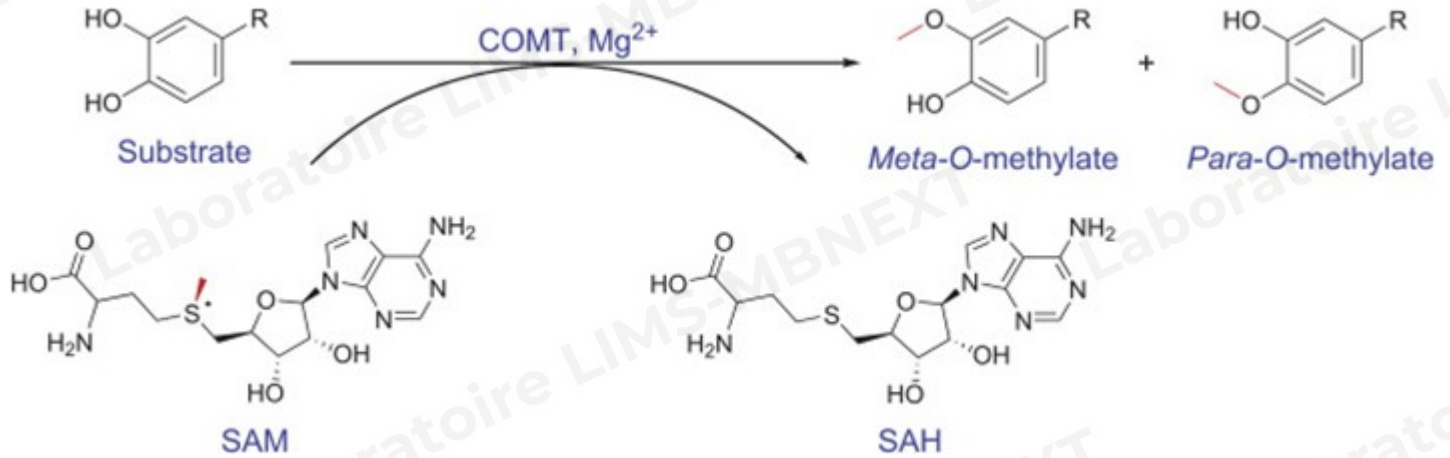




AVANT-PROPOS

Physiologie : L'enzyme COMT (pour Catechol-O-Methyltransferase) est une enzyme qui catalyse le transfert d'un groupe méthyle (-CH₃) à partir du donneur universel, la SAMe (pour S- adénosylméthionine) à une série de molécules possédant un groupement catéchol.



- La COMT joue un rôle clé dans la **dégradation des catécholamines** endogènes (dopamine, adrénaline et noradrénaline), et exogène (L-Dopa). En les méthylant, elle les inactive et assure leur élimination une étape importante pour l'homéostasie fonctionnelle des synapses. En modulant le taux de ces neurotransmetteurs, elle joue ainsi un rôle important dans un grand nombre de fonctions cérébrales cognitives et psychoaffectives.
- La COMT intervient également dans la **dégradation des catéchol-œstrogènes**. Ces métabolites intermédiaires sont formés par hydroxylation (ajout d'un groupe OH) des œstrogènes, au niveau de certaines positions du cycle benzénique de leur structure chimique. Ces catéchol-œstrogènes sont des formes actives des œstrogènes. Ceux hydroxylés en position 16 α ont une activité œstrogénique exacerbée alors que ceux hydroxylés en position 4 sont facilement oxydables en dérivé quinones génotoxiques. Ces deux métabolites intermédiaires ont été impliqués dans la genèse de certains cancer hormono-dépendants. En les méthylant, la COMT diminue l'activité biologique de ces métabolites œstrogéniques et leur disponibilité dans l'organisme et favorise leur excrétion.

Il existe un polymorphisme génétique de la COMT (rs 4680 GG) qui consiste en la substitution d'une valine par une méthionine en position 158. Celui-ci modifie l'activité de l'enzyme et peut :

- Affecter certains aspects du comportement, de la cognition et de la santé mentale.
- Influencer la susceptibilité au cancer des tissus œstrogéno-dépendants, des symptômes liés à des déséquilibres en œstrogènes (comme des symptômes de la ménopause ou des troubles menstruels).

Références

- 1: Fekih-Romdhane F, Kerbage G, Hachem N, El Murr M, Haddad G, Loch AA, Abou Khalil R, El Hayek E, Hallit S. The moderating role of COMT gene rs4680 polymorphism between maladaptive metacognitive beliefs and negative symptoms in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024 Nov 20;24(1):831.
- 2: Madsen SS, Andersen TL, Pihl-Thingvad J, Brandt L, Olsen BB, Gerke O, Videbech P. Brain Glucose Metabolism and <i>Val 158 Met Polymorphism in Female Patients with Work-Related Stress. Diagnostics (Basel). 2024 Aug9;14(16):1730.
- 3: Apa Z, Gilsoul J, Dideberg V, Collette F. Association between executive functions and COMT Val108/158Met polymorphism among healthy younger and older adults: A preliminary study. *PLoS One*. 2024 May 13;19(5):e0303343
- 4: Gerra MC, Dallabona C, Manfredini M, Giordano R, Capriotti C, González-Villar A, Triñanes Y, Arendt Nielsen L, Carrillo-de-la-Peña MT. The polymorphism Val158Met in the COMT gene: disrupted dopamine system in fibromyalgia patients? *Pain*. 2024 Dec 1;165(12):e184-e189.
- 5: Menoncin BLV, Fatturi AL, Scariot R, Menezes JVNB, Brancher JA, Feltrin-Souza J. Dental pain report in children and genetic polymorphism (rs4818) in Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene: a cross-sectional study. *J Appl Oral Sci*. 2024Jan 5;32:e20230229.
- 6: Xavier J, Bastos CR, Marins TM, Camerini L, Behling De Mello D, Antunes B, de Ávila Quevedo L, de Matos MB, Pinheiro RT, Ghisleni G. COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism protects the impact of a mother's history of childhood trauma on emotional and behavioural problems in preschool children. *Eur J Neurosci*. 2024 Dec;60(12):7263-7273.
- 7: Sridharan K, Jassim A, Qader AM, Pasha SAA. Unraveling the Role of COMT Polymorphism in Dopamine-Mediated Vasopressor Effects: An Observational Cross-Sectional Study. *Curr Drug Metab*. 2024;25(2):152-156.
- 8: Tajerian A. Longitudinal study investigating the influence of COMT gene polymorphism on cortical thickness changes in Parkinson's disease over four years. *Sci Rep*. 2024 Apr 30;14(1):9920.
- 9: Weidler C, Hofhansel L, Regenbogen C, Müller D, Clemens B, Montag C, Reif A, Habel U. The influence of the COMT Val158Met polymorphism on prefrontal TDCS effects on aggression. *Sci Rep*. 2024 Feb 10;14(1):3437.
- 10: Chaudhary A, Kumar P, Rai V. Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Susceptibility to Alcohol Dependence. *Indian J Clin Biochem*. 2021 Jul;36(3):257-265
- 11: González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Fresan A. The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Med*. 2016 Jun;18(2):216-31.
- 3: González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Ramírez-Bello J, Pérez-Hernández N, Genis-Mendoza AD, Fresan A, Guzmán-Priego CG. The role of <i>COMT</i> gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Sep 28;14:2485-2496.
- 4: Hosák L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry*. 2007 Jul;22(5):276-81.
- 5: Kang P, Luo L, Peng X, Wang Y. Association of Val158Met polymorphism in COMT gene with attention-deficit hyperactive disorder: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 25;99(48):e23400.
- 6: Wang M, Ma Y, Yuan W, Su K, Li MD. Meta-Analysis of the COMT Val158Met Polymorphism in Major Depressive Disorder: Effect of Ethnicity. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016 Sep;11(3):434-45.

Patient COMT sauvage homozygote Val158

Votre patient présente le génotype sauvage Val158 de la COMT (rs 4680 GG).



Cette configuration génotypique correspond à **37% de la population**. Chez ces individus, l'activité COMT est **étendue**, ce qui entraîne une **dégradation rapide de ses substrats**.

o Cette configuration est associée à des **niveaux plus faibles de dopamine** dans le cortex préfrontal. Cela peut être bénéfique pour éviter un excès de dopamine, mais peut également être associé à des performances moindres dans les tâches nécessitant de la mémoire de travail, à un risque relatif accru aux troubles alimentaires, ainsi qu'à la dépression.

o En diminuant la quantité d'œstrogènes actifs circulant dans l'organisme, cette activité étendue de la COMT entraîne une **inactivation rapide des métabolites œstrogéniques** potentiellement oncogéniques, et contribue à réduire le risque relatif de développer un cancer des tissus œstrogéno-dépendants ainsi que les troubles hormonaux comme les symptômes de la ménopause ou des troubles menstruels.

Conseils:

En cas de symptômes cliniques liés à un tonus dopaminergique diminué (dépression, anhédonie...), il sera conseillé au patient de consommer des aliments contenant des inhibiteurs naturels de la COMT comme la quercétine (pomme, agrumes...), la fisétine (pomme, oignons, persil...), la lutéoline (céleri, poivron, laitue, épinards...), la rurine (asperges, figues, thé noir ou vert, pomme...), l'oléacéine (olives, huile d'olive vierge).

Il faut éviter à ces patients de prendre de compléments donneurs de groupes méthyle, en fonction de la clinique du patient et de son taux d'homocystéine.

Références

- 1: Cao Y, Chen ZJ, Jiang HD, Chen JZ. Computational studies of the regioselectivities of COMT-catalyzed meta-/para-O methylations of luteolin and quercetin. *J Phys Chem B*. 2014 Jan 16;118(2):470-81.
- 2: Chen Z, Chen M, Pan H, Sun S, Li L, Zeng S, Jiang H. Role of catechol-O-methyltransferase in the disposition of luteolin in rats. *Drug Metab Dispos*. 2011 Apr;39(4):667-74.
- 3: Ha SK, Lee JA, Cho EJ, Choi I. Effects of Catechol O-Methyl Transferase Inhibition on Anti-Inflammatory Activity of Luteolin Metabolites. *J Food Sci*. 2017 Feb;82(2):545-552.
- 4: Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK. Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition. *Pharmacology*. 2003 Jun;68(2):81-8.
- 5: Boyina HK, Geethakrishnan SL, Panuganti S, Gangarapu K, Devarakonda KP, Bakshi V, Guggilla SR. In Silico and In Vivo Studies on Quercetin as Potential Anti-Parkinson Agent. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1195:1-11.
- 6: Andrade P, Santamarina AB, de Freitas JA, Marum ABRF, Pessoa AFM. Personalized nutrition and precision medicine in perimenopausal women: A minireview of genetic polymorphisms COMT, FUT2, and MTHFR. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024 Dec 5;80:100549.
- 7: Goodman JE, Lavigne JA, Wu K, Helzlsouer KJ, Strickland PT, Selhub J, Yager JD. COMT genotype, micronutrients in the folate metabolic pathway and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2001 Oct;22(10):1661-5.
- 8: Sak K. The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. *Drug Metab Rev*. 2017 Feb;49(1):56-83.
- 9: Poór M, Zrínyi Z, Kőszegi T. Structure related effects of flavonoid aglycones on cell cycle progression of HepG2 cells: Metabolic activation of fisetin and quercetin by catechol-O-methyltransferase (COMT). *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct;83:998-1005.
- 10: Sak K. The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. *Drug Metab Rev*. 2017 Feb;49(1):56-83.
- 11: Chen ZJ, Dai YQ, Kong SS, Song FF, Li LP, Ye JF, Wang RW, Zeng S, Zhou H, Jiang HD. Luteolin is a rare substrate of human catechol-O-methyltransferase favoring a para-methylation. *Mol Nutr Food Res*. 2013 May;57(5):877-85.