



**PRIX DE RECHERCHE 2018  
DU GROUPE D'ETUDES DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES (GTE)  
Règlement**

### **PRESENTATION**

Le Prix de Recherche du GTE a été créé par le GTE en 2009.

### **OBJECTIF**

Le but est d'aider le financement de projets de recherche translationnelle ou clinique dans le domaine des tumeurs neuroendocrines et au sein des réseaux.

### **PROVENANCE DES FONDS**

Les fonds proviennent de financements de l'industrie pharmaceutique (pour 2018 : IPSEN (30 000 €uros), AAA (20 000 €uros), Novartis (15 000 euros), Keocyt (10 000 euros), Pfizer (10 000 euros)) ou biomédicale, de dons privés (associations de patients) ou d'institutions publiques ou de revenus du GTE de toutes natures.

### **MONTANT ET UTILISATION DES FONDS**

La totalité des fonds recueillis chaque année est destinée à cette aide, néanmoins les fonds peuvent être débloqués sur 2 années en cas de versement particulièrement important une année. En cas de projet de montant inférieur à la somme totale d'une bourse, le budget restant sera conservé pour la bourse de l'année suivante. Le montant global de l'aide apportée chaque année est préalablement défini par le Conseil d'Administration et le Conseil Scientifique. Le montant maximal attribué à un projet est également défini par le Conseil d'Administration. Des thématiques ciblées sont envisageables.

Le montant de l'aide est versé à un organisme et non à un individu. L'organisme destinataire a la responsabilité du règlement d'éventuelles charges (sociales, assurances, ...), la somme versée comprenant celles-ci.

Pour l'année 2018, le montant du fonds de recherche est de 85 000 Euros. Quatre projets de recherches translationnelle, cliniques, ou nucléaires seront financés à hauteur d'un montant de 15 000 euros, 2 bourses de 20 000 euros et 30 000 euros (respectivement GTE-NOVARTIS, GTE-AAA, GTE-KEOCYT-PFIZER, , GTE-IPSEN).

### **JURY**

Le jury est constitué de l'ensemble des membres du Conseil d'Administration et du Conseil Scientifique du GTE. Les principales spécialités sont représentées. Le Président du Jury, désigné par le Conseil d'Administration, a voix prépondérante. Les membres du jury concernés par un des dossiers ne votent pas pour ce dossier. Les dossiers sont classés selon leur pertinence par chaque membre du jury. La synthèse des classements est réalisée lors de la réunion du jury. Cette réunion est physique, par téléphone ou électronique.

## **CONSTITUTION DU DOSSIER**

### ❖ *Candidat*

- Sans limite d'âge,
- Le candidat doit être membre du GTE ou, à défaut, avoir demandé son adhésion avant la soumission,
- Il s'engage à faire mention de la provenance de l'aide du GTE dans toute publication orale ou écrite et à présenter ses résultats lors du Congrès National des Tumeurs Neuroendocrines du GTE à la demande du Conseil d'Administration.

### ❖ *Thématique*

- Tumeurs neuroendocrines de toute localisation,
- Les projets ne concernent pas les cancers thyroïdiens hors CMT, les tumeurs hypophysaires, les corticosurrénales,
- Recherche fondamentale, clinique ou préclinique.

### ❖ *Soumission*

- La soumission se fait exclusivement par voie électronique.
- Le dossier doit tenir en un seul document numérique comprenant tous les éléments demandés, et doit être envoyé par e-mail, en document attaché, au secrétariat du GTE.
- Le dossier (joint) doit être rédigé selon les recommandations.

## **CALENDRIER 2018**

- ❖ Date de mise en ligne : le mercredi 20 juin 2018, sur le site internet du GTE : <http://www.reseau-gte.org>
- ❖ Date limite de dépôt des demandes : le mercredi 31 octobre à minuit,
- ❖ Adresser le dossier au secrétariat du GTE, à l'adresse suivante : [secretariatgte@gmail.com](mailto:secretariatgte@gmail.com)
- ❖ Remise officielle de la bourse lors du Congrès National des Tumeurs Neuro-endocrines du GTE les 6 et 7 décembre 2018 à Paris.

FONDS DE RECHERCHE  
DU GROUPE D'ETUDES DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES (GTE)  
Fiche de candidature 2018

Les dossiers doivent être adressés par voie électronique directement au secrétariat du GTE ([secretariatgte@gmail.com](mailto:secretariatgte@gmail.com)). Le secrétariat du GTE se charge de transmettre tous les dossiers aux membres du jury.

Le dossier doit être composé de la fiche de candidature et du projet de recherche rédigé selon les recommandations suivantes

Les dossiers doivent être reçus au plus tard le 31 octobre 2018 à minuit pour être pris en compte.

ETAT CIVIL DU CANDIDAT	
Titre : Professeur	Nom : Castinetti
Prénom : Frédéric	
Date de naissance : 29/09/1979	
Fonction actuellement occupée : Endocrinologue	Jusqu'à : -
Adresse professionnelle : CHU La Conception – Service d'endocrinologie – 147 Boulevard Baille	
Code Postal : 13005	Ville : Marseille
Téléphone : 0491383479	Mobile : 0614114460
E mail : frederic.castinetti@ap-hm.fr	
Membre du GTE depuis l'année : 2016	

***Si non membre, je m'engage, sur l'honneur, à déposer une demande d'adhésion auprès du secrétariat du GTE, avant la soumission de ce dossier de candidature.  
Le document est en ligne sur le site du GTE : <http://www.reseau-gte.org>***

**TITRE DU PROJET (en minuscules) Influence des Facteurs génétiques sur le développement des phéochromocytomes dans les NEM2A (NEM2A-Pheo)**

**DEPENSES ET CREDITS DEMANDES (budget détaillé)**

	Détails	Montants
Achat de matériels		
Dépenses de fonctionnement	Exomes pour 14 patients : <b>11200 Euros</b> Préparation d'une banque d'ADN Capture selon le protocole Twist Bioscience® Human Core Exome Séquençage paired-end sur plateforme Illumina HiSeq™4000 Analyse des données avec l'application SIRIUS  Publication, traductions, congrès – <b>2800 Euros</b> Frais de gestion (15%) soit <b>2100 Euros</b>	
Vacations		
Somme totale demandée	<b>16.100 Euros</b>	

\* : Justifier brièvement l'achat de matériel dans le cadre du projet soumis\*\* : Le coût indiqué comprend les charges sociales ; les autres coûts doivent être en TTC.

**AUTRES SOURCES EVENTUELLES DE FINANCEMENT DU PROJET (obtenues ou demandées)**

Néant

Je m'engage sur l'honneur à remplir exactement la fiche de candidature et, à adhérer sans réserve au règlement du Fonds de Recherche du GTE.

Fait à : Marseille

Le : 31.10.2018

SIGNATURE DU CANDIDAT (obligatoire, elle doit être scannée et insérée ci-dessous)



**Recommandations de rédaction de l'exposé scientifique**



1.) **Titre, prénom, nom du responsable** : Professeur CASTINETTI Frédéric

2.) **Curriculum vitae du responsable** (1/2 page)

Date et lieu de naissance : 29.09.1979 à Marseille

Statut actuel : PU-PH d'endocrinologie dans le service du Pr Brue, Hopital de la Conception, Marseille et à la Faculté de médecine secteur Centre (U1251, INSERM), Aix Marseille Université.

- Thèse d'université en 2010
- Habilitation à diriger les recherches en 2015

Membre du Conseil Scientifique pérenne de la Société Française d'endocrinologie (2016-2018)  
Responsable du comité scientifique de la formation ENDO-Master Class, sur une thématique hypophyse et tumeur neuroendocrine : formation annuelle à destination des chefs de clinique – assistants.

Responsable du Consensus de la Société française d'endocrinologie (SFE) 2018 portant sur les effets secondaires endocriniens des nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Responsables de groupe de travail dans le cadre du consensus SFE 2012 et 2015.

Articles référencés dans Pubmed: 112 au 10 octobre 2018. Index-h 23.

Conférences invitées : 25 dans des congrès internationaux tels que Endocrine Society (n=4), European Neuroendocrine Association (n=4), European Society of endocrinology (n=3), World Multiple Endocrine Neoplasia (n=2), International Congress of endocrinology (n=1), Chilean Society of Endocrinology, Brazilian Society of endocrinology, Argentinean Society of endocrinology.

Bourses et contrats obtenus au titre de porteur de projet : PHRC-inter-régional 2013, Bourse de recherche Pfizer international 2012, Allocation de recherche de la SFE 2016.

### 3.) **Résumé du projet** (environ 250 mots) ;

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2A est un syndrome rare lié à des mutations activatrices du proto-oncogène RET, associant un cancer médullaire thyroïdien dans environ 100% des cas, et un phéochromocytome dans 10 à 80% des cas. Si il est admis que la mutation de *RET* est à l'origine d'une pénétrance variable du phéochromocytome au sein de la population de patients porteurs de NEM2A, il n'existe aucune explication physiopathologique concernant la variabilité phénotypique au sein de patients porteurs d'une même mutation, y compris au sein d'une même famille. L'objectif de notre étude est de mieux caractériser les facteurs génétiques pouvant expliquer la pénétrance variable du phéochromocytome dans la NEM2. Pour cela, nous prévoyons de réaliser une analyse whole exome au sein de 2 familles porteuses de la mutation p.Cys634Arg à l'origine d'une NEM2A, suivies sur Marseille par l'investigateur principal : la 1<sup>ère</sup> famille comporte 11 membres tous âgés de plus de 35 ans, pour lesquels 8 sont porteurs de phéochromocytome alors que 3 n'en ont pas développé (alors que leur âge est supérieur à l'âge le plus tardif de diagnostic de phéochromocytome au sein de cette famille); la 2<sup>ème</sup> famille comporte 3 membres (père et fille avec phéochromocytome développé avant 25 ans; fils sans phéochromocytome à un âge de 42 ans). Nous pensons que l'analyse de ces patients devrait permettre d'isoler des variants sur des gènes potentiellement impliqués dans la genèse d'un phéochromocytome dans la NEM2. Ces résultats devront ensuite être confirmés au sein d'une nouvelle étude sur une cohorte plus large de patients français via le GTE et TENGEN.

4.) **Exposé du projet** (10 pages maximum en double interligne, présentant les points suivants) :

- ✓ **Position du problème** : La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est un syndrome rare divisé en 2 entités, la NEM2A et la NEM2B, lié à des mutations activatrices du proto-oncogène RET (REarranged during Transfection). Il existe une corrélation génotype/phénotype pour l'atteinte majeure de la NEM2, le cancer médullaire thyroïdien (CMT), présent dans presque 100% des cas. Ainsi les mutations touchant le codon 634 (NEM2A) sont considérées comme à haut risque de développement d'un CMT avant l'âge de 5 ans, alors que la mutation p.Met918Thr (NEM2B) est considérée à haut risque de développement très précoce d'un CMT (avant l'âge de 1 an). Cela constitue la base des recommandations de prise en charge du CMT de la NEM2 (Wells, Thyroid, 2015). L'autre atteinte majeure de la NEM2 est le phéochromocytome : cette tumeur chromaffine bénigne développée aux dépens de la médullosurrénale est présente dans environ 50% des cas et responsable d'une surmortalité si non traitée. Plusieurs équipes ont montré que la pénétrance du phéochromocytome était différente en fonction de la mutation et de l'exon, et qu'il existait une variabilité phénotypique entre individus porteurs de la même mutation, y compris au sein d'une même famille (Castinetti, Lancet Oncol, 2014 ; Lebault, Thyroid, 2016 ; Siqueira, EJE, 2014). Nous avons rapporté que la mutation causale de RET n'était pas le seul facteur en cause dans la survenue d'un phéochromocytome : à partir des données d'une cohorte internationale de 812 patients porteurs de NEM2, nous avons démontré que la pénétrance du phéochromocytome varie en fonction de la zone géographique d'origine : ainsi, pour le codon 634, au dernier suivi (âge comparable dans les différentes zones géographiques), 53% des patients sud-américains vs 80% des patients européens présentaient un phéochromocytome (Castinetti, ERC, 2017). Siqueira et al. avaient suggéré que la présence de polymorphismes de RET considérés comme non

pathogènes (p.Leu769Leu, p.Ser836Ser et p.Gly691Ser/Ser904Ser) pouvaient influencer sur l'âge de survenue d'un phéochromocytome (Siqueira, EJE, 2014). Plus récemment, les résultats d'une large cohorte nationale française GTE/TENGEN ont montré que la présence du variant p.Gly691Ser ou l'association de plusieurs polymorphismes du gène RET étaient associés à un risque accru de phéochromocytome (Lebeault, Thyroid, 2016). Aucun autre facteur expliquant cette variabilité n'a été identifié à ce jour.

Compte-tenu de la possibilité de guérir le cancer médullaire thyroïdien grâce à une thyroïdectomie précoce, la NEM2 devient progressivement une pathologie chronique dont la principale surveillance va porter sur le risque de développement d'un phéochromocytome. Cette surveillance porte sur la réalisation de dosages biologiques annuels, voire de la réalisation à intervalle variable d'un examen d'imagerie (Wells, Thyroid, 2015). Cependant, alors que les patients porteurs de mutations de l'exon 10 sont à risque de développer un phéochromocytome dans 10-20% des cas, les patients porteurs de mutation du codon 634 sont à risque de développer un phéochromocytome dans près de 80% des cas. Cela signifie que 20% des patients porteurs de mutation du codon 634 et 80 à 90% des patients porteurs de mutation du codon 10 seront surveillés alors qu'ils ne développeront jamais de phéochromocytome : chez ces patients, il n'existe actuellement pas de possibilité de prévoir le risque de survenue d'un phéochromocytome. Or déterminer le niveau de risque permettrait de moduler le rythme de surveillance chez ces patients suivis au long cours pour une mutation donnée de *RET*. L'objectif de notre projet est d'identifier des facteurs pouvant expliquer cette variabilité phénotypique, y compris au sein d'une même famille, et dans le cadre de la mutation du codon 634, qui est la plus fréquente et la plus à risque de développement de phéochromocytome.



- ✓ **Nature de la recherche (diagnostique, thérapeutique, étiologique, autre...)** : Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle à visée étiologique, portant sur les facteurs génétiques impliqués dans la survenue du phéochromocytome dans la NEM2.
- ✓ **Durée prévue du projet** : 18 mois incluant dépôts de dossiers auprès de l'organisme de tutelle (INSERM), demandes d'autorisations (CPP), convocation des patients (dans le cadre du suivi annuel de la NEM2) et proposition de participation avec recueil de consentement éclairé, prélèvements et analyse de type whole exome, analyse des résultats et identification de candidats potentiels.
- ✓ **Objectif de la recherche** : L'objectif est de déterminer par une approche de type whole exome les facteurs pouvant être à l'origine de la pénétrance variable du phéochromocytome au sein de la population de patients NEM2A porteurs d'une mutation p.Cys634Arg de RET.
- ✓ **Méthodes et population de patients étudiés**: Il s'agira d'une analyse whole exome de 14 patients issus de 2 familles de NEM2A avec une mutation du codon 634, familles au sein desquelles certains patients sont porteurs de phéochromocytomes, et d'autres non (alors qu'ils ont dépassé l'âge classique de survenue d'un phéochromocytome). Ces 2 familles sont régulièrement suivies par l'investigateur principal, au sein du service d'endocrinologie du Pr Brue, Hôpital de la Conception, Marseille. La première famille comporte 13 membres, dont 11 sont âgés de plus de 30 ans. Sur ces 11 patients, 8 sont porteurs de phéochromocytome, alors que 3 n'en ont pas développé au dernier suivi (âgés respectivement de 35, 40 et 55 ans alors que l'âge de survenue moyen du 1<sup>er</sup> phéochromocytome au sein de la famille est de 25 ans et l'âge le plus tardif à 29 ans). La 2<sup>ème</sup> famille comporte 3 membres, le père et sa fille ont développé un phéochromocytome à l'âge de 24 ans, alors que le frère n'en a pas développé au dernier suivi (alors qu'il a

actuellement 42 ans). Nous avons opté pour ces 2 familles car elles sont porteuses de la mutation la plus à risque de développer un phéochromocytome (codon 634), et car il existe une variabilité au sein de ces familles en termes de survenue du phéochromocytome, avec des âges au dernier suivi rendant peu probable l'apparition retardée d'un phéochromocytome.

Les patients seront convoqués par le porteur de projet dans le cadre de leur suivi classique annuel. Le projet leur sera exposé et le porteur de projet recueillera leur consentement éclairé signé. Après réalisation d'analyses de type whole-exome, l'interprétation des résultats sera effectué conjointement par les Prof. Martin Krahn (Génétique médicale, U1251, Marseille) et Delphine Prunier-Mirebeau (Biochimie, INSERM U1083 Angers). Une réunion entre les investigateurs aura ensuite lieu pour déterminer les facteurs explicatifs les plus plausibles, à partir des données de la littérature. Les analyses au sein des 2 familles pourront être comparées dans un 2<sup>ème</sup> temps pour réduire la liste des candidats potentiels.

- ✓ **S'il y a eu une étude antérieure de faisabilité, la rappeler brièvement et indiquer ses résultats** : il n'y a pas d'étude antérieure de faisabilité dans cette thématique au sein de notre équipe. Cependant, les équipes impliquées dans le projet sont toutes spécialisées à divers niveaux dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 sur le versant clinique ou génétique (Prof. Castinetti, Prof. Barlier, Prof. Prunier- Mirebeau), ou dans les phénomènes de variabilité phénotypique dans les maladies génétiques ou l'interprétation et l'analyse des données issues des analyses de type NGS (Prof. Martin Krahn). Le caractère exceptionnel de la 1<sup>ère</sup> famille, avec 11 membres suivis régulièrement, et au sein de laquelle la pénétrance du phéochromocytome n'est pas de 100% rend plausible la possibilité d'identifier des variants/gènes en cause dans la pathogénie du phéochromocytome dans la NEM2A.

- ✓ **Résultats attendus** : Une fois obtenus les résultats du whole exome, nous prévoyons de focaliser dans un 1<sup>er</sup> temps sur 2 cibles : les principaux facteurs impliqués dans la voie de signalisation de RET (polymorphismes de RET, cofacteurs), et les principaux gènes impliqués dans la genèse des phéochromocytomes génétiquement déterminés en particulier du cluster 2 (à la recherche de variants impliqués dans la pathogénie des phéochromocytomes). En fonction des résultats, nous élargirons nos résultats à l'ensemble des gènes analysés, en tirant bénéfice du caractère nombreux de la famille étudiée, qui devrait permettre de supprimer les facteurs confondants qui auraient pu être présents si des patients issus de familles différentes avaient été inclus.
- ✓ **Suite envisagée au terme de l'étude** : L'étude présentée est une étude pilote. Il est probable que de nombreux variants potentiels seront mis en évidence au sein de ces 2 familles. Les résultats préliminaires obtenus devront ensuite être testés et confirmés au sein d'une cohorte plus large. Dans cette optique, via le Pr Prunier-Mirebeau (responsable NEM2 au sein du réseau TENGEN, réseau des laboratoires de biologie moléculaire en charge en particulier du dépistage génétique des NEM2 en France), nous solliciterons l'ensemble des cliniciens français pour tester les gènes/variants potentiels sur les patients français porteurs de NEM2A liée à une mutation 634 dans un 1<sup>er</sup> temps. L'analyse pourra ensuite être étendue aux patients porteurs d'autres mutations de RET.  
  
En cas d'identification de facteurs modifiant la pénétrance du phéochromocytome, ces résultats pourraient permettre d'adapter la surveillance des patients porteurs de NEM2 à 2 niveaux
  - Diminuer le rythme de surveillance chez les patients non porteurs de facteurs de risque
  - Augmenter le rythme de surveillance chez les patients à risque : en effet, la prise en charge précoce d'un phéochromocytome génétiquement déterminé peut permettre

de proposer une chirurgie dite d'épargne surrénalienne, qui « épargne » une partie de la corticosurrénale, diminuant ainsi le risque d'insuffisance surrénalienne post-opératoire et à long-terme (Castinetti, Lancet Oncology, 2014).

- ✓ **Justification du financement demandé** : Le financement correspond à la réalisation des exomes pour les 14 patients, ainsi qu'à l'analyse des résultats, aux frais de publication/traduction et déplacements pour communications en congrès.
- ✓ **Avis du Comité d'Ethique** (un avis favorable est nécessaire pour l'attribution de crédits à toute étude impliquant une expérimentation humaine) : Compte-tenu du caractère prospectif et interventionnel de l'étude, une demande a été effectuée auprès de l'INSERM (promoteur) pour déposer dans un 2<sup>ème</sup> temps une demande de validation auprès d'un Comité de protection des personnes.
- ✓ **Références**
  - Castinetti F, Maia AL, Peczkowska M, Barontini M, Hasse-Lazar K, Links TP, Toledo RA, Dvorakova S, Mian C, Bugalho MJ, Zovato S, Alevizaki M, Kvachenyuk A, Bausch B, Loli P, Bergmann SR, Patocs A, Pfeifer M, Costa JB, von Dobschuetz E, Letizia C, Valk G, Barczynski M, Czetwertynska M, Plukker JTM, Sartorato P, Zelinka T, Vlcek P, Yaremchuk S, Weryha G, Canu L, Wohllk N, Sebag F, Walz MK, Eng C, Neumann HPH. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Aug;24(8):L63-L67
  - Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8.
  - Lebeault M, Pinson S, Guillaud-Bataille M, Gimenez-Roqueplo AP, Carrie A, Barbu V, Pigny P, Bezieau S, Rey JM, Delvincourt C, Giraud S, Veyrat-Durebex C, Saulnier P, Bouzamondo N, Chabbert M, Blin J, Mohamed A, Romanet P, Borson-Chazot F, Rohmer V, Barlier A, Mirebeau-Prunier D. Nationwide French Study of RET Variants Detected from 2003 to 2013 Suggests a Possible Influence of Polymorphisms as Modifiers. *Thyroid*. 2017 Dec;27(12):1511-1522. doi:10.1089/thy.2016.0399.



- Siqueira DR, Ceolin L, Ferreira CV, Romitti M, Maia SC, Maciel LM, Maia AL. Role of RET genetic variants in MEN2-associated pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun;170(6):821-8. doi: 10.1530/EJE-14-0084.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

**5.)** Equipes impliquées dans le projet (pour chaque participant : titre, prénom, nom, adresse, appartenance)

- Anne BARLIER, PU-PH de biologie moléculaire, Hopital de la Conception et U1251, Aix-Marseille Université, INSERM
- Martin KRAHN, PU-PH de génétique médicale, Hopital de la Timone et U1251, Aix-Marseille Université, INSERM
- Delphine PRUNIER-MIREBEAU, PU-PH de Biochimie Biologie Moléculaire, CHU Angers

**6.)** Publications antérieures du demandeur (publications sur la thématique, sur un total de 112 publications)

1: Vermalle M, Tabarin A, **Castinetti** F. [Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma: screening and follow-up strategies in asymptomatic mutation carriers]. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Sep;79 Suppl 1:S10-S21. doi: 10.1016/S0003-4266(18)31234-4. French. PubMed PMID: 30213301.

2: **Castinetti** F, Wohllk N. Medullary Thyroid Carcinoma in MEN2A: ATA Moderate- or High-Risk RET Mutations Do Not Predict Disease Aggressiveness. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3557-3558. Letter. doi: 10.1210/jc.2017-01146.

3: **Castinetti** F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on MEN2B. Endocr Relat Cancer. 2018 Feb;25(2):T29-T39. doi: 10.1530/ERC-17-0209. Epub 2017 Jul 11. Review. PubMed PMID: 28698189.

4: Guerin C, Romanet P, Taieb D, Brue T, Lacroix A, Sebag F, Barlier A, **Castinetti** F. Looking beyond the thyroid: advances in the understanding of pheochromocytoma and hyperparathyroidism phenotypes in MEN2 and of non-MEN2 familial forms. Endocr Relat Cancer. 2018 Feb;25(2):T15-T28. doi: 10.1530/ERC-17-0266. Epub 2017 Sep 5. Review. PubMed PMID: 28874394.

5: **Castinetti** F, Maia AL, Peczkowska M, Barontini M, Hasse-Lazar K, Links TP, Toledo RA, Dvorakova S, Mian C, Bugalho MJ, Zovato S, Alevizaki M, Kvachenyuk A, Bausch B, Loli P, Bergmann SR, Patocs A, Pfeifer M, Costa JB, von Dobschuetz E, Letizia C, Valk G, Barczynski M, Czetwertynska M, Plukker JTM, Sartorato P, Zelinka T, Vlcek P, Yaremchuk S, Weryha G, Canu L, Wohllk N, Sebag F, Walz MK, Eng C, Neumann HPH. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. Endocr Relat Cancer. 2017 Aug;24(8):L63-L67. doi: 10.1530/ERC-17-0189. Epub 2017 Jun 25. PubMed PMID: 28649091.

6: Mathiesen JS, Habra MA, Bassett JHD, Choudhury SM, Balasubramanian SP, Howlett TA, Robinson BG, Gimenez-Roqueplo AP, **Castinetti** F, Vestergaard P, Frank-Raue K. Risk Profile of the RET A883F Germline Mutation: An International Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jun 1;102(6):2069-2074. doi:10.1210/jc.2016-3640. PubMed PMID: 28323957.

7: **Castinetti** F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, Conte-Devolx B, Neumann HP, Sebag F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable



pheochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2016 Jan;174(1):R9-18. doi: 10.1530/EJE-15-0549. Epub 2015 Aug 21. Review. PubMed PMID: 26297495.

8: Taïeb D, Kebebew E, **Castinetti** F, Chen CC, Henry JF, Pacak K. Diagnosis and preoperative imaging of multiple endocrine neoplasia type 2: current status and future directions. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Sep;81(3):317-28. doi: 10.1111/cen.12513. Epub 2014 Jun 28. Review. PubMed PMID: 24889858.

9: **Castinetti** F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8. Epub 2014 Apr 15. PubMed PMID: 24745698.

**7.)** Coordonnées du compte gestionnaire des crédits :

Secteur public : AMU Jardin du Pharo 58 Bd Charles Livon 13284 Marseille cedex 7

Dans ce cas l'accord du responsable de l'établissement, indispensable pour le versement des fonds, sera demandé.

- Trésor Public Marseille – DFT 16 rue Borde, 13357 Marseille Cedex 20
- Yvon Berland, Président
- IBAN FR76 1007 1130 0000 0010 2006 780