

ISABELLE MASSAT

Trouble du Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH) :
identification des gènes de vulnérabilité par la méthode
cas / contrôle et triades (*Transmission Disequilibrium Test*).

Quelle est la découverte scientifique qui marque le plus profondément vos recherches ?

Dernièrement, l'équipe de notre laboratoire a mis en évidence, dans le cadre d'une étude européenne multicentrique, un gène candidat de vulnérabilité (COMT) lié à un phénotype du trouble dépressif caractérisé par un début précoce. Les maladies psychiatriques d'apparition précoce ouvrent une voie de recherche très encourageante pour l'identification de gènes de vulnérabilité, avec l'hypothèse qu'elles pourraient être soumises à un pattern génétique plus important. Elles questionnent également l'implication de gènes dit "modificateurs" influençant le moment de l'apparition de la maladie.



Isabelle Massat, 40 ans, Laboratoire de Recherches psychiatriques, Pr J. Mendlewicz, ULB.

Le Trouble du Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH), plus communément appelé "hyperkinésie", est l'une des psychopathologies les plus fréquentes chez les enfants en âge scolaire. Il peut persister à l'adolescence et à l'âge adulte, avec des conséquences parfois très néfastes sur le développement psychologique et l'apprentissage. Ce trouble résulte d'une inattention, d'une impulsivité et d'une hyperactivité excessives par rapport au niveau de développement. Ces caractéristiques cliniques pourraient être la conséquence d'un déficit dans le contrôle de l'inhibition, un mécanisme cérébral très complexe qui peut être conceptualisé comme un processus d'autorégulation permettant de différer une réponse à un stimulus, d'interrompre une réponse en cours et de protéger une activité cognitive d'une interférence.

À l'heure actuelle, Les mécanismes cérébraux mis en œuvre dans le TDAH demeurent lar-

gement méconnus. Les études pharmacologiques, l'expérimentation animale et les études d'imagerie cérébrale suggèrent néanmoins une dysrégulation de certains neurotransmetteurs impliquant en particulier le système dopaminergique et noradrénergique. Par ailleurs, Les études familiales, de ségrégation, d'adoption et de jumeaux ont également pu mettre en évidence que les facteurs génétiques participent au risque de développer ce trouble (bien que l'identification précise de ces facteurs soit difficile dans la mesure où ceux-ci sont multiples et aux effets mineurs). Ainsi, les hypothèses actuelles convergent-elles vers une origine multifactorielle à déterminisme complexe impliquant une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux.

Depuis une dizaine d'années, Isabelle Massat, Docteur en Sciences médicales de l'ULB, a centré ses activités de recherche sur l'exploration de gènes incriminés dans des processus pa-

thophysiologiques de certaines maladies psychiatriques multifactorielles, comme la maniaque-dépression. L'objectif de ses futurs travaux est d'identifier des facteurs génétiques impliqués dans le TDAH et d'explorer le lien entre le TDAH et la maniaque-dépression d'apparition précoce. En effet, La maniaque-dépression constitue également un trouble caractérisé par une dysrégulation pathologique de l'humeur et de l'émotion, et des données très récentes montrent que ces troubles peuvent être associés et avoir des caractéristiques communes liées à un déficit d'inhibition. Isabelle Massat tentera d'identifier des facteurs de vulnérabilité génétiques communs et distinctifs de ces deux troubles. Des gènes "candidats" seront ainsi explorés dans le cadre d'études d'association cas / contrôle et de trios (enfants et parents) pour réaliser des études d'association intra-familiale (*Transmission Disequilibrium Test*). Des données visant à explorer de nouveaux phénotypes seront également examinées (données cliniques développementales, imagerie cérébrale, tests neuropsychologiques d'évaluation des fonctions cognitives...). Ce projet s'intègre dans d'étroites collaborations (INSERM, NIMH). À long terme, ce travail de recherche vise à contribuer à la compréhension des mécanismes cérébraux physiopathologiques du TDAH et de la maniaque-dépression infanto-juvénile, pouvant ainsi déboucher sur de nouvelles perspectives thérapeutiques.