons pu ouvrir le domaine des surdités héréditaires à l'analyse génétique.

Comment a été accueilli votre projet?

Certains ORL m'ont dit "Mais la surdité n'est pas héréditaire!". Aujourd'hui, où

en sommes-nous? En douze ans de travail, les connaissances sur les causes de la surdité de l'enfant ont nettement progressé*. On connaît aujourd'hui la prévalence des causes de surdité du premier âge liées à l'hérédité.   l'exception des cas dans lesquels on peut, par l'interrogatoire, conclure à une cause vraisemblablement environnementale, le plus souvent infectieuse, dans tous les autres cas, la surdité est héréditaire. Or, on pensait auparavant que pour bon nombre de cas sporadiques de surdité (un seul enfant malentendant dans la famille), des infections passant inaperçues en étaient souvent la cause.

C'est la découverte de la très haute fréquente de l'atteinte du gène qui code pour la connexine26 qui nous a permis de parvenir à cette conclusion. En effet, nous avons découvert que si la surdité héréditaire de l'enfant implique au moins une centaine de gènes dont le déficit de chacun d'eux conduit à une perte de la fonction auditive, l'atteinte de celui qui code pour la connexine 26, à elle seule, rend compte de près de 40% de ces surdités.

L'approche de la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la formation et du fonctionnement de la cochlée, via la caractérisation des gènes impliqués dans la surdité, répond elle aussi à nos attentes. En étudiant les protéines codées par ces gènes, nous commençons à comprendre comment se forme la touffe ciliaire des cellules sensorielles auditives qui constituent leur structure réceptrice de la stimulation sonore. Ainsi par exemple, nous avons découvert que plusieurs gènes responsables d'un même déficit auditif, comme celui du syndrome de Usher de type I, codent pour des protéines qui forment un même complexe moléculaire qui assure la cohésion de la touffe ciliaire.

Quand avez-vous commencé à proposer du conseil génétique?

Dès que nous avons réussi à identifier les premiers gènes dont le déficit est à l'origine d'une surdité chez l'enfant, j'ai souhaité que l'on puisse apprécier l'intérêt que présentait le diagnostic moléculaire pour les familles, et les conséquences éventuelles que l'annonce de la mise en évidence d'une mutation pouvait avoir

sur leur perception du handicap de leur enfant, sa prise en charge, leur souhait ou non d'avoir d'autres enfants,... J'ai donc demandé à ouvrir une consultation de conseil génétique destinée aux familles concernées par ce handicap, à l'hôpital Pasteur.

C'est le Dr Sandrine Marlin qui a initié cette consultation de conseil génétique spécialisée en 1995. D'emblée, sa fréquentation fut telle que nous avons su qu'elle correspondait à une attente des familles, et en premier lieu à un besoin de comprendre la cause de l'atteinte auditive de leur enfant. Puis, cette consultation a été transférée à l'hôpital d'Enfants Armand-Trousseau où elle est rattachée au service du Professeur EN Garab dian.

Pouvez-vous nous expliquer comment fonctionne votre laboratoire?

Dans le laboratoire de l'Institut Pasteur, c'est de la recherche presque exclusivement fondamentale qui est menée : isolement des gènes dont le déficit est responsable de surdité, étude de la pathogénie des diverses formes de surdité, analyse des mécanismes moléculaires qui gouvernent le développement et le fonctionnement de la cochlée et tout particulièrement de la cellule sensorielle, avec l'objectif de rendre compte de propriétés physiques tels que les différents phénomènes de résonance qui expliquent la sensibilité extrême de cet organe sensoriel et l'acuité de son analyse fréquentielle.

Le rattachement récent de notre laboratoire à l'INSERM nous a permis de former une Unité de recherche qui inclut un groupe dirigé par le Professeur Françoise Denoyelle à l'hôpital Trousseau. Ainsi, mon souhait de coupler étroitement recherche fondamentale et recherche clinique peut se réaliser avec une assise structurale solide. Développer le diagnostic moléculaire de certaines formes de surdité héréditaire avec en priorité celui du syndrome de Usher de type I, en raison de sa gravité et de la prise en charge précoce qu'il impose, décrire la symptomatologie et l'évolution de chaque forme de surdité héréditaire, connaître leur prévalence, la réponse de chacune d'elle à l'implant cochléaire, se préparer à la mise en œuvre de thérapies

nouvelles, ... voici quelques-uns des objectifs que nous pouvons atteindre grâce à cette fédération de compétences.

La composition du laboratoire évolue en permanence. Il y a une douzaine d'années, le laboratoire comportait des généticiens, des biologistes moléculaires et des médecins, rapidement de jeunes embryologistes nous ont rejoint. La dernière vague d'arrivants est composée de biochimistes, d'un  lectrophysiologiste et de jeunes scientifiques dotés d'une très bonne formation en physique.

Etudiez-vous toutes les formes de surdité?

Nous avons jusqu'à présent concentré nos efforts sur les formes précoces de surdité héréditaire dont chacune est due à l'atteinte d'un seul gène. Nous débutons maintenant une étude sur la presbycusie, dont chaque forme correspondra vraisemblablement à l'association de plusieurs altérations géniques. Je pense que nous ne tarderons pas à nous rendre compte à nouveau que les facteurs génétiques ont aussi un rôle majeur dans ces formes tardives, même si les facteurs environnementaux, en particulier l'exposition au bruit, y contribuent.

Je pense aussi que via la compréhension que nous sommes en train d'acquérir sur la façon dont fonctionne la cochlée en termes moléculaires, en utilisant comme point d'entrée dans ses mécanismes les gènes mutés dans les formes précoces de surdité, nous serons en mesure d'éclairer rapidement bien des aspects de la physiopathologie de la presbycusie.

Quels espoirs peuvent offrir les approches thérapeutiques?

Aujourd'hui, il n'y a aucun traitement des surdités. Seules existent des prothèses, aides auditives ou implants cochléaires. Trois grands axes d'approches thérapeutiques peuvent être développés, et le sont de fait. La thérapie cellulaire qui consiste à essayer d'implanter dans la cochlée des cellules souches "normales" qui après différenciation viendront remplacer les cellules défectueuses, ou bien à obtenir une différenciation de celles qui paraissent se maintenir dans l'oreille interne à l'âge adulte. La thérapie génique est une autre

approche ; elle tente de restituer la fonction auditive en restaurant, par exemple, l'expression des gènes défectueux après transfert de l'ADN correspondant dans certaines cellules cochléaires. La dernière approche est de type pharmacologique, qu'il s'agisse de médicaments délivrés in situ ou par voie générale.

Il est vraisemblable que dans un premier temps, on sera surtout en mesure de prévenir l'apparition d'une surdité tardive et/ou son aggravation. À quelle échéance ? Il est impossible de répondre à cette question en s'appuyant sur des données. J'aime à croire, ou plutôt à espérer, que dans une dizaine d'années, la communauté scientifique sera en mesure de présenter des résultats, des essais thérapeutiques concluants. Mais il faut impérativement progresser auparavant dans la connaissance des mécanismes moléculaires qui contrôlent la différenciation des cellules cochléaires et leur activité, même si quelques approches relevant de tests systématiques de médicaments se révélaient fructueuses pour prévenir et réverser certaines atteintes.

Tous ceux qui sont liés au monde de la surdité se sont réjouis de votre nomination au Collège de France.

J'apprécie très sincèrement que vous considériez cette nomination comme un signe de reconnaissance par la communauté scientifique de nos travaux sur la surdité, un encouragement à poursuivre, et une attention particulière de mes collègues du Collège de France aux problèmes auxquels sont confrontées les personnes sourdes.

Être professeur au Collège de France, c'est l'occasion pour moi de dispenser un enseignement qui couvrira chaque année un aspect différent des connaissances acquises sur l'audition, et durant les premières années plus particulièrement sur la cochlée. C'est aussi l'occasion d'inviter les meilleurs spécialistes du domaine à exposer leurs travaux, leurs interrogations et à présenter leur vision de la discipline. C'est donc une formidable opportunité bien sûr d'abord pour moi-même, par le cheminement critique à travers la littérature scientifique

ancienne et récente que ces cours imposent, pour mes collègues mais aussi pour tous les chercheurs de ce domaine et ceux qui souhaitent satisfaire leur curiosité. Ce devrait être un élément important de la construction d'un pôle de recherche multidisciplinaire sur la région et au niveau européen.

J'ai déjà porté deux programmes européens sur la surdité qui ont été très productifs, puisque nous avons pu identifier les gènes défectueux dans une vingtaine de formes de surdité. Nous en présentons un troisième. Si les associations le souhaitent, elles ont la possibilité de manifester leur satisfaction de voir la Communauté Européenne soutenir activement la recherche sur l'audition.

Vous parlez de la mobilisation des associations. Quelles sont vos relations avec elles ? Certains sourds ont peur de la génétique.

La perception que les malentendants ont de nos recherches dépend bien évidemment de la perception que les personnes ont de leur déficit.

Pour les personnes qui sont devenues sourdes, la rupture avec le monde entendant est très angoissante. Les associations qui regroupent ces personnes expriment très clairement leur espoir dans une recherche scientifique qui a pour buts de retrouver l'audition, ou d'arrêter ou freiner la progression de la perte auditive.

Pour les personnes privées de l'audition depuis la naissance, la situation est différente. Privées d'audition, ces personnes ne sont pas privées de communication, puisque beaucoup utilisent la langue des signes, au nom de laquelle certaines personnes revendiquent une identité culturelle pour la communauté sourde. Certaines ont exprimé leur crainte lors de réunions que nous avions organisées en particulier pour les informer de la forte prévalence de l'atteinte du gène qui code pour la connexine 26, que nous venions d'établir, atteintes dont le diagnostic moléculaire est très simple. Leur crainte portait principalement sur l'éventualité du développement du diagnostic prénatal.

Nous avons sur ce point sollicité l'avis du Comité National d'Éthique, dès l'obtention des premiers résultats concernant la fréquence. Pour le Comité, la dignité de la personne n'étant pas menacée par la surdité, l'interruption de grossesse n'était pas justifiée en cas de surdité isolée. De fait, à ce jour, la demande n'a jamais été formulée par les familles dans les consultations de conseil génétique qu'assure le Dr Sandrine Marlin, sauf dans quelques cas où la famille était porteuse d'un autre handicap sévère associé.

Nous nous sommes appliqués, et tout particulièrement Sandrine Marlin, à proposer de façon contrôlée, aux familles qui souhaitaient connaître la cause de la surdité de leur enfant, un diagnostic moléculaire de la surdité ; une enquête basée sur un questionnaire rempli par les familles a été associée pour déceler les éventuels problèmes qu'il suscitait.

Répondre aux demandes des malentendants, c'est donc tout à la fois poursuivre activement nos avancées scientifiques, en présenter très fidèlement les résultats, avec les espoirs qu'ils font naître et leurs limites, et aussi être capables d'imaginer les dérives qu'ils pourraient susciter afin de les prévenir.

Enfin, votre rencontre avec la surdité a été l'aboutissement d'un cheminement intellectuel ?

L'aboutissement d'un cheminement intellectuel, certes ; il n'y a pas d'élaboration d'un projet scientifique sans démarche rigoureuse préalable. Pour autant, contrairement à ce que les apparences pourraient laisser croire, cette "rencontre" répond avant tout à mes goûts et à des préoccupations bien antérieures. J'appartiens à une famille dans laquelle jouer d'un instrument, chanter, va de soi, fait partie d'une tradition solidement ancrée dans laquelle on grandit.

Et puis, comme bien d'autres familles, elle comporte un certain nombre de personnes devenues malentendantes. C'est sans doute pourquoi je suis très sensible au plaisir lié à l'audition et à la souffrance de sa perte. ♦