



Accueil (/index.php/) / Node (/index.php/node) / Mutations MTHFR et infertilité masculine

Mutations MTHFR et infertilité masculine

Février 2026



Edouard AMAR



Patrice CLÉMENT

Introduction

Eh préambule il est absolument nécessaire de resituer le processus de méthylation dans la spermatogénèse. Deux aspects majeurs peuvent lui être attribués :

1*la stabilité de l'ADN ce qui est crucial pour la formation des gamètes

2*l'acquisition puis la transmission de l'épigénèse et de l'empreinte génomique par la méthylation de l'ADN et des histones associées. Le mécanisme de méthylation se réalisera dans la lignée germinale lors de tous les phénomènes de division cellulaire. Elle permettra une modulation de l'expression des gènes au cours du développement embryonnaire. Elle permettra également une régulation des gènes soumis à empreinte génomique (empreinte parentale) qui doit être maintenue dès lors à chaque division de la spermatogénèse.

Or le processus de méthylation dépend d'un donneur cellulaire universel de groupement méthyl ; la S-Adénosyl Méthionine (SAM). Le mécanisme biochimique de libération du groupement méthyl entraine la formation de la S-Adénosyl-Homocystéine (SAH) et de

l'Homocystéine. L'homocystéine qui est toxique pour la cellule, doit être recyclée en méthionine via la conjonction de deux cycles métaboliques : le cycle des folates et le cycle de la méthionine aussi appelé On Carbon Cycle (cf schéma ci-dessous).

Le cycle des folates est régulé par différentes enzymes qui présentent différentes isoformes (mutation sur une base, provoquant un échange d'acide aminé sur la protéine formée) pouvant avoir un impact très négatif sur son activité. C'est le cas de la Méthylène-Tetra-Hydrofolate-Réductase (MTHFR) qui transforme le 5-10 Méthylène-Tétra-Hydrofolate en 5 méthyl-Tétra- Hydrofolate qui est la forme active de l'acide folique dans la cellule. Deux isoformes de la MTHFR ; C>6777T (677TT) et A>1298C (1298CC), sont très présentes dans la population générale (Clément 2023b). Lorsque ces deux isoformes sont sous formes homozygotes ou hétérozygotes composites, l'activité enzymatique peut être diminuée jusqu'à 75%. Il en résulte une augmentation de l'homocystéine et un déficit de méthylation (deux phénomènes toxiques pour la cellule et le développement embryonnaire précoce).

Il faut insister sur le fait que l'acide folique (FA) qui est donné comme complément vitaminique n'est pas la forme active mais une forme synthétique. Pour entrer dans le cycle des folates, il doit subir 2 réactions enzymatiques de réduction par une enzyme : la DiHydroFolate Réductase (DHFR) qui a une activité très médiocre (Bayley & Ayling 2009) ce qui peut provoquer une accumulation d'acide folique non métabolisé (UMFA) source de problèmes majeurs pour la cellule (Ménézo et al. 2022,2025) car il bloque l'entrée de l'acide folique naturel, le 5-Méthyl-THF (présent dans l'alimentation). Ainsi l'acide folique (FA) parfois proposé pour améliorer la qualité de la méthylation peut être contreproductif aggravant la qualité du méthylome spermatique et diminuant la formation de glutathione (anti-oxydant puissant de la cellule).

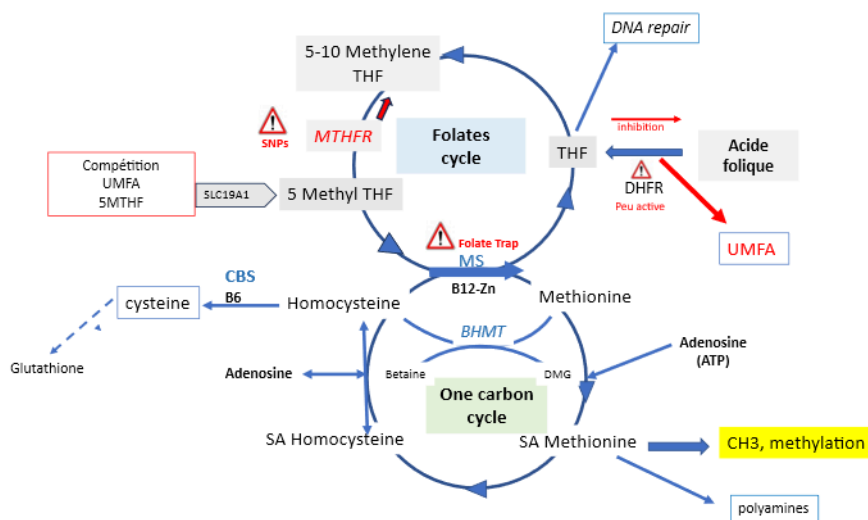


Figure 1 : interconnexion entre le cycle des folates et le cycle de la méthionine

La MTHFR, ses mutations (SNPs), MTHFR SNPs et leur prévalences et impact sur l'homocystéinémie

Le gène *MTHFR* humain a été localisé à la position 1p36.3. La mutation la plus impactante est la 677C>T (Ala222Val), suivie de près par la mutation 1298A>C (glutamine429Alanine). Toutes affectent l'activité MTHFR qui permet la formation du 5-Méthyl-THF, cofacteur indispensable à la dernière étape de reformation de méthionine à partir de l'homocystéine, par la méthionine synthase en présence de Zinc et de vitamine B12, MethylCobalamine. Les deux mutations peuvent être présentes, soit à l'état homozygote, soit chez le même individu à l'état

hétérozygote (hétérozygotie composite). Il peut aussi co-exister de façon marginale, une triple mutation (0.4% des 4566 patients). Les quadruples mutations ne sont pas viables (en tout cas nous n'avons jamais détecté ce type de figure dans notre série).

Dans notre population consultant pour hypofertilité, la prévalence de ces mutations, (single nucléotide polymorphisme (SNP), est loin d'être anecdotique (Clément et al.2023b) : seulement 13% est Wild Type (WT = pas de mutation). Plus de 20% de notre population porte les deux mutations à l'état hétérozygote (composite) chez le même individu et 13% portent la mutation homozygote 677TT. Les deux mutations qui sont en grande partie responsable de l'élévation des homocystéinémies sont la forme hétérozygote composite A1298C/C677T et surtout la forme homozygote 677TT provoquant des élévations très significatives (voir tableau ci dessous). Il est donc important que ces **DEUX** isoformes soient évaluées simultanément ; faute de quoi l'information est tronquée et non significative. Il faut aussi noter que le syndrome de la malabsorption de la vitamine B12 (Folate Trap) peut aussi faire monter l'homocystéine.

Prévalence des isoformes MTHFR 677CT et 1298 dans notre population (2127 patients), impact sur l'homocystéinémie

Mutation	Prévalence (%) (2127patients)	% des patients avec Hcy>15µM
Nil (Wild Type)	13	8.6
677CT (heterozygote)	23.6	11.6
1298AC (heterozygote)	20	9
677TT (homozygote)	13	58.7
1298CC (homozygote)	8.7	11.8
1298AC/677CT (composite)	21.3	18.8

Impact sur la fertilité masculine. La littérature scientifique indique une baisse de fertilité dans les couples ; mais le « rôle » de ces facteurs est rarement explicité !!

Les anomalies du cycle des folates et de la méthionine, liées aux variants MTHFR sont complexes et nombreuses, mais il faut en noter 3 principales :

*L'impact des variants MTHFR *via* le stress oxydant via l'augmentation de l'homocystéine sous sa forme très réactive homocystéine thiolactone responsable de l'homocystinilation de certaines protéines et par la diminution de la formation de glutathion (anti-oxydant puissant)

*L'impact des variants MTHFR sur les anomalies d'acquisition du marquage épigénétique et l'empreinte sur l'ADN et les histones (protéines liées à l'ADN).

*L'impact des variants MTHFR sur la stabilité de l'ADN et l'expression de certains gènes (Hyper-méthylation sur certaines zones, Hypo-méthylation sur d'autres)

**Homocystéine, stress oxydant (SO), déformation de la structure de certaines protéines*

Il est déjà bien établi que l'hyperhomocystéinémie induit bon nombre de pathologies ; cardiaques et vasculaires, rénales, oculaires, diabétiques et est également source de cancers. L'hyperhomocystéinémie augmente le stress oxydant (Hoffman 2011, Aitken et al. 2016) notamment

dans les mitochondries, régulatrices du métabolisme énergétique du spermatozoïde par sa production d'ATP, nécessaire à sa motricité.

Il a également été décrit que le stress oxydant généré par les MTHFR SNPs induit une augmentation de la fragmentation de l'ADN du sperme (Xin et al. 2023), mais aussi la décondensation de l'ADN du noyau : ce qui est logique car les histones et l'ADN quand ils sont normalement méthylés accroissent la stabilité de l'ADN. Rappelons également que les télomères (partie terminale des chromosomes), qui présentent des séquences TTAGGG sont très sensibles à l'oxydation du fait de la présence de guanine, base la plus sensible à l'oxydation.

L'association stress oxydant et anomalies de l'épigénèse spermatiques, liée à l'Age paternel peuvent être également source de problèmes psychologiques chez l'enfant à naître (Ménézo et al. 2017).

La S-Adénosine- Méthionine (SAM), générée par le cycle de la méthionine, est également une molécule précurseur des polyamines (Spermine, spermidine, putrescine) molécules alcalines assurant une stabilité supplémentaire par interactions avec les groupements phosphate de l'ADN. La SAM est donc une molécule de soutien de la spermatogénèse (Kawai et Fujimura 2024), quand les variants de MTHFR le dégrade (Xie et al. 2019, Xin et al 2023)

L'homocystinilation est surtout connue dans le diabète (notamment sur l'insuline) et la neurotoxicité. Elle peut être impliquée directement et indirectement sur la qualité du sperme Directement sur 3 paramètres de la mobilité des spermatozoïdes ; directe linéaire (VSL), vitesse, curvilinéaire (VCL), et amplitude latérale de la tête (Xin et al. 2023), et responsables d'oligo-athéno-zoospermie et indirectement car l'hyperhomocystéinémie perturbe la circulation sanguine dans le testicule.

**Homocystéine, Variants MTHFR SNPs et marquage épigénétique*

En ce qui concerne l'action sur l'ADN, la méthylation, soit au niveau des gènes soit au niveau de leurs promoteurs, sur la séquence CpG (cytosine-Phosphate-Guanine) « éteint » la transcription des gènes impliquées alors que la séquence des bases n'est pas modifiée. L'épigénèse est une forme héritable de régulation des gènes. L'empreinte génomique est plus une régulation liée au sexe. Il y a plus de 80 gènes soumis à empreinte (le système le plus connu est H19/Igf2 avec globalement une expression H19/Igf2R* chez la femme et Igf2 chez l'homme). El Aarabi et al. (2015) ont très bien démontré l'impact de la MTHFR 677CT sur l'épigénome spermatique

En ce qui concerne l'action sur les protéines, associée à la désacétylation, la méthylation des histones modifie leur structure tertiaire, leur polarité et leur capacité à interagir avec d'autres molécules (forces de van der Waals). Ces modifications ont pour but de favoriser par exemple la condensation du noyau puis sa décondensation en présence de glutathion dans l'ovocyte lors de la fécondation et des premiers stades de développement embryonnaire. Des modifications de ces phénomènes liées aux variants MTHFR entrainera des retards voir des blocages de développement embryonnaires.

**MTHFR, stabilité de l'ADN, et impact sur les grossesses, et la santé de l'enfant à naître.*

Deux excellentes publications démontrent l'impact des variants MTHFR (SNPs) sur la stabilité de l'ADN dès les stades précoces (Enciso et al. 2016 : MTHFR et anomalies chromosomiques dans le jeune embryon) provoquant par la suite des fausses couches (Tara et al. 2015 : impact des génomes paternels sur les fausses couches). La responsabilité du spermatozoïde est dans certains cas quasi caricaturale comme nous l'avons montré pour un couple en échec de dons d'ovocytes, dont le conjoint n'avait pas été testé pour les mutations MTHFR. (Viot et al. 2025, Jacquesson-Fournols et al.2019).

L'impact des variants MTHFR sur les maladies métaboliques et l'autisme ne sont pas non plus anecdotiques.

Il est donc fondamental que les deux partenaires du couple soient testés pour la recherche des variants MTHFR, les deux génomes du couple participant au génome de l'enfant.

De plus, pour l'autisme, l'âge paternel est un facteur aggravant, du fait de la co-action MTHFR et abaissement de la résistance au stress oxydant sur le sperme.

Peut-on éviter certains problèmes liés aux MTHFR SNPs

Pour éviter les deux « goulots d'étranglement » de la DHFR et les MTHFR SNPs, il n'existe qu'une seule solution ; le remplacement de l'acide folique de synthèse, qui est une mauvaise option (El Aarabi et al. 2015) par le 5-Méthyl-THF (qui est la forme active) et qui permet de s'affranchir de la présence d'un variant MTHFR (Menezo et al, 2022). Il nous semble aussi assez important de supporter la méthionine synthase par l'addition de ses cofacteurs zinc et Vitamine B12.

Dans une étude réalisée par notre équipe (Clément et al. 2023a) et réactualisée, sur plus de 130 patients, nous avons pu montrer que le 5-Méthyl-Tetra-Hydro-Folate associé à un support du cycle des folates et la Méthionine :Impryl™ (Parthenogen, CH), Tetrafofic™, (Nurilia France) fait baisser l'homocystéine chez tous les patients (voir figure $p < 10^{-10}$). Elle permet de restaurer la fertilité (Viot et al. 2025, Jacquesson Fournols et al. 2019) et d'éviter en grande partie les problèmes de comportement chez l'enfant et les maladies métaboliques associées aux MTHFR SNPs. (Yverneau et al. 2022, Clément et al. 2025)

En conclusion :

L'implication des deux isoformes MTHFR (MTHFR SNPs : A1298C et C677T) ne peut être négligée en infertilité. 80% des patients ayant une $Hcy > 15 \mu M$ portent un variant MTHFR 677T sous une forme ou une autre. Le dosage de l'homocystéine doit donc être réalisé et ceci sans tenir compte uniquement des problèmes de fertilité. L'impact de ces isoformes, sur la santé de l'enfant peut être très négativement impactantes. L'acide folique a forte dose n'est absolument pas une solution : il aggrave le métabolisme des folates et la qualité du méthylome spermatique (El Aarabi et al 2015) et pourra, comme cela est de plus en plus décrit, engendrer des pathologies sérieuses (Yverneau 2022, Ménézo et al. 2025)

Aitken RJ, Flanagan HM, Connaughton H, et al. Involvement of homocysteine, homocysteine thiolactone, and paraoxonase type 1 (PON-1) in the etiology of defective human sperm function. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825875/>) *Andrology*. 2016;4:345-60.

Bailey, S. W., & Ayling, J. E. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009; 106: 15424-15429.

Clement A, Amar E, Clement P *et al*. Hyperhomocysteinemia in hypofertile male patients can be alleviated by supplementation with 5MTHF associated with one carbon cycle support. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37705678/>) *Front Reprod Health*. 2023a; 5:1229997.

Clement A, Alvarez S, Jacquesson-Fournols L, *et al.* Women are More Protected than Men against Hhcy (Hyperhomocysteinemia) during their Reproductive Life: Gener-Related Differences in One-Carbon and Folates Cycles Metabolism. *Archives of Clinical and Biomedical Research*. 2023b ; 7 : 345-352.

Clement A, Viot G, Elder K *et al.* Can some metabolic one-carbon cycle linked diseases be prevented? The impact of treating hypo-fertile couples carrying MTHFR SNPs with folic acid and 5-MTHF on outcomes in the offspring: a case retrospective series. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39658735/>) *J Assist Reprod Genet*. 2025; 42:533-539.

El Aarabi, M., San Gabriel, M. C., Chan, D *et al.* High dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Human Molecular Genetics*, 2015; 24: 6301-6313.

Enciso M, Sarasa J, Xanthopoulou L *et al.* Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068821/>) *Hum Genet*. 2016 ;135:555-568.

Hoffman M..Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963358/>) *Med Hypotheses*. 2011; 7:1088-93

Jacquesson-Fournols L, Alvarez S, Cohen M *et al.* A paternal effect of MTHFR SNPs on gametes and embryos should not be overlooked: case reports. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119439/>) *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36:1351-1353

Kawai T, Fujimura A.S-adenosylmethionine and S-adenosyl-L-homocysteine metabolism is involved in the sperm motility and in vitro fertility rate in mouse. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39580959/>)

Biochem Biophys Res Commun. 2024; 741:151006.

Menezo Y, Servy E, Cohen M Clement P Advanced **Paternal Age and Endocrine Disruptors: Two Causes of Psychiatric Disorders in Children, with DNA Methylation Dys-Regulation as a Common Biochemical Mechanism;** *in Psychiatric Disorders 2017, SMG ebooks*, 1-12

Menezo Y, Elder K, Clement A, Clement P Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204698/>) *Biomolecules*. 2022; 12:197.

Ménézo Y, Elder K, Clement P *et al.* Fortification with folic acid and early human embryo development: lessons from assisted reproduction. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40817967/>). *J Assist Reprod Genet*. 2025 Online ahead of print.

Tara SS, Ghaemimanesh F, Zarei S et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms in Male Partners of Recurrent Miscarriage Couples. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110516/>). *J Reprod Infertil*. 2015 ;16(4):193-8

Viot G, Clement A, Clement P *et al*. Treatment with 5-MTHF to support the one-carbon cycle can overcome the deleterious impact of a triple SNP mutation in the male partner's MTHFR gene for a couple with a history of repeated miscarriage. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39747776/>) *J Assist Reprod Genet*. 2025; 42:541-544.

Xie C, Ping P, Ma Y, Wu Z, Chen X. Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and oligoasthenospermia and the effects of folic acid supplementation on semen quality. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038964/>) *Transl Androl Urol*. 2019 ;8:678-685

Xin Z, Han N, Jin H Correlation analysis of age and MTHFR C677T polymorphism with sperm motility and sperm DNA integrity. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37605581/>) *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023 ;69 :110-115.

Yverneau M, Leroux S, Imbard A, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45: 848-861.

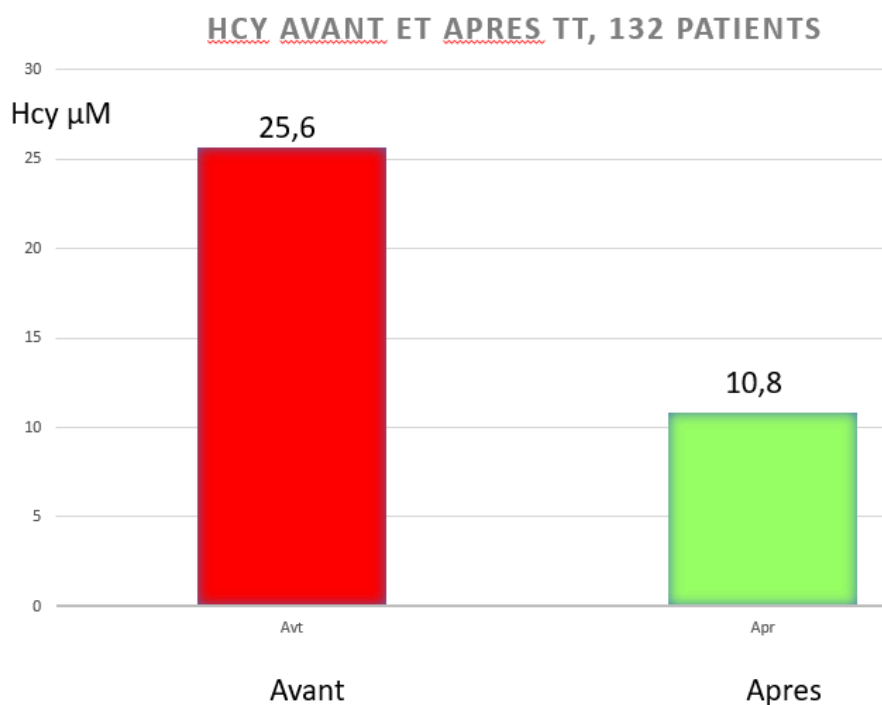


Figure 2 : Impact du traitement par Impryl™ ou Tetrafolac™ sur l'homocystéinémie .

Figure 3 : Distribution des MTHFR SNPs chez les patients traités pour Homocystéinémie élevée (>15 μ M)

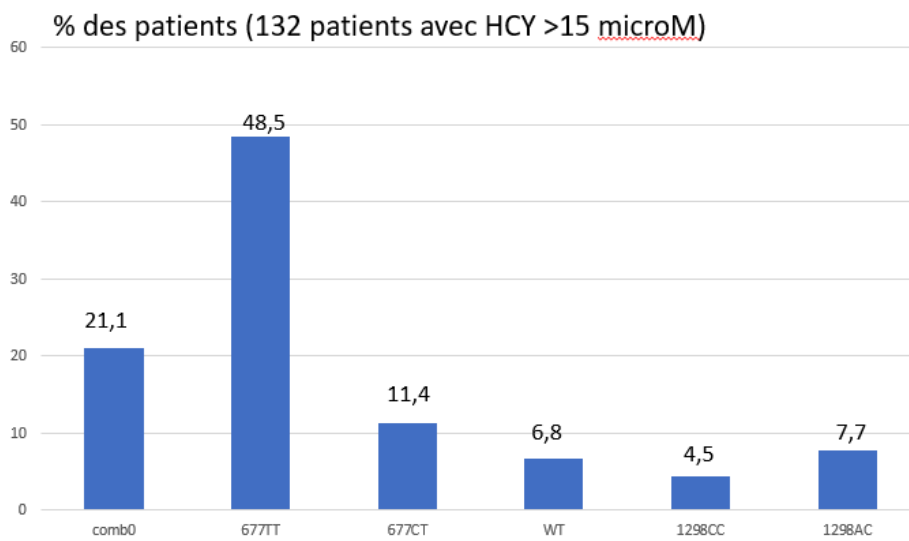


Figure 3 : Distribution des MTHFR SNPs chez les patients traités pour Homocystéinémie élevée (>15 μ M)

THÈMES

- Bioéthique (/rubrique/Bioethique)
- Cancérologie (/rubrique/cancerologie)
- COVID-19 (/rubrique/covid)
- Échographie foetale (/rubrique/échographie-foetale)
- Endocrinologie (/rubrique/endocrinologie)
- Fertilité (/rubrique/fertilite)
- Gynécologie (/rubrique/gynecologie)
- Imagerie (/rubrique/imagerie)
- Juridique (/rubrique/juridique)
- Ménopause (/rubrique/menopause)
- Pédiatrie (/rubrique/pediatrie)
- Obstétrique (/rubrique/obstetrique)
- PSY (/rubrique/psy)
- Sage-femme (/rubrique/sage-femme)
- Sénologie (/rubrique/senologie)

- Sexologie (/rubrique/sexologie)

🔍 Droit et santé

- Responsabilité sage-femme (non) (/node/3340)
- Informer les patient(e)s, encadrement juridique (/node/3310)
- Les « témoignages anonymisés » autorisés comme moyens de preuve - (arrêt Cour de cassation, soc. 19 mars 2025, n° 23-19.154) (/node/3289)

Tous les articles juridiques → (/rubrique/juridique)

☰ Mise au point

- La mammographie, un allié inattendu dans la prévention cardiovasculaire féminine (/node/3328)
- Cancer du sein après une irradiation pour une maladie de Hodgkin : quelle surveillance ? (/node/3288)
- Addition d'acide folique non contrôlée dans les aliments et en compléments alimentaires, les effets secondaires : pas vraiment rassurant, Un changement de stratégie est nécessaire !! (/node/3266)

Toutes les mises au point → (/rubrique/mise-au-point)

📺 Cas cliniques

- Le parcours de soin échographique : du dépistage à l'échographie de référence (/index.php/node/3246)
- Cas n° 88 - Gynécologie - Ovaires : quel O-RADS pour cette tumeur ? (/index.php/node/3176)
- Lésion glandulaire perfide (/index.php/node/3074)

Tous les cas cliniques → (/rubrique/cas)

📺 Vidéos

- Vaporisation laser CIN1 (/index.php/node/2853)
- Conisation sous anesthésie générale (/index.php/node/2855)
- Conisation sous anesthésie locale (dans les culs-de-sac vaginaux) (/index.php/node/2852)

Toutes les vidéos → (/tv)

Mentions légales (/mentions-legales)

Déclarations conflit d'intérêt (/declarations-de-conflit-d-interet)