



Recommandations pour le test “polymorphisme MTHFR”

Objet: détection du variant c.665C>T (p.A222V) (correspondant au variant C677T selon l’ancienne nomenclature) dans le gène *MTHFR* pour des troubles multifactoriels (fausses-couches récurrentes, maladies cardiovasculaires, cancers).

Le Collège de Génétique et des Maladies Rares recommande de ne plus tester le variant c.665C>T (p.A222V) pour les indications mentionnées ci-dessus. À partir du 01/02/19, ce test sera supprimé de la liste des tests génétiques remboursés en Belgique (Art 33) pour ces indications.

Le gène *MTHFR* code pour l'enzyme méthylènetétrahydrofolate réductase. Cette enzyme catalyse la conversion du 5,10-méthylènetétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate, un co-substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Le variant polymorphe c.665C>T (p.A222V) du gène *MTHFR* est fréquemment observé dans la population occidentale, avec une fréquence de portage comprise entre 20 et 40%. On sait que ce variant entraîne une diminution de l'activité enzymatique de la protéine MTHFR, ce qui peut engendrer une légère hyperhomocystéinémie.

Dans le passé, des études ont suggéré une association entre la présence de ce variant et plusieurs troubles multifactoriels tels que les fausses-couches récurrentes, les maladies cardiovasculaires (thrombophilie) et le cancer. Toutefois, des données récentes ont montré que ces associations ne sont souvent pas reproductibles et ne sont parfois retrouvées que dans des populations spécifiques (1).

En outre, le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues a déclaré que la recherche de ce variant n'était d'aucune utilité, étant donné le lien insuffisamment prouvé entre la présence de ce variant et toute forme de complication durant la grossesse (2). Le Collège Américain de Génétique Médicale a quant à lui déclaré que la recherche du polymorphisme c.665C>T du gène *MTHFR* ne doit pas être recommandée dans le cadre du bilan médical de la thrombophilie ou du bilan de fausses-couches récurrentes (3). Enfin, l'American Heart Association ne recommande pas de rechercher le polymorphisme c.665C>T du gène *MTHFR* en tant que facteur de risque de coronaropathie ou de thrombose veineuse (4).

Sur la base de ces études et conseils récents, nous concluons que la recherche du variant c.665C>T (p.A222V) (autrefois appelé C677T) du gène *MTHFR* n'a aucune utilité clinique dans le cadre d'un bilan de fausses-couches récurrentes, de maladie cardiovasculaire et de cancer. Nous recommandons donc de ne plus prescrire ce test pour ces indications.

Néanmoins, l'analyse génétique du gène *MTHFR* est toujours recommandée en cas de formes rares d'homocystinurie de transmission autosomique récessive, causées par des mutations bi-alléliques du gène *MTHFR*.

Références:

1. Levin BL and Varga E. MTHFR: addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *Journal of Genetic Counseling* 2016; 25(5): 901-911
2. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (2013). *Inherited thrombophilias in pregnancy*. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists.
3. Hickey SE et al. American College of Medical Genetics Practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genetics in Medicine* 2013; 15(2): 153-156
4. Greenland et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(25): 50-103

Validé par le Collège de Génétique et des Maladies Rares le 11 janvier 2019.