

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : **ANPGM_00X**
Page 1/14

Numéro de version : **2**

Date de Création : **mars 2011**

Date de validation en assemblée plénière: **XX/XX/XXXX**

Date de la remise à jour : Juin 2016

Motif :

-évolution en fonction du NGS

- intégration dans la filière santé maladies rares OSCAR, maladies rares de l'os, du calcium, et du cartilage

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Dr MF ODOU Pr N PORCHET	CHRU Lille	Juin 2016
	Dr C SILVE	Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris	
	Dr A LINGLART	Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre	
Vérificateur(s)	Conseil Scientifique du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) Réseau des laboratoires d'oncogénétique Tumeurs endocrines Rares TENGEN Réseau OSCAR (GT2)		Septembre 2016
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 2/14

Numéro de version : 2

*SOMMAIRE**1. Rappels sur la pathologie**2. Quelques points clés*

- A. Mode de transmission
- B. Codes OMIM des pathologies
- C. Noms et références des gènes

3. Pathologie moléculaire

- A. Les Néoplasies Endocriniennes Multiples
- B. Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jaw tumor
- C. Les syndromes hypercalcémiques familiaux
- D. Autres causes d'hyperparathyroïdie primaire isolée

*4. Méthodes de diagnostic moléculaire**5. Arbre décisionnel*

- A. Cas index
- B. Apparenté
- C. Enquête familiale
- D. Diagnostic prénatal (DPN)

6. Recommandations pour l'analyse moléculaire et le rendu des résultats

- A. Cas index
- B. Apparenté

*7. cotation des analyses selon le RIHN**8. Références bibliographiques**Annexes*

Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques (GTE-TENGEN)

Annexe 2 : Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 3/14

Numéro de version : 2

1.. Rappels sur la pathologie

L'**hyperparathyroïdie (HPT)**, caractérisée par une **hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH)** peut être primaire (autonome, par exemple tumeur parathyroïdienne), secondaire (à un stimulus chronique stimulant la sécrétion de PTH, par exemple insuffisance rénale chronique) ou tertiaire (HPT secondaire et réfractaire, devenue autonome, par exemple insuffisance rénale chronique au long cours).

L'hyperparathyroïdie primaire représente la cause la plus fréquente d'hypercalcémie dans la population générale (incidence annuelle estimée : 34-120 pour 100 000 individus). Ces hypersécrétions de PTH résultent, pour 85% des cas d'adénomes, pour 10 à 15% d'hyperplasies, et pour 1 à 5% de carcinomes des glandes parathyroïdiennes (1).

La majorité de ces lésions parathyroïdiennes survient dans un contexte sporadique (en particulier chez la femme ménopausée), mais environ **5% s'inscrivent dans un contexte familial**, avec plusieurs situations cliniques, histopathologiques et génétiques possibles (2):

1/ Il peut s'agir d'une tumeur parathyroïdienne intégrée à un tableau syndromique complexe incluant des polyendocrinopathies tumorales, et rattachable à une NEM1 (gène *MEN1*), à une NEM2A (gène *RET*), à une NEM4 (gène *CDKN1B*) ou encore à un syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-jaw tumor syndrome (HPT-JT) (gène *CDC73/HRPT2*). Il peut s'agir encore d'une tumeur parathyroïdienne isolée, pouvant correspondre à une forme incomplète (évolution lente ou incomplète) de NEM ou de HPT-JT.

2/ A côté de ces **syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers**, il existe un autre groupe de maladies génétiques, les **hypercalcémies familiales**, qui résultent d'une inactivation de la voie de signalisation du récepteur sensible au calcium et qui peuvent être responsables d'hyperparathyroïdies secondaires : hypercalcémies hypocalciuries familiales de type 1, 2, ou 3 (FHH-1, FHH2, FHH3), hypercalcémies sévères néonatales, ou hypercalcémies hypercalciuries familiales. Les gènes concernés par ces mutations germinales inactivatrices sont *CASR*, *GNA11* et *AP2S1*.

3/ Enfin, récemment, des mutations des gènes codant des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes (*CDKN1A*, *CDKN2B*, et *CDKN2C*), codant respectivement les protéines p21, p15 et p18 ont été considérées comme responsables d'hyperparathyroïdies primaires familiales (3).

Pour aider à une **prise en charge optimale des patients atteints d'hyperparathyroïdies** (décision de recours à la parathyroïdectomie, suivi biologique de l'acte chirurgical, risque de récurrence), il est important de distinguer les différentes causes génétiques d'hyperparathyroïdies et également de considérer les caractéristiques histopathologiques des lésions parathyroïdiennes (1) :

1/ Les **adénomes uniques** (touchant une seule glande) sont rarement associés à des formes familiales.

2/ Les **adénomes multiples** (touchant plusieurs glandes) sont souvent associés à des mutations de *MEN1* et *CDKN1B* et plus rarement *CDC73/HRPT2*.

3/ Les **lésions hyperplasiques multiglandulaires** sont associées à une cause génétique dans plus de **25% des cas**, la distinction entre hyperplasie nodulaire (HPT primaire associée au processus de néoplasie endocrinienne) et hyperplasie polyclonale diffuse (HPT secondaire à une hypercalcémie familiale) est très délicate. Les gènes concernés sont *MEN1*, *RET*, *CDKN1B*, *CDC73/HRPT2* d'une part, et *CaSR*, *GNA11*, *AP2S1* d'autre part.

4/ Les **carcinomes** sont d'origine génétique dans **10 à 20% des cas** et concernent le gène *CDC73/HRPT2*. Ils se forment par évolution d'adénomes multiples. Dans 10 à 20% des cas, ils sont rencontrés dans un contexte de syndrome HPT-JT (Jaw Tumor syndrome).

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 4/14

Numéro de version : 2

2. Quelques points clés**A. Mode de transmission**

Les hyperparathyroïdies primaires et hypercalcémies d'origine génétique sont à transmission autosomique dominante. Des mutations inactivatrices du gène *CASR* sous forme homozygote sont responsables d'hyperparathyroïdie sévère néonatale (NSHPT).

B. Codes OMIM des pathologies

Hyperparathyroïdie primaire familiale : #145000 ; #145001 ; %610071

Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 : #131100

Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A : #171400

Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 : #610755

Hypercalcémie hypocalciurie familiale de type 1 : #145980

Hypercalcémie hypocalciurie familiale de type 2 : #145981

Hypercalcémie hypocalciurie familiale de type 3 : #600740

Hyperparathyroïdie sévère néonatale : #239200

C. Noms et références des gènes

<i>Gène</i>	Nom	NM	OMIM	HGNC
<i>MEN1</i>	Menin 1	130799	613733	7010
<i>RET</i>	Receptor Tyrosine Kinase	020975	164761	9967
<i>CDKN1B</i>	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B	004064	600778	1785
<i>HRPT2</i>		024529	607393	16783
<i>=CDC73</i>	Cell Division Cycle protein 73			
<i>CASR</i>	Calcium Sensing Receptor	000388	601199	1514
<i>GNAI1</i>	G Protein Subunit Alpha 11	002067	139313	4379
<i>AP2S1</i>	Adaptator-Related Protein Complex 2 Sigma 1 subunit	004069	602242	565
<i>CDKN1A</i>	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A	0012207	116899	1784
<i>CDKN2B</i>	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B	004936	600431	1788
<i>CDKN2C</i>	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2C	001262	603369	1789

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 5/14

Numéro de version : 2

3. Pathologie moléculaire

A. Les Néoplasies Endocriniennes Multiples

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer dont la présentation clinique objective principalement des lésions tumorales de 3 glandes endocrines: parathyroïdes (90 à 100% des cas), pancréas (50-70% des cas) et hypophyse antérieure (20-40% des cas) (4).

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui touche environ un individu sur 30 000, et est transmise sur le mode autosomique dominant, à pénétrance quasi complète. Le gène responsable de ce syndrome est le gène *MEN1*.

La présentation clinique revêt deux formes : une forme familiale et une forme sporadique. La forme familiale typique montre chez au moins deux sujets apparentés au premier degré l'existence d'au moins une des lésions cardinales de la NEM 1. La forme sporadique est caractérisée par l'existence chez un sujet d'au moins deux des lésions cardinales de la NEM 1.

En dehors des 3 atteintes cardinales citées précédemment, il existe d'autres lésions moins fréquentes, endocrines ou non endocrines, pouvant compléter le tableau clinique : il s'agit de tumeurs cortico-surréaliennes, tumeurs carcinoïdes des bronches, du tube digestif, du thymus, tumeurs cutanées (lipomes, angiofibromes, collagénomes), et de méningiomes. Une vingtaine d'associations lésionnelles différentes ont pu être décrites, mais la lésion la plus fréquente et la plus constante est celle des parathyroïdes (plus de 95% des sujets sont atteints dans la quatrième ou cinquième décennie), classiquement de type hyperplasie multiglandulaire.

Le gène *MEN1* est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène oncosuppresseur, qui code une protéine de 610 acides aminés, principalement nucléaire, la ménine. Les fonctions de cette protéine sont encore mal connues, mais elles concernent la régulation transcriptionnelle (différenciation, prolifération, cycle cellulaire, apoptose), la stabilité du génome (réplication, réparation), et s'exercent dans de très nombreux types cellulaires (expression ubiquitaire). Cette protéine exerce ses fonctions anti-oncogéniques notamment en empêchant la translocation nucléaire de la β -caténine, bloquant la voie de signalisation Wnt/ β -caténine (5).

Le gène *MEN1* a une taille de 10kb et comporte 10 exons, dont 9 codants.

A ce jour plus de 1300 mutations différentes ont été décrites, et sont réparties dans toute la partie codante, sans véritable hot spot.

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dont les atteintes typiques sont le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), le phéochromocytome et l'hyperparathyroïdie. Trois entités sont distinguées selon le phénotype clinique : la NEM2A qui correspond à la forme complète, la NEM2B où le CMT est très agressif et de survenue précoce et s'associe à des dysmorphies, et le CMT isolé familial ou FMTC.

Le protooncogène *RET* responsable de la NEM2 est localisé en 10q11 et code un récepteur tyrosine kinase impliqué dans le développement et la survie des cellules dérivées de la crête neurale. Les NEM de type 2 résultent de mutations activatrices de *RET*, essentiellement ponctuelles, affectant 8 des 21 exons du gène et conduisant à des changements d'acides aminés soit dans le domaine riche en cystéine extracellulaire (exons 5, 8, 10 et 11) ou dans le domaine tyrosine kinase intracytoplasmique (exons 13 à 16). Des corrélations génotype-phénotype ont été décrites dans la littérature montrant que dans les NEM 2A, les exons 11 puis 10 sont le plus souvent mutés, dans les NEM2B les exons 16 puis 15, tandis que dans les FMTC les mutations concernent par ordre de fréquence les exons 10, 11, 13, 14, 15 et 8 (6).

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dont le phénotype est identique à la NEM1. Le gène *CDKN1B* a été

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 6/14

Numéro de version : 2

identifié comme responsable de la pathologie chez des patients présentant un phénotype de NEM1, non mutés sur le gène *MEN1* (environ 3% des cas) (7-8).

Le gène *CDKN1B* est localisé en 12p13. Il comporte 3 exons dont 2 codants et code la protéine p27^{kip1}, inhibiteur de kinase cycline- dépendant, dont le promoteur est normalement activé par *MEN1* dans les tissus endocrines pour exercer son rôle suppresseur de tumeur. A ce jour 23 mutations de *CDKN1B* ont été identifiées comme responsables de NEM4.

B. Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jaw tumor est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs, transmis sur le mode autosomique dominant, avec une forte pénétrance. Les manifestations cliniques sont : des tumeurs parathyroïdiennes, adénomes ou carcinomes (95% des cas), des tumeurs osseuses des maxillaires et mandibules (25-50% des cas), des tumeurs rénales bénignes ou malignes (15% des cas), des tumeurs utérines bénignes ou malignes (jusqu'à 75% des femmes atteintes de HPT-JT).

Le gène responsable de ce syndrome est *HRPT2* = *CDC73* (homologue de Cdc73 de levure). Il a été localisé en 2002 en 1q25-q31, cette région étant fréquemment délétée dans les tumeurs des patients atteints de HPT-JT syndrome et dans la majorité des carcinomes parathyroïdiens. Il s'agit d'un gène oncosuppresseur, selon le modèle de Knudson. Ce gène comporte 17 exons, la région codante s'étendant sur 1593 pb. Il code une protéine de 531 acides aminés, la parafibromine. La parafibromine est une protéine de localisation essentiellement nucléaire (un domaine NLS en région N-terminale), d'expression ubiquitaire. Elle agit, comme modulateur transcriptionnel, au niveau des modifications des histones, du remodelage chromatinien, des phases d'initiation et d'élongation. Elle fait partie d'un complexe protéique (PAF1) se liant à l'ARN polymérase. Son rôle s'inscrit dans la modulation des voies de signalisation intracellulaire Wnt et Notch, avec pour effet de contribuer à la régulation de grandes fonctions cellulaires comme la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la survie. Le KO conventionnel du gène *Hrpt2* (souris *hrpt2* ^{-/-}) est incompatible avec le développement embryonnaire, alors que les souris hétérozygotes *Hrpt2*^{+/-} sont viables et fertiles. Les mutations du gène *HRPT2* dans le syndrome HPT-JT (84 actuellement répertoriées) sont des mutations inactivatrices de type : petites délétions (de quelques nucléotides), mutations non sens ou faux sens, mutations de sites d'épissage, petites insertions. Des délétions complètes du gène, ou de quelques exons, ont également été décrites. Selon la littérature, 80% des mutations siègent dans les exons 1, 2, 7.

C. Syndromes hypercalcémiques familiaux

Les hypercalcémies hypocalciuriques familiales (FHH) de type 1, 2 ou 3 sont dues à une inactivation anormale de la voie de signalisation du récepteur sensible au calcium (CaSR) en particulier dans les glandes parathyroïdiennes, les reins et les os. Les patients, le plus souvent asymptomatiques, présentent classiquement une hypercalcémie, une PTH normale ou légèrement élevée et une calciurie inadaptée plutôt basse ; le rapport des clairances du calcium / créatinine est bas (<0,01).

Cependant le diagnostic différentiel avec une hyperparathyroïdie primaire est parfois délicat, tant au point de vue biologique qu'à l'imagerie. Il s'agit le plus souvent d'hyperplasie parathyroïdienne, mais certaines mutations des gènes responsables de FHH pourraient prédisposer à un second événement génétique de type perte d'allèle conduisant à l'hyperparathyroïdie primaire (9).

La FHH de type 1, forme la plus fréquente, est caractérisée par des mutations inactivatrices du gène *CASR*. Dans 15 à 20% des cas de mutation du *CaSR*, une hyperplasie parathyroïdienne a été observée. Enfin, certaines hypercalcémies hypercalciuriques familiales modérées, dues à des mutations inactivatrices dans le domaine intracellulaire du CaSR, ont été rapportées.

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRESRéférence : **ANPGM_00X**
Page 7/14Numéro de version : **2**

Le gène *CASR* est localisé en 3q21.1 et code pour le récepteur sensible au calcium, récepteur transmembranaire couplé aux protéines G comportant 1078 acides aminés. Il existe un transcrit alternatif fonctionnel en faible abondance de 1088 acides aminés. Le gène comporte 7 exons, la région codante s'étendant sur 3234 bp. A ce jour, environ 170 mutations inactivatrices du gène ont été caractérisées.

La **FHH de type 2**, cliniquement identique au type 1 mais beaucoup plus rare, est associée à des mutations inactivatrices du gène *GNA11*. (Nesbit et al. NEJM, 2013, 368 :2476)

Le gène *GNA11* est localisé en 19p13.3. et code la sous-unité α de G_{11} , l'une des principales protéines G activée par la voie *CASR*. A ce jour, deux mutations inactivatrices ont été décrites.

La **FHH de type 3** est associée à des mutations du gène *AP2S1* localisé en 19q13.2. Cliniquement, il semblerait que la FHH de type 3 se caractérise par une ostéomalacie, des niveaux de calcémie et parfois de PTH plus élevés et une hyperplasie parathyroïdienne plus fréquente.

Le gène *AP2S1* code la protéine adaptatrice AP2 sous-unité σ et impliquée dans l'endocytose du *CaSR*. Trois mutations, localisées sur le codon 15, ont été impliquées dans les FHH de type 3.

D. Autres causes d'hyperparathyroïdie primaire isolée

L'activation de la cycline D1 a été observée dans 20 à 40% des adénomes parathyroïdiens. Les kinases cycline-dépendentes (CDK) régulent le cycle cellulaire. L'hypothèse selon laquelle les six gènes codant les CDKI (cyclin-dependent kinase inhibitors) pourraient être impliqués dans les tumeurs parathyroïdiennes a donc été émise. Costa-Gouda et coll. (3) ont mis en évidence des mutations des gènes *CDKN1A*, *CDKN2B* et *CDKN2C* codant respectivement les protéines p21, p15 et p18 dans des hyperparathyroïdies primaires familiales. Ils sont localisés respectivement en 6p21.2 (10821 bp), 9p21.3 (6461 bp), 1p32.3 (13893 bp), comportent respectivement 3, 2 et 3 exons dont 2 codants et codent pour des protéines de 164, 138, et 168 acides aminés.

Des évaluations sont en cours pour décider ou non de les intégrer dans les panels diagnostiques.

4. Méthodes de diagnostic moléculaire

La stratégie diagnostique pré-NGS repose sur la recherche de mutation ponctuelle par séquençage Sanger de l'ensemble des exons codants et jonctions introniques flanquantes des gènes d'intérêt et en seconde intention de la recherche de réarrangement de grande taille par technique MLPA pour les gènes accessibles par cette technique (*MEN1*, *CDKN1B*, *HRPT2*, *CASR*). Un arbre décisionnel pour l'analyse ciblée gène par gène est présenté à la section suivante.

La stratégie actuelle repose sur le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) à l'aide de panels ciblés, associé à la MLPA. Selon les laboratoires, les panels peuvent couvrir une partie seulement de ces gènes en première intention (ex : *MEN1*, *HRPT2*, *CASR*) puis l'analyse du panel complet en seconde intention peut être proposée.

5. Arbre décisionnel**A. Cas index**

Le patient peut-être le propositus d'une famille bien explorée aux plans clinique, biologique et génétique et pour lequel le diagnostic de NEM1, de NEM2A ou d'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHPT) ou de jaw tumor syndrome (HPT-JT) a été établi ou simplement évoqué en fonction du spectre des atteintes. Il peut s'agir encore d'un patient présentant, hors contexte familial, plusieurs lésions du spectre des

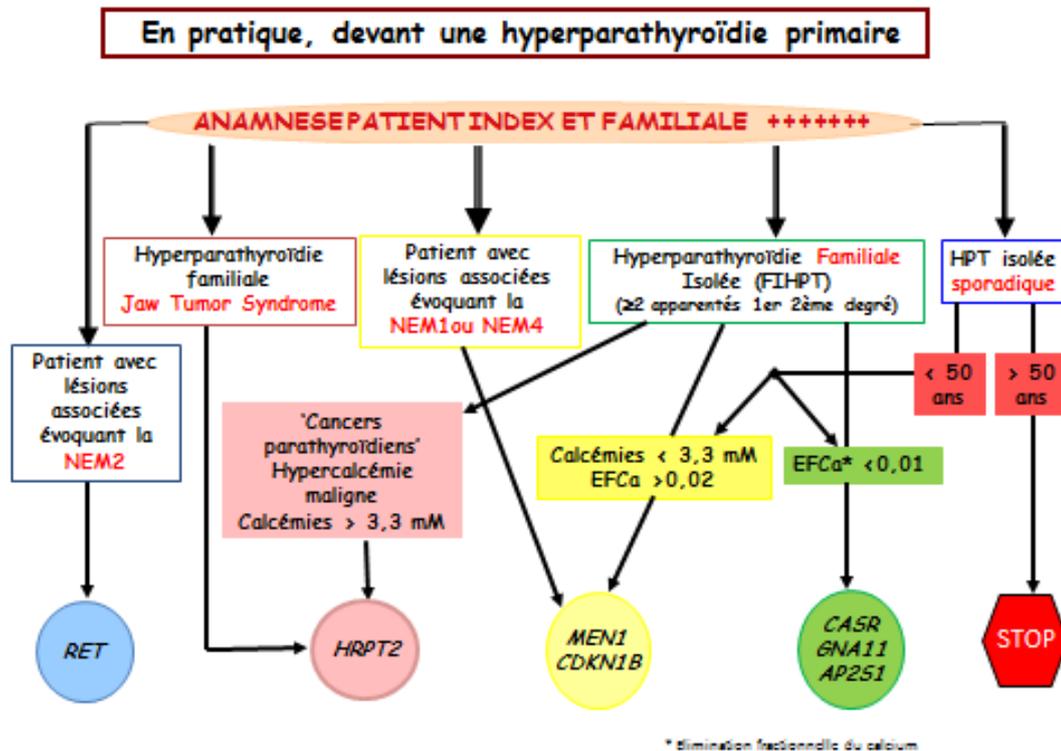
HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 8/14

Numéro de version : 2

syndromes NEM1, NEM2 ou HPT-JT. Il peut s'agir encore d'un sujet adolescent ou adulte de moins de 50 ans présentant une hyperparathyroïdie primaire isolée, voire de plus de 50 ans si l'hyperparathyroïdie primaire est récidivante.

En fonction de l'anamnèse du patient et de sa famille, seront explorés les gènes *MEN1*, *CDKN1B*, *RET*, *HRPT2*, *CASR*, *GNA11* et *AP2S1*.



B. Apparenté

La recherche directe de mutations du gène en cause chez les apparentés du proposant dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée est réalisée par PCR-séquence ou technique de recherche de réarrangements intragéniques de la région porteuse de la mutation familiale en vue d'un diagnostic génotypique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

Le diagnostic génotypique prédictif est conseillé à partir de 5 ans pour *MEN1*, de 1 à 5 ans pour *RET*, voire avant 1 an en cas de NEM2B, et, en fonction des connaissances actuelles sur la FIHPT et HPT-JT, à partir de 12 ans pour *HRPT2*, en cas de suspicion de NSHPT, dès la naissance pour *CASR*.

C. Enquête familiale

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate (variation faux-sens, variation intronique). Dans ce contexte, des

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRESRéférence : **ANPGM_00X**
Page 9/14Numéro de version : **2**

prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale.

Ces mutations font également l'objet d'études de validation au sein du réseau des laboratoires d'oncogénétique des tumeurs endocrines TENGEN.

Dans le cas particulier de la FHH, une analyse du gène *CASR* peut être proposée au conjoint d'une patiente enceinte ou ayant un désir de grossesse qui serait porteuse d'une mutation inactivatrice du gène *CASR*, après bilan phosphocalcique évocateur de FHH, en raison du risque d'hyperparathyroïdie néonatale sévère.

D. Diagnostic prénatal (DPN)

Compte tenu du caractère dominant de ces maladies et de leur caractère curable (plus discutable pour la NEM1 en raison de la mortalité par tumeur neuroendocrine digestive ou du carcinome parathyroïdien avec le risque de métastases), si l'information sur le DPN et le diagnostic préimplantatoire (DPI) doit être donnée de manière systématique au moment de l'enquête familiale, il n'apparaît pas légitime de proposer systématiquement l'accès à ces techniques mais plutôt de répondre à la demande et à la sollicitation du couple en lui donnant une information complète sur la maladie et les techniques par l'accès au parcours de soin.

Sur la demande d'un couple, une demande de DPN peut être déposée auprès du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Afin de guider les CPDPN dans leurs décisions, l'Agence de la Biomédecine et L'INCa ont rédigé un rapport « DPN, IMG, DPI et formes héréditaires de cancers » en 2008. Ce rapport propose un classement en 3 groupes des formes héréditaires de Cancer en prenant compte les paramètres de gravité et d'incurabilité, qu'il faut pondérer avec la gravité de chaque situation familiale, en garantissant que les décisions resteront individuelles au sein du CPDPN. La NEM1 est ainsi proposé en groupe 2, pour lequel une demande d'attestation de gravité peut être jugée recevable. Le groupe 3 correspond à des formes héréditaires de cancers à révélation plus tardives, et/ou à des risques plus faibles, pour lesquels une prise en charge préventive ou thérapeutique et possible, et dans lesquels s'intègrent la plupart des situations d'hyperparathyroïdies primaires.

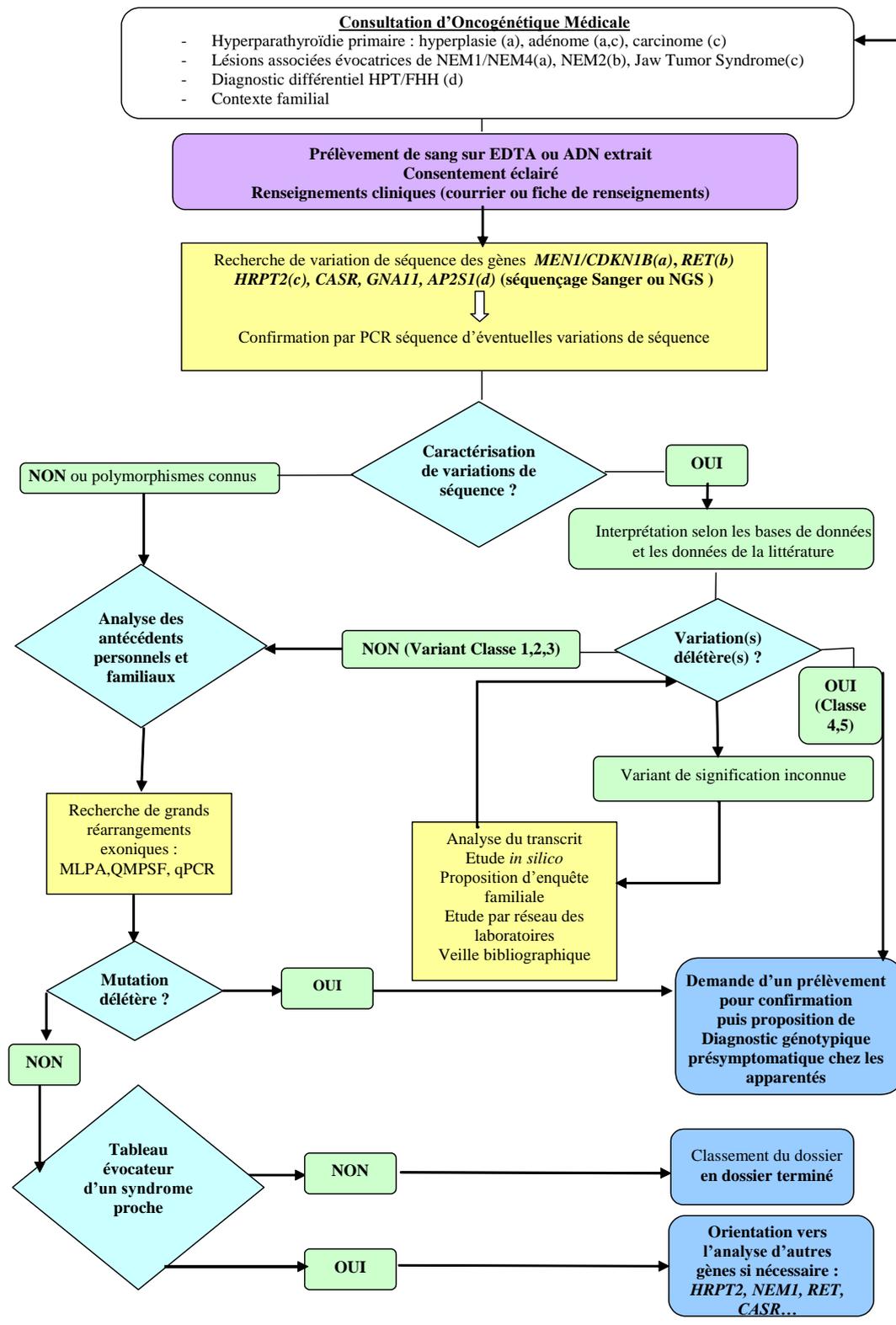
HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 10/14

Numéro de version : 2

6. Recommandations pour l'analyse moléculaire et le rendu des résultats

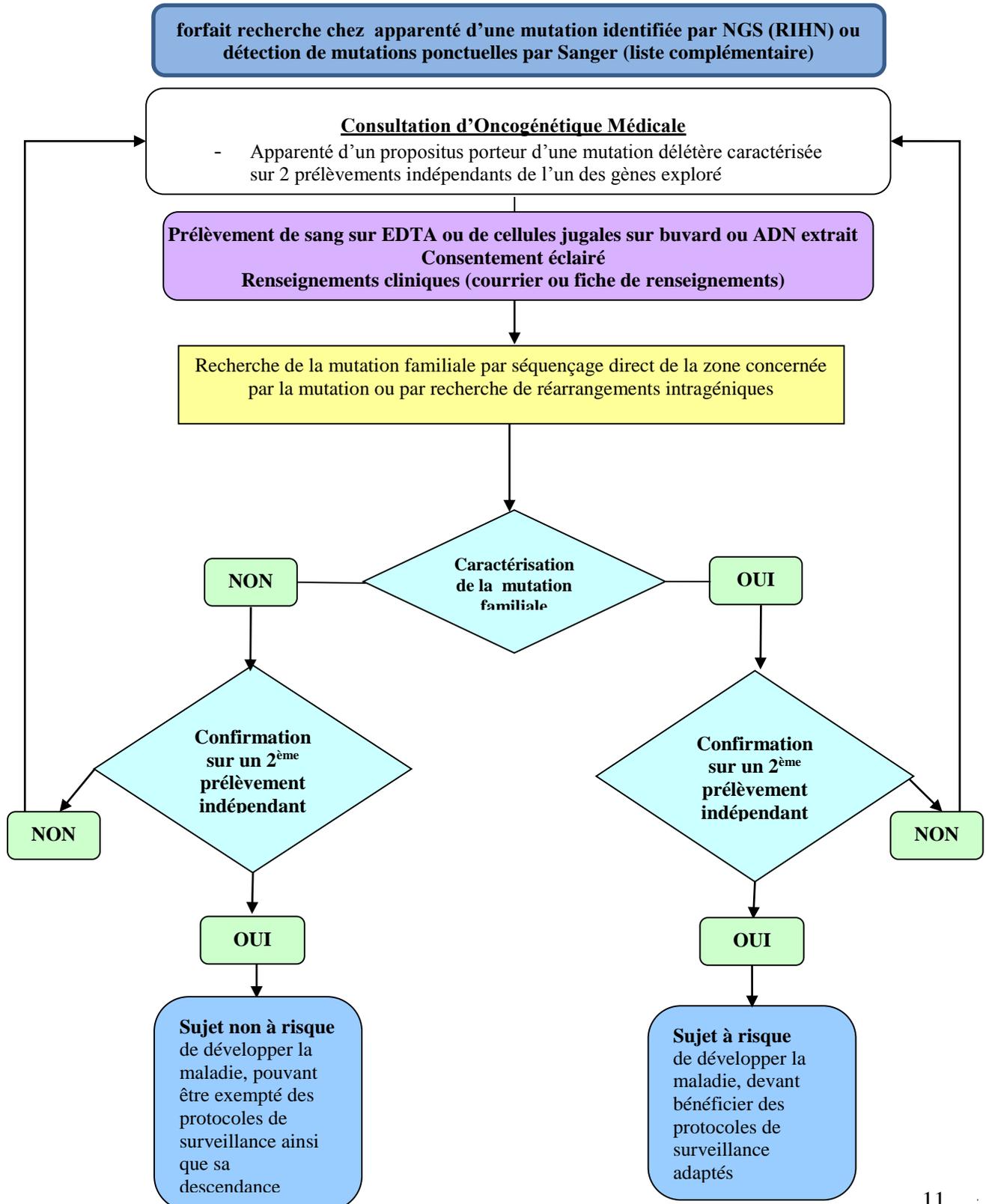
A. Cas index



HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 11/14

Numéro de version : 2

B. Apparenté :

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : **ANPGM_00X**
Page 12/14

Numéro de version : **2**

7. Cotation des analyses selon le RIHN

	Cotation RIHN	Valorisation
Séquençage Sanger ciblé (max 8exons)	N906 /exon (LC)	BHN 570
Recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS	N353	BHN 720
MLPA	N318 (LC)	BHN 870
Panel NGS partiel (<20kb)	N350	BHN 3270
Panel NGS HPT complet (>20 kb et <100kb)	N351	BHN5570

8. Références bibliographiques

1. Duan et al ., *J. Clin. Pathol.*, 2015, 68 :771-787
2. Eastell et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,2014,
3. Costa-Guda et al., *Horm. Canc.*, 2013, 4 : 301-307
4. Thevenon et al. ; *Eur. J. Endocrinol.*, 2015, 173 : 819-826
5. Matkar et al. *Trends Biochem. Sciences*, 2013, 38 : 394-402
6. Mulligan, *Nature reviews*, 2014, 14 : 173-186
7. Pellegata et al. ; *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2006, 103: 15558-15563.
8. Thakker ; *Mol. Cell. Endocrinol.*,2014, 386 :2-15
9. Vargas-Poussou et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, 101 ! 2185-2195

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

Référence : ANPGM_00X
Page 14/14

Numéro de version : 2

Annexe 2 : Laboratoires de diagnostic moléculaire**CHU Angers : Dr Delphine Prunier**

UF de Génétique Moléculaire Département de Biochimie et Génétique
CHU d'Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 9

DePrunier@chu-angers.fr

Catalogue : *CDKN1B, RET*

CHU Lille : Pr Nicole Porchet, Pr Pascal Pigny, Dr Marie-Françoise Odou

Service Hormonologie Métabolisme Nutrition Oncologie Institut de biochimie et biologie moléculaire
CHRU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX

marie-francoise.odou@chru-lille.fr pascal.pigny@chru-lille.fr

Catalogue : *MEN1, CDKN1B, RET, HRPT2, CASR, GNA11, AP2S1, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C*

CHU Limoges : Dr C. Magelaine

Service de biochimie et de génétique moléculaire, Département de Biochimie, CHU Hôpital Dupuytren, 2 Avenue
Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX

corinne.magdelaine87@gmail.com

Catalogue : *CASR, GNA11, AP2S1*

CHU Lyon : Pr Alain Calender, Dr Sophie Giraud

Service de génétique moléculaire et Clinique CHU de Lyon HCL - GH Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval 69437
LYON CEDEX 03

sophie.giraud@chu-lyon.fr

Catalogue : *MEN1, RET, HRPT2*

CHU Marseille : Pr Alain Enjalbert, Pr Anne Barlier

Laboratoire de biologie moléculaire Génétique Oncologique et Endocrinienne CHU de Marseille - Hôpital de la
Conception 147 Boulevard Baille 13385 MARSEILLE CEDEX 5

anne.barlier@ap-hm.fr

Catalogue : *MEN1, CDKN1B, HRPT2, RET*

CHU Paris Centre, Hôpital Cochin : Pr Eric Clauser et Dr Eric Pasmant

Service de génétique et biologie moléculaires Biologie, Pharmacie, pathologie CHU Paris Centre - Hôpital Cochin
27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS

eric.pasmant@gmail.com

Catalogue : *MEN1, HRPT2, CASR, GNA11, AP2S1*

CHU Paris Centre, Hôpital Bichat : Dr C. Silve

Laboratoire de Biochimie B Hormonale et Génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard
46 rue Henri Huchard 75018 PARIS

caroline.silve@inserm.fr

Catalogue : *CASR, GNA11, AP2S1*

CHU Paris Centre, Hôpital Européen Georges Pompidou : Pr. A.P. Gimenez Roqueplo, Dr. N. Burnichon, Dr R. Vargas

Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75908 PARIS CEDEX 15

anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr rosa.vargas@egp.aphp.fr

Catalogue : *RET, CASR, GNA11, AP2S1*