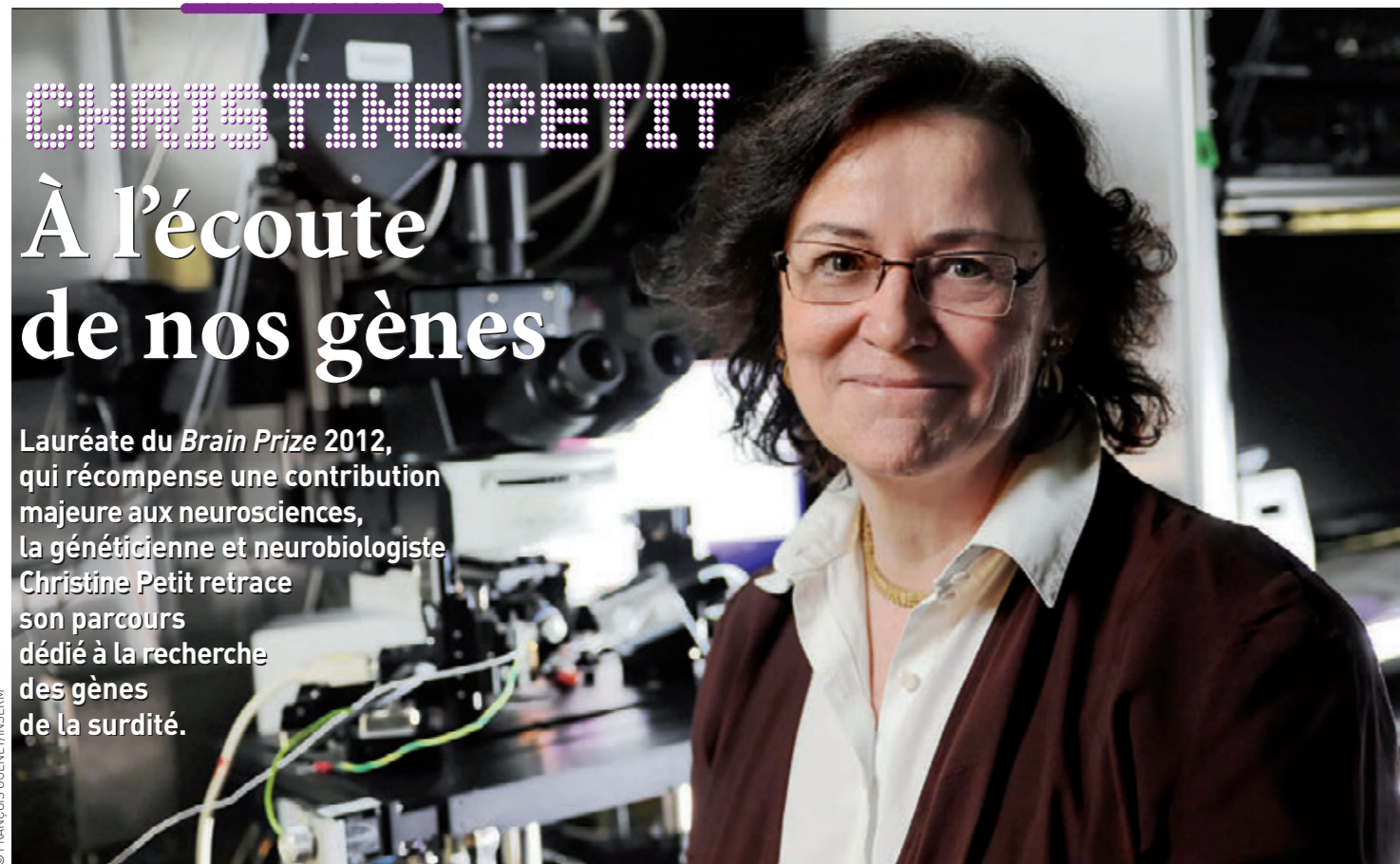


CHRISTINE PETIT

À l'écoute de nos gènes

Lauréate du *Brain Prize* 2012, qui récompense une contribution majeure aux neurosciences, la généticienne et neurobiologiste Christine Petit retrace son parcours dédié à la recherche des gènes de la surdité.

© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM



Lorsque nous la retrouvons ce soir-là, dans son bureau du bâtiment Fernbach de l'Institut Pasteur à Paris, Christine Petit (☞), directrice de l'unité de recherche « Génétique et physiologie de l'audition » et professeur au Collège de France, confie en être « à sa troisième interview consécutive ! ». La source de cet engouement médiatique ? Le *Brain Prize*, qui lui a été décerné le 12 mars dernier par la Fondation européenne Grete Lundbeck de recherche sur le cerveau, et qui récompense ses travaux pionniers sur la génétique de la surdité et de l'audition. « Ce prix, explique la chercheuse primée maintes fois, marque la reconnaissance des avancées significatives dans le déchiffrement des bases moléculaires de la surdité héréditaire chez l'homme, comme dans celui des mécanismes qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de la cochlée [9]. » À son actif, l'identification de plus d'une vingtaine de gènes responsables des formes congénitales de surdité mais aussi d'autres syndromes, tel celui de Usher qui associe à la surdité une dégénérescence de la rétine.

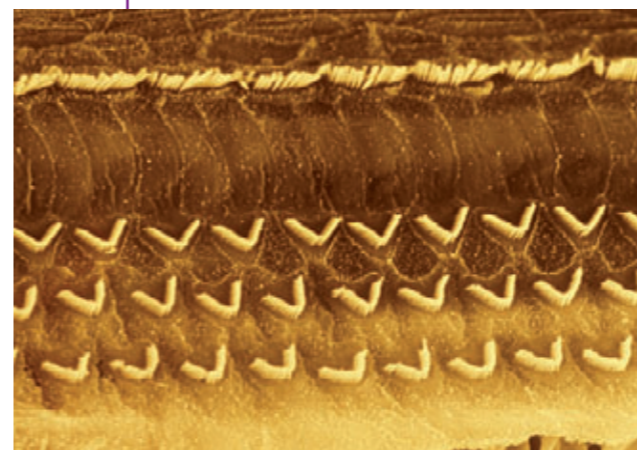
« Le plus souvent, la surdité congénitale est héréditaire »

dans plus de 80 % des cas, la surdité congénitale profonde est héréditaire » quand on la pensait liée à des infections prénatales ou périnatales. Si elle se place d'abord dans une démarche de recherche fondamentale, Christine Petit a aussi « le souci de transférer au niveau médical toutes les avancées scientifiques qui peuvent l'être ». « Initialement je voulais être médecin de campagne ! », se souvient cette native de Bourgogne qui a obtenu sa thèse de médecine à la Pitié-Salpêtrière, en 1974. « Or, dès la fin de la deuxième année de médecine, poursuit-elle, j'ai souhaité acquérir une compréhension plus approfondie des phénomènes biologiques... » Direction la faculté des sciences d'Orsay, où elle obtient une maîtrise de biochimie et génétique. « Là, j'ai eu un coup de foudre pour la génétique, un outil puissant car il permet d'établir un lien de causalité entre l'activité d'un gène et une fonction biologique », raconte-t-elle. C'est alors que Christine Petit décide de s'orienter vers la recherche... À l'Institut Pasteur où elle suit l'enseignement de microbiologie et

virologie, elle obtient une bourse pour mener un DEA en génétique microbienne dans le laboratoire de François Jacob, lauréat du prix Nobel de médecine en 1965. « Cette bourse était la promesse de l'obtention d'un poste de chercheur à l'Institut Pasteur. Mon rêve ! », avoue la généticienne qui, toute à sa passion, enchaîne deux post-doctorats, le premier à l'Institut d'immunologie de Bâle, le second au Centre de génétique moléculaire de Gif-sur-Yvette. Tout en mettant au monde deux enfants, « j'ai eu la chance de pouvoir mener conjointement vie familiale et vie professionnelle », souligne-t-elle dans un bel élan féministe. C'est en 1985 que Christine Petit commence à s'intéresser de près à la génétique humaine. Dans une collaboration « aussi fructueuse qu'amicale » avec Jean Weissenbach, médaille d'Or CNRS 2008, elle se penche sur les chromosomes sexuels en quête du déterminant du sexe masculin, et sur les inversions de sexe chez l'homme (masculinité XX). Elle montre alors que ces inversions sont dues à des échanges anormaux entre les extrémités du bras court du chromosome X avec le chromosome Y. « Or j'ai constaté qu'à proximité du site chromosomique de ces échanges, se situait un gène dont le déficit est à l'origine du syndrome de Kallmann qui comporte une atteinte de l'olfaction et un hypogonadisme d'origine

« Comprendre le vieillissement de la cochlée pour prévenir la perte de l'audition liée à l'âge »

Surface d'une cochlée normale : les cils des cellules ciliées internes (sur une rangée) et externes (sur trois rangées)



© INSERM/MARC LENOIR

centrale [9] », ajoute Christine Petit. Qui se lance dans l'isolement de ce gène, par la technique naissante du clonage positionnel [9] : une première en France. La chercheuse

se heurtait à un obstacle de taille : « Parce que, dans les pays développés, les malentendants s'unissent souvent entre eux, on ne peut pas tracer dans les familles qu'ils forment la transmission du gène altéré venant

du père versus celui de la mère faute de critères fiables permettant de distinguer les différentes atteintes géniques de l'audition... » Christine Petit a l'idée de contourner cette difficulté par l'étude de familles malentendantes consanguines vivant dans des isolats géographiques. Un seul gène muté était vraisemblablement à l'origine de la surdité dans chacune d'elles. Et c'est par les collaborations établies avec des collègues en Tunisie, au Liban et en Iran qu'elle parvient à localiser sur les chromosomes les premiers gènes responsables de surdité congénitale, en 1993.

Pour comprendre la physiologie et la physiopathologie moléculaires de la cochlée, elle ouvre alors son équipe à la pluridisciplinarité en recrutant biologistes cellulaires, biochimistes, électrophysiologistes et physiciens. Dès lors, « nous avons découvert plusieurs mécanismes moléculaires qui président à la formation et au fonctionnement de la touffe ciliaire [9], à sa croissance, sa cohésion, son orientation ou son activité mécano-transductrice ». Des avancées majeures d'un point de vue scientifique, qui permettent des progrès cliniques. « Quand la cible cellulaire et la nature de l'atteinte génique sont connues, on peut en déduire l'efficacité qu'aura l'implantation cochléaire ou le port d'aides auditives conventionnelles », détaille-t-elle. Aujourd'hui, Christine Petit travaille sur la surdité liée à l'âge : « Quand on aura compris les mécanismes génétiques du vieillissement de la cochlée, on devrait être en mesure de prévenir ou freiner la perte de l'audition qui en découle... » Une perspective rassurante pour celle qui se veut, plus que jamais, à l'écoute de nos gènes... ■ Stéphanie Arc

Dates clés

- 1974 Obtient son doctorat de médecine, Paris VI
- 1993 Nommée directrice de l'unité « Génétique moléculaire humaine », Institut Pasteur. La même année, elle découvre la localisation des deux premiers gènes responsables de surdité congénitale.
- 2002 Nommée professeur au Collège de France, chaire de génétique et physiologie cellulaire
- 2006 Prix Louis-Jeantet de médecine
- 2007 Grand Prix de la recherche médicale de l'Inserm
- 2012 *Brain Prize* 2012

Hypogonadisme central

Mauvais fonctionnement des gonades (ovaire, testicules) et donc de l'appareil reproducteur, dû à des défauts hypothalamiques ou hypophysaires

Clonage positionnel

Recherche de la position dans le génome d'une séquence de nucléotides, responsable d'un trait observable

Touffe ciliaire

Structure de la cochlée qui permet la réception du son et sa conversion en signal électrique.

www.inserm.fr

Cochlée

Partie de l'oreille interne en forme de spirale abritant les cellules ciliées qui assurent la réception du son et la transmission des informations auditives au cerveau.

☞ Christine Petit : unité 587 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie

EN BREF

● **Christina Zeitz** (☞) à l'« Institut de la Vision » et **Min Zhao** (☞), en post-doc à l'unité 872 « Centre de recherches biomédicales des Cordeliers » se partagent exceptionnellement le **prix 2011 de la Fondation Dalloz**. La première étudie les pathologies rétinien-

nelles, tandis que la seconde analyse le rôle des corticoïdes endogènes dans la physiologie de la choroïde (une des couches de la paroi du globe oculaire) et de la rétine.

☞ Christina Zeitz : unité 968 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie
☞ Min Zhao : unité 872 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie

● **DEUX PRIX SCOPUS** ont été décernés par les éditions Elsevier. **Sophie Liabeuf** (☞) a ainsi reçu celui de la catégorie « **Jeune chercheur** ». Au sein de l'unité 1088 « Mécanismes physiopathologiques et conséquences des calcifications cardiovasculaires », elle s'intéresse aux patients les plus à risque, souffrant de maladie rénale chronique. Quant

à **Lionel Apetoh** (☞), de l'unité 866 « Lipides-Nutrition-Cancer », il a reçu le prix « **Chercheur en cancérologie** » pour ses travaux sur l'étude des liens entre différenciation lymphocytaire T CD4 et cancer.

☞ Sophie Liabeuf : unité 1088 Inserm/ Université de Picardie Jules-Verne
☞ Lionel Apetoh : unité 866 Inserm/ Université de Bourgogne

● **Hugues de Thé** (☞), directeur de l'unité 944 « Pathologie et virologie moléculaire », s'est vu décerner le **Prix de la coopération internationale scientifique et technologique de la République populaire de Chine** le 14 février 2012. En collaboration avec l'hôpital Rui Jin de Shanghai,

le scientifique a ainsi participé à mettre au jour les bases moléculaires de la leucémie promyélocytaire, un cancer auparavant foudroyant.

☞ Hugues de Thé : unité 944/ Université Paris Diderot-Paris 7