

JEUDI 13 MARS 2025

MAS Paris, 13e

10 rue des terres au curé



CANCERS ET TUMEURS RARES :
**PREDISPOSITIONS
OU EXPOSITIONS ?**

GROUPE CANCERS ET TUMEURS RARES

Paragangliomes

Pr Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO

Département de Médecine Génomique des Tumeurs et des Cancers

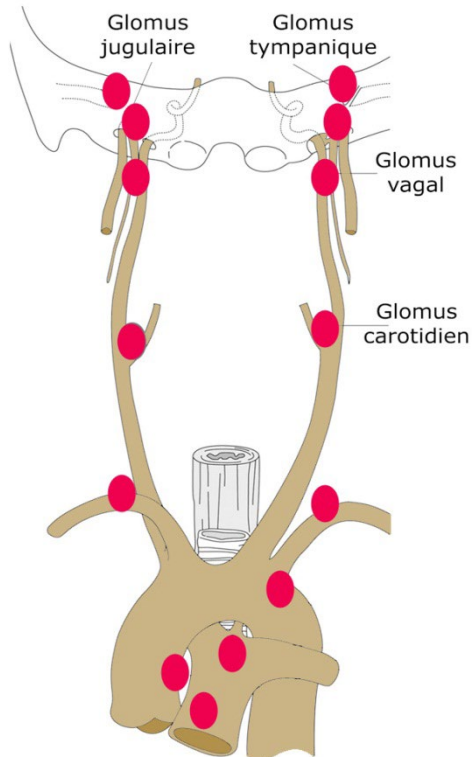
AP-HP - Hôpital Européen Georges Pompidou

Université Paris Cité

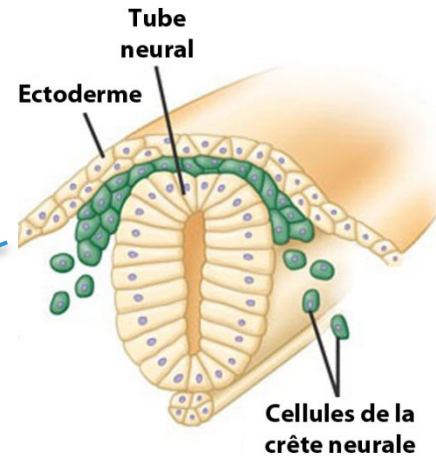
PARAGANGLIOMES ET PHÉOCHROMOCYTOMES



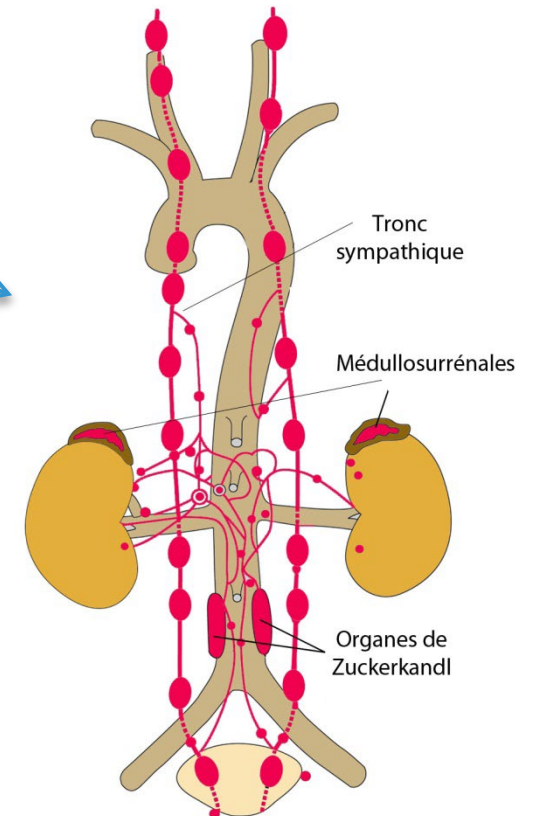
Tumeurs neuroendocrines (catécholamines) rares
métastatiques dans 15% des cas



Système nerveux
parasymphatique



Système nerveux
sympathique





CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- ✓ Hypertension artérielle résistante au traitement ou labilité tensionnelle
- ✓ Symptomatologie catécholaminergique évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs..)
- ✓ Syndrome de masse (tumeur pulsatile dans la région cervicale), hypoacousie, surdité, acouphènes, dysphagie, paralysie des nerfs crâniens
- ✓ Troubles du comportement, difficultés scolaires, syndrome polyuro-polydispsique, troubles gastro-intestinaux, amaigrissement chez l'enfant
- ✓ Incidentalome
- ✓ Prédisposition génétique connue



AU TOURNANT DES ANNÉES 2000...



Mutation SDHD et régulation de l'hypoxie

Am. J. Hum. Genet. 69:1186–1197, 2001

The R22X Mutation of the *SDHD* Gene in Hereditary Paraganglioma Abolishes the Enzymatic Activity of Complex II in the Mitochondrial Respiratory Chain and Activates the Hypoxia Pathway

Anne-Paule Gimenez-Roqueplo,¹ Judith Favier,³ Pierre Rustin,⁴ Jean-Jacques Mourad,⁵ Pierre-François Plouin,² Pierre Corvol,^{2,3} Agnès Rötig,⁴ and Xavier Jeunemaitre^{1,3}

Mutations SDHB et Malignité

[CANCER RESEARCH 63, 5615–5621, September 1, 2003]

Mutations in the *SDHB* Gene Are Associated with Extra-adrenal and/or Malignant Pheochromocytomas¹

Anne-Paule Gimenez-Roqueplo,² Judith Favier, Pierre Rustin, Claudine Rieubland, Malvina Crespin, Valérie Nau, Philippe Khau Van Kien, Pierre Corvol, Pierre-François Plouin, and Xavier Jeunemaitre for the COMETE (COrtical and MEduLLary Tumour) Network³

PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES

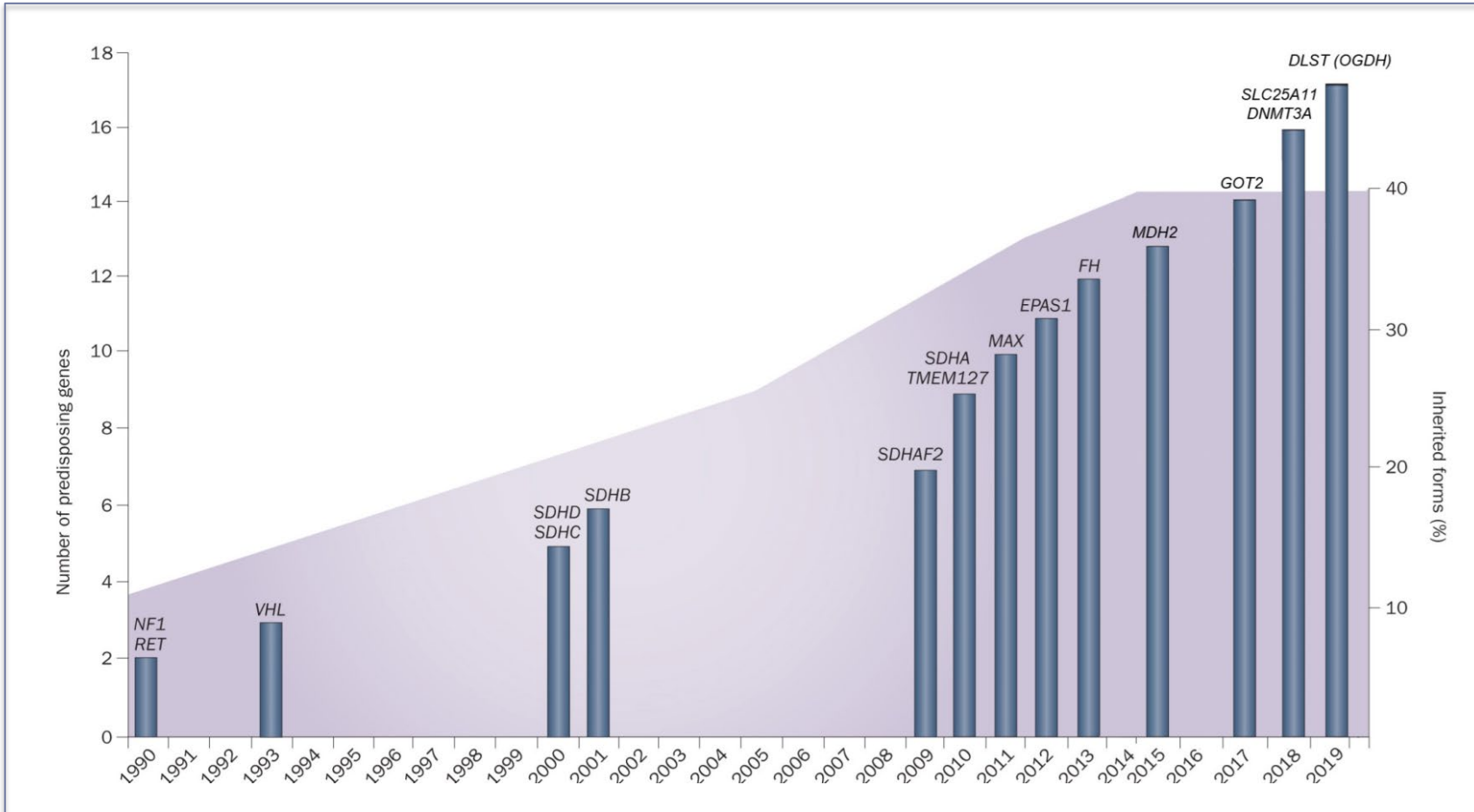
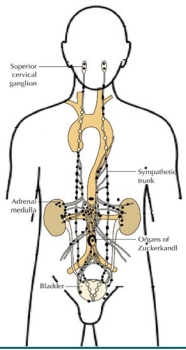


Table 1 | Genes and diseases

Disease (phenotype MIM numbers)	Genes	Mutation rate (%)*	Main features
Neurofibromatosis type 1 (162200)	<i>NF1</i>	3	Café-au-lait spots, neurofibromas, axillary and inguinal freckling, Lisch nodules, osseous lesions, optic gliomas, mainly phaeochromocytomas
Multiple endocrine neoplasia type 2 (171400; 162300)	<i>RET</i>	6	2A: Medullary thyroid cancer, primary hyperparathyroidism, PPGL 2B: Medullary thyroid cancer, PPGL, Marfanoid habitus, mucocutaneous neuromas, gastrointestinal ganglioneuromatosis
von Hippel–Lindau disease (193300)	<i>VHL</i>	7	Central nervous system or retinal haemangioblastomas, renal cell carcinoma, PPGL, pancreatic neuroendocrine tumours and cysts, endolymphatic sac tumours, papillary cystadenoma of the epididymis and broad ligament
Hereditary paragangliomas (168000; 605373; 115310; 601650; 614165)	SDHx genes: <i>SDHB</i> <i>SDHD</i> <i>SDHC</i> <i>SDHA</i> <i>SDHAF2</i>	10 9 1 <1 <0.1	PPGL, rare renal cancers, GIST PPGL, rare renal cancers, GIST PPGL, rare renal cancers, GIST PPGL, GIST Head and neck paraganglioma
Familial phaeochromocytomas (173300; 613403; 154950)	<i>TMEM127</i> <i>MAX</i>	1 1	Mainly phaeochromocytomas, rare renal cancers Mainly PPGL
Polycythemia paraganglioma syndrome (603349)	<i>EPAS1</i>	1	Polycythemia, PPGL, somatostatinoma
Leiomyomatosis and renal cell cancer (150800)	<i>FH</i>	1	Cutaneous and uterine leiomyomas, type 2 papillary renal carcinoma, rare PPGL
*The mutation rate is the percentage of patients with PPGL with mutations in the gene concerned. Abbreviations: GIST, gastric stromal tumours; MIM, Mendelian Inheritance in Man; PPGL, paraganglioma and/or phaeochromocytoma.			

PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE

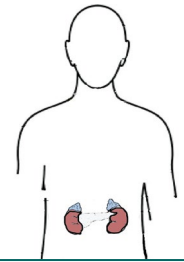
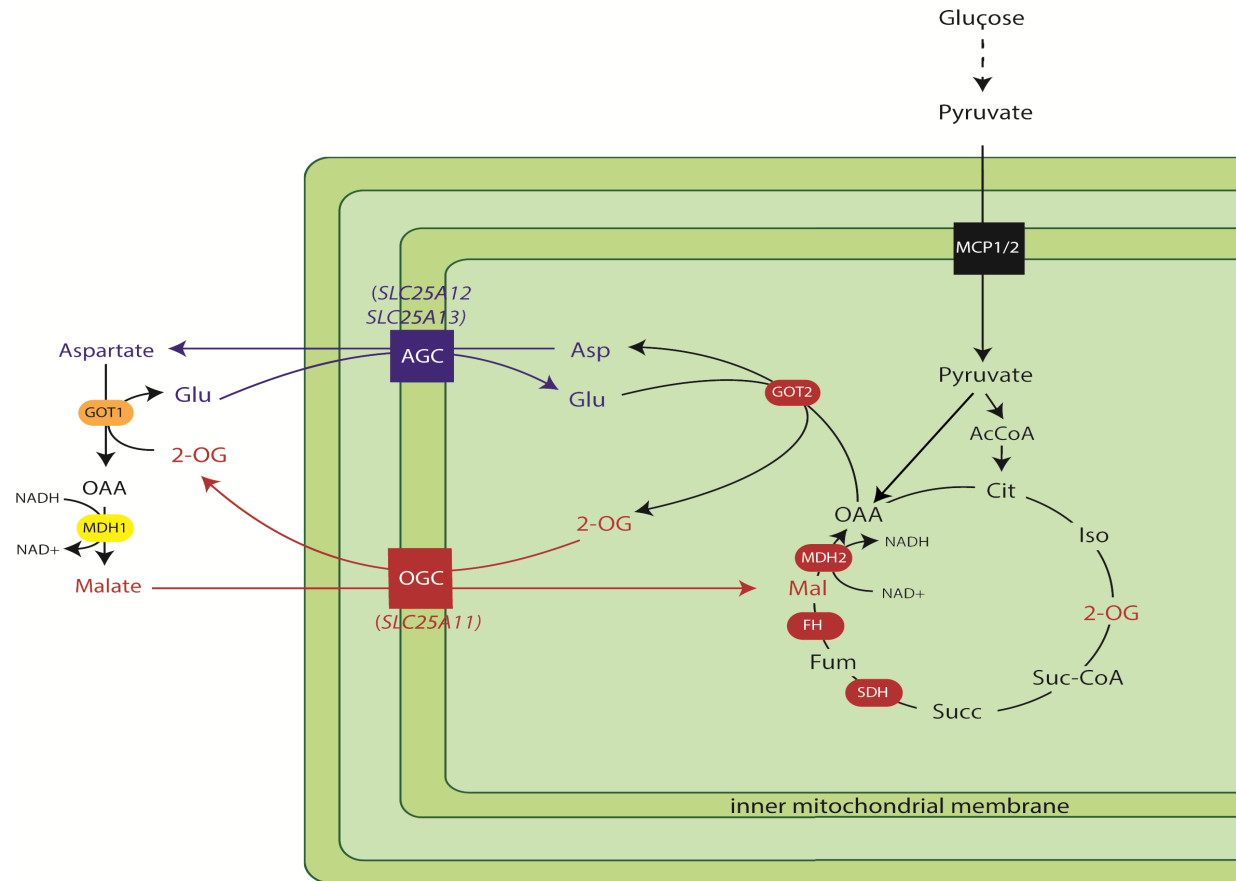
Mutations constitutionnelles sur des gènes nucléaires codant pour des protéines (enzymes ou transporteurs) mitochondriales



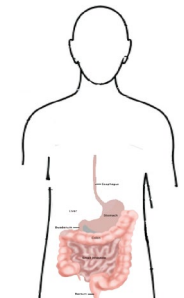
PPGL Héréditaire

SDHD (2000)
SDHB (2001)
SDHC (2001)
SDHAF2 (2009)
SDHA (2010)

FH (2013)
MDH2 (2015)
GOT2 (2017)
SLC25A11 (2018)
DLST (2019)

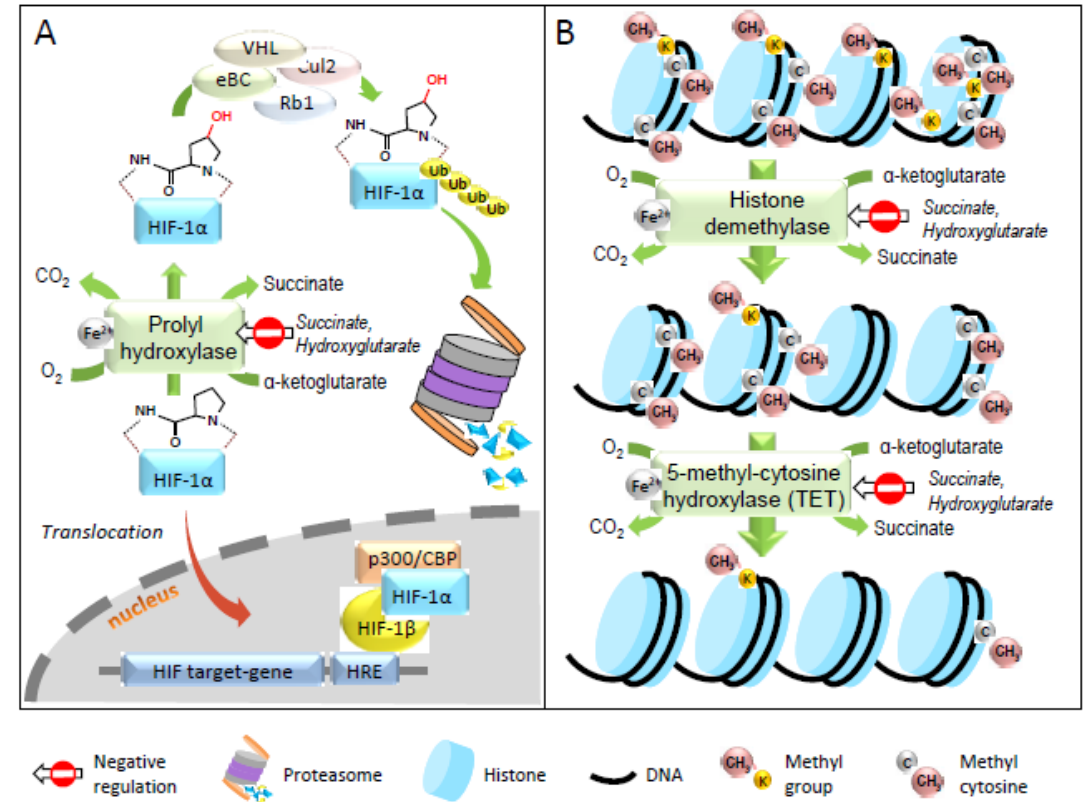
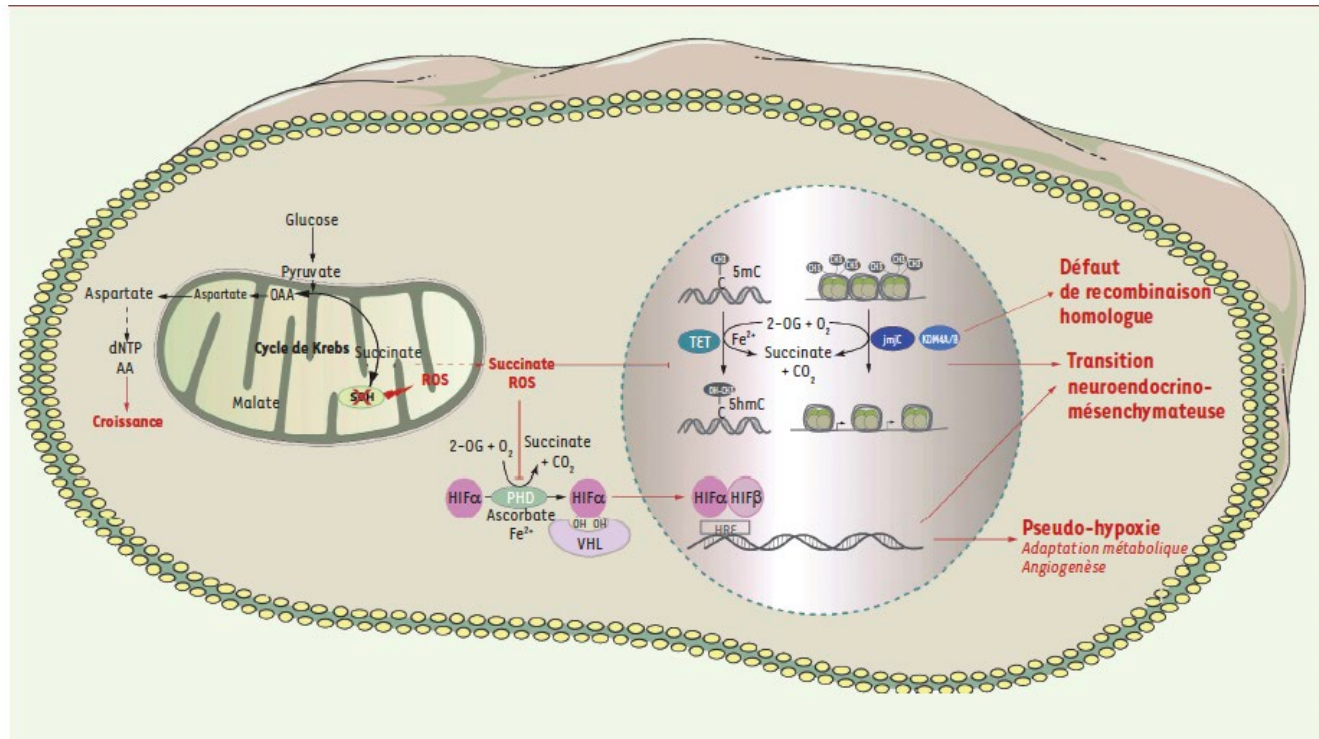
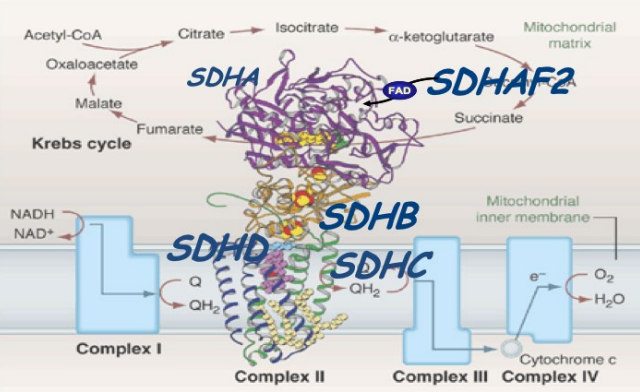


Cancers du rein
FH (2002)
SDHx (2008)

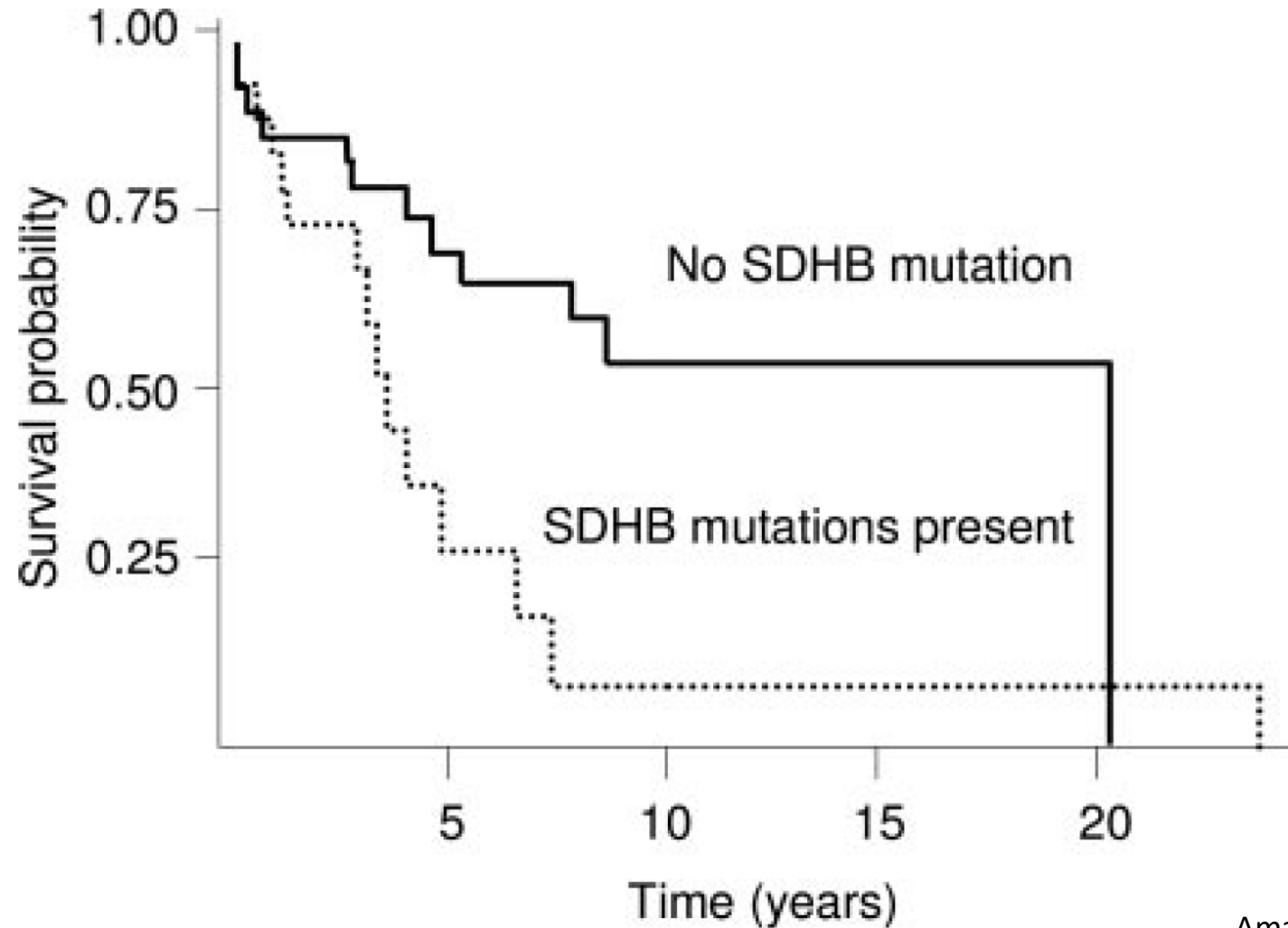


GIST
SDHx (2011)

SUCCINATE > ONCOMÉTABOLITE

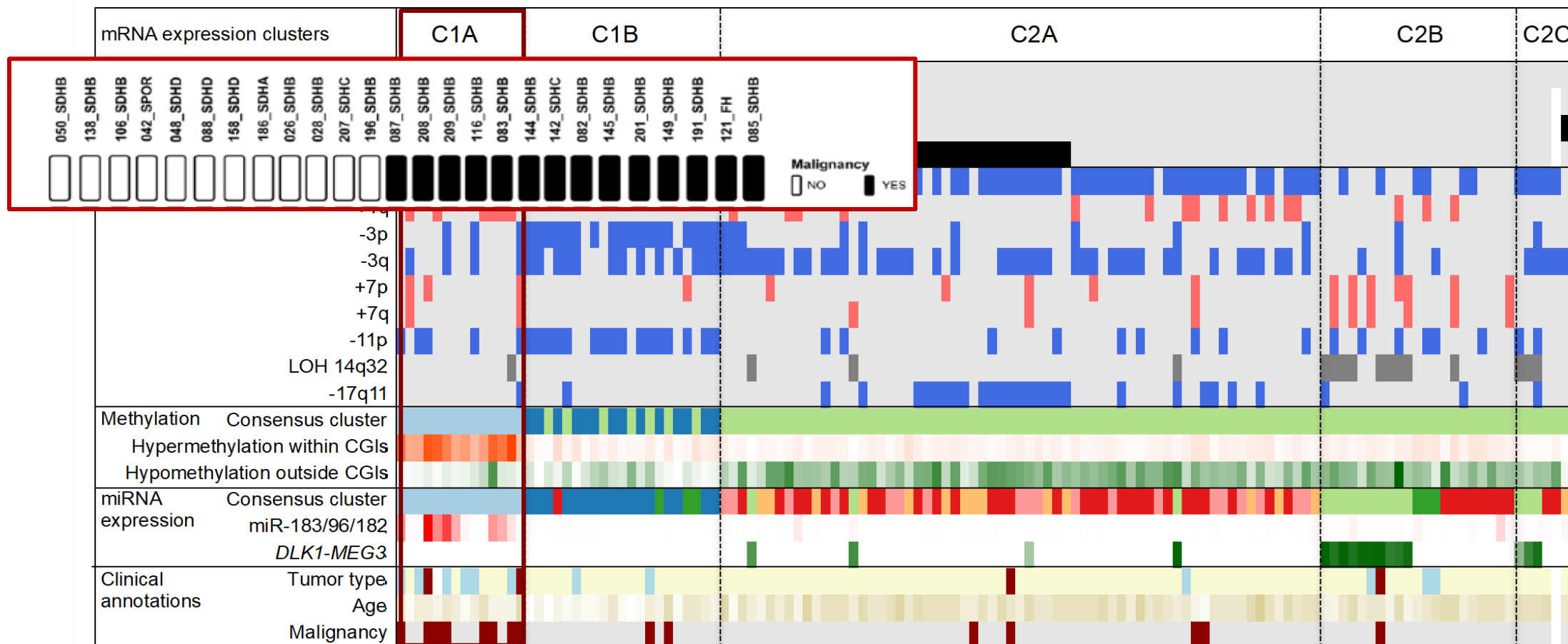


SDHB ET PRONOSTIC

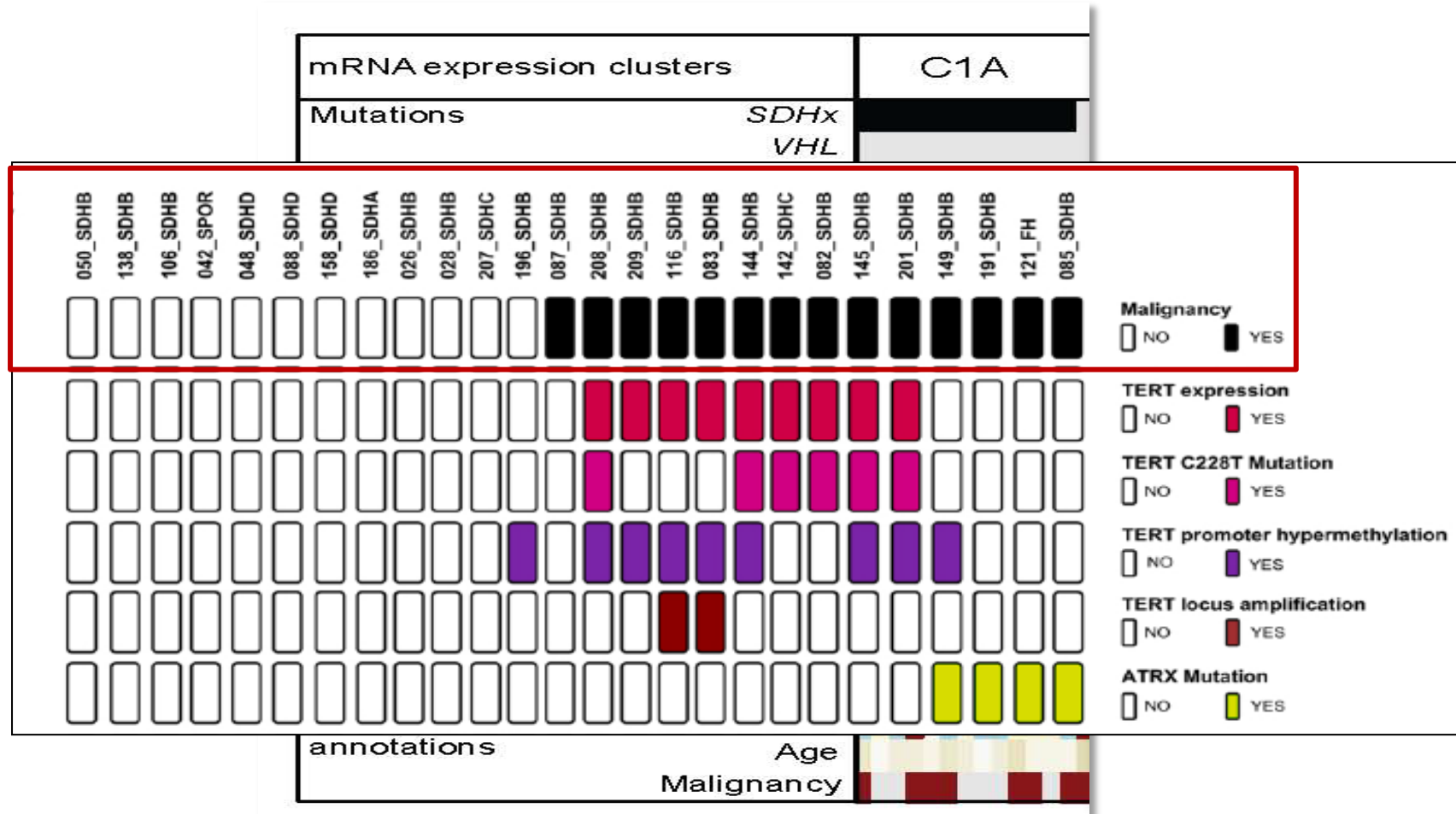


SDHB ET MALIGNITÉ

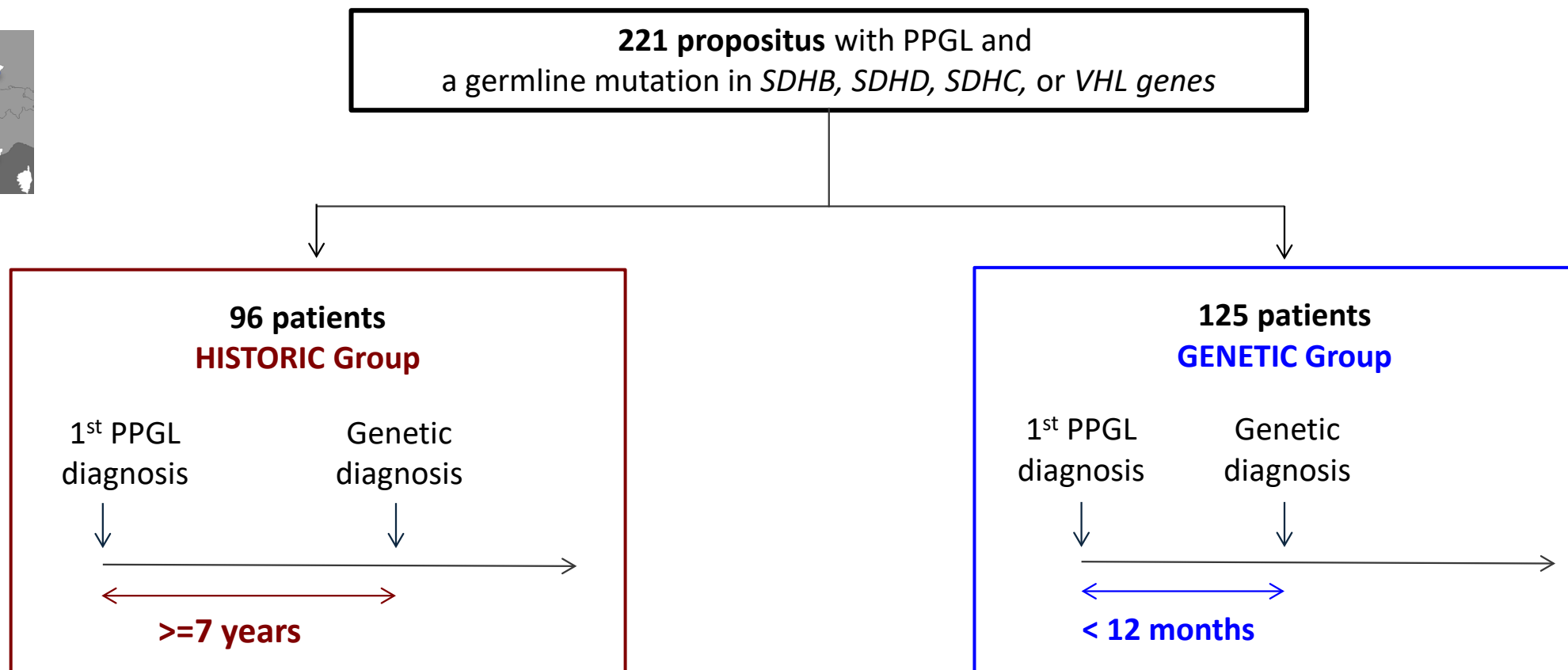
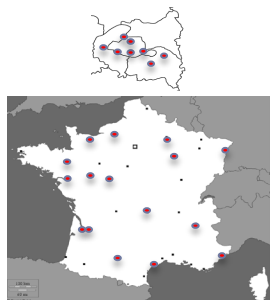
High
risk

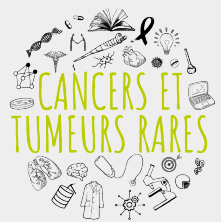


ÉVÈNEMENT GÉNÉTIQUE SOMATIQUE > RÉACTIVATION DE LA TÉLOMÉRASE

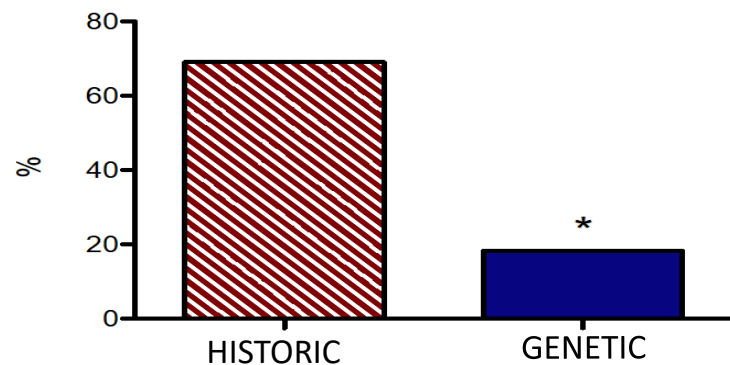
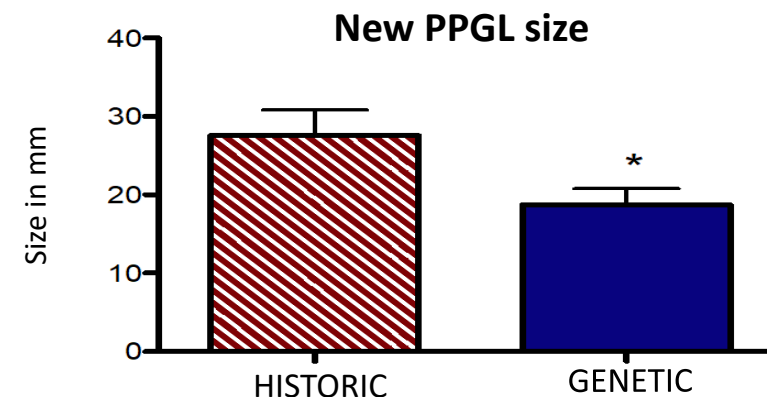
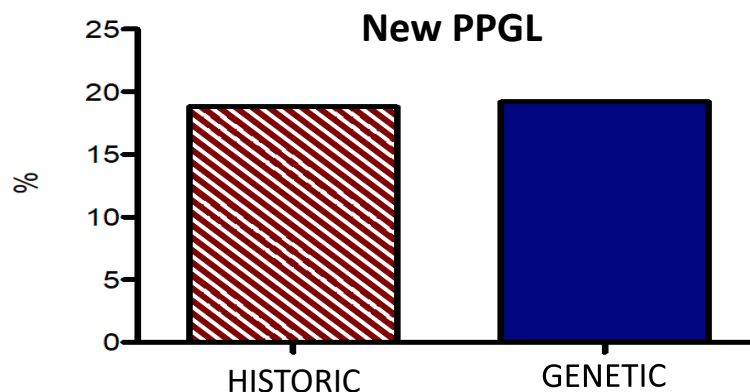


20 ANS APRÈS...

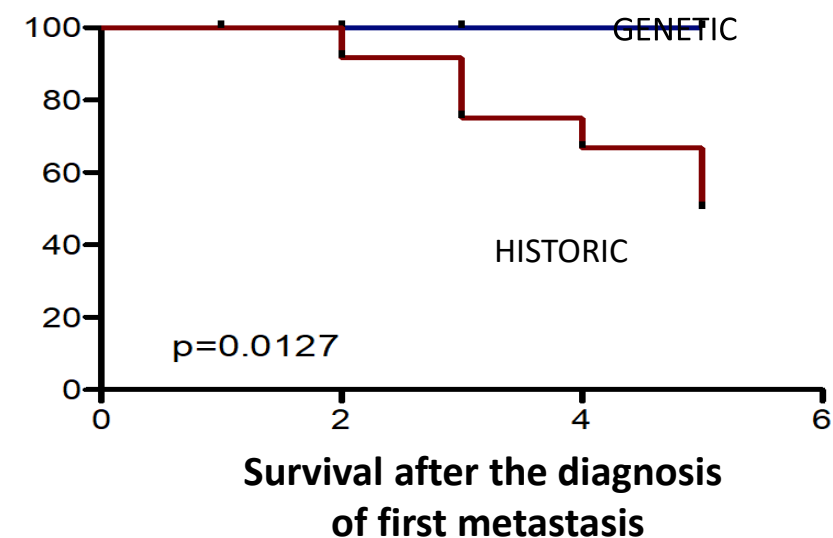




BÉNÉFICE DE LA CONNAISSANCE PRÉCOCE DU STATUT GÉNÉTIQUE



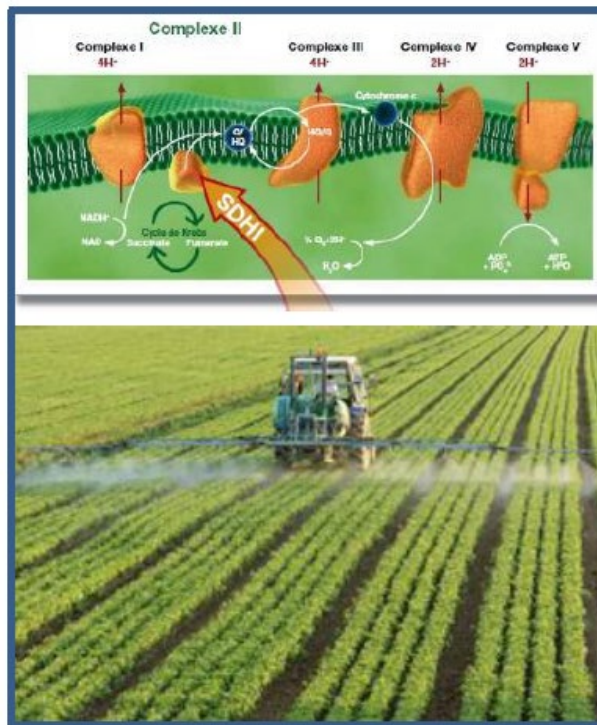
Patients with up to 5 metastases at diagnosis of malignancy



Recommandations internationales de prise en charge selon le statut génétique



SDHI: dangereux pour la santé humaine ?



Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques

Dans une tribune publiée en exclusivité, des chercheurs appellent à suspendre l'utilisation de ces produits utilisés dans l'agriculture tant qu'une estimation des dangers pour la santé n'aura pas été réalisée par des organismes publics et indépendants des industriels.

Nous sommes un collectif de chercheurs, oncologues, médecins, et toxicologues, du CNRS, de l'Inserm, de l'Université, et de l'Inra. Au moment où se multiplient les communications alarmantes sur l'effondrement de la biodiversité en France, en Europe et dans le monde, il nous paraît urgent d'attirer l'attention sur les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement de l'usage d'une classe de pesticides, les SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), désormais utilisés à grande échelle comme antifongiques en agriculture. Ces fongicides visent à détruire les champignons, moisissures qui se développent sur les végétaux dans les cultures, les produits de récolte et les fruits. En France ce sont de l'ordre de 70 % des surfaces de blé tendre et près de 80 % de celles d'orge d'hiver qui sont traitées par les SDHI (données de 2014). S'y ajoute le traitement des semences, des fruits (raisins et des agrumes), mais aussi des pelouses, notamment celles des terrains de golf.

Les SDHI visent à bloquer une étape clé de la respiration des champignons, celle assurée par la succinate déshydrogénase (SDH). Or, les cellules de tous les êtres vivants respirent. Tous. Depuis les micro-organismes, les champignons, les plantes, les animaux, jusqu'aux hommes. Ce processus essentiel à la vie est rendu possible grâce à la présence dans chaque cellule d'« usines à énergie », les mitochondries. Présentes en grand nombre dans chaque cellule, elles jouent un rôle fondamental en libérant l'énergie contenue dans nos aliments (sucres, graisses, protéines) sous forme de carburant et de chaleur, à travers la respiration cellulaire. Cette dernière est assurée par un ensemble de protéines, les enzymes mitochondriales, qui agissent de concert pour assurer une suite de réactions biochimiques. Si l'une de ces enzymes est défectueuse, la respiration des cellules se fait moins bien et chez l'homme cela conduit à l'émergence de nombreuses maladies, certaines très graves (1). Dans cette suite de réactions biochimiques, la SDH joue un rôle crucial, et il est connu depuis longtemps maintenant que des mutations génétiques de la SDH, entraînant la perte de son activité, sont la cause de maladies humaines. Ces mutations peuvent être d'une part à l'origine d'encéphalopathies sévères chez de jeunes enfants, la première identifiée en France en 1995 par une équipe de l'Hôpital Necker (2). D'autres mutations, identifiées dès 2000 par une équipe américaine (3), puis une équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou (4) peuvent entraîner la formation de tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Elles prédisposent en outre à certains cancers du rein, ou du système digestif (5). Ainsi des anomalies du fonctionnement de la SDH peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules, et se trouver à l'origine de cancers. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthénospermies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). Ces données établissent le rôle essentiel de cette enzyme dans la santé humaine.

Par

DES CHERCHEURS ET DES MÉDECINS

Paulo Bénit PhD, ingénieure de recherches IR2 à l'Inserm, **Dominique Chrétien** PhD, ingénieur de recherches IR2 à l'Inserm **Malgorzata Rak** PhD, chargée de recherches CR1 au CNRS, **Manuel Schiff** MD, PhD, pédiatre, maître de conférences des universités, praticien hospitalier APHP, **Pierre Rustin** PhD, directeur de recherches CE au CNRS, unité Inserm UMR1141, (équipe physiopathologie et thérapie des maladies mitochondriales), hôpital Robert-Debré, université Paris-Diderot, **Judith Favier** PhD, directrice de recherches DR2 à l'Inserm, **Anne-Paule Gimenez-Roqueplo** MD, PhD, professeure, APHP-Université, unité Inserm UMR970 (équipe phéochromocytomes et paragangliomes), hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes, **Sylvie Bortoli** PhD, ingénieure de recherches IR1 à l'université, unité universitaire 1124, (équipe toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire), université Paris-Descartes, **Laurence Huc** PhD, chargée de recherches CR1 Inra, unité Inra-Toxalim (équipe contaminants et stress cellulaire), université Toulouse-Paul-Sabatier,

driaies, qui agissent de concert pour assurer une suite de réactions biochimiques. Si l'une de ces enzymes est défectueuse, la respiration des cellules se fait moins bien et chez l'homme cela conduit à l'émergence de nombreuses maladies, certaines très graves (1). Dans cette suite de réactions biochimiques, la SDH joue un rôle crucial, et il est connu depuis longtemps maintenant que des mutations génétiques de la SDH, entraînant la perte de son activité, sont la cause de maladies humaines. Ces mutations peuvent être d'une part à l'origine d'encéphalopathies sévères chez de jeunes enfants, la première identifiée en France en 1995 par une équipe de l'Hôpital Necker (2). D'autres mutations, identifiées dès 2000 par une équipe américaine (3), puis une équipe de l'hôpital européen Georges-Pompidou (4) peuvent entraîner la formation de tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Elles prédisposent en outre à certains cancers du rein, ou du système digestif (5). Ainsi des anomalies du fonctionnement de la SDH peuvent entraîner la mort des cellules en causant de graves encéphalopathies, ou au contraire une prolifération incontrôlée des cellules, et se trouver à l'origine de cancers. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthénospermies (perturbation de la mobilité des spermatozoïdes). Ces données établissent le rôle essentiel de cette enzyme dans la santé humaine.

La respiration cellulaire et l'enzyme SDH, universelles, fonctionnent dans toutes les espèces vivantes. Comment ne pas se sentir concernés par la présence des SDHI dans nos assiettes à travers la contamination des aliments ? Comment de tels pesticides ont-ils pu être mis sur le marché avec l'assurance de n'avoir aucun impact sur la santé humaine, mais aussi sur l'écosystème tout entier ? Nos travaux de recherche sur l'enzyme SDH ont mis en évidence un mécanisme très particulier de dérèglement cellulaire : le blocage de cette enzyme conduit à l'accumulation d'une petite molécule, le succinate. Celui-ci va entraîner à long terme, un changement de la structure de notre ADN : ce sont des phénomènes de modifications épigénétiques (6). Ces anomalies épigénétiques liées au blocage de la SDH vont déréguler des milliers de gènes, expliquant la survenue de tumeurs et cancers, sans pourtant entraîner de mutations dans les gènes comme c'est souvent le cas des carcinogènes. Et ces modifications, contrairement aux mutations, ne sont pas détectées, ni testées, au cours des tests de toxicité conduits avant la mise sur le marché des pesticides. En tant que chercheurs et médecins, nous avons dédié ces deux dernières décennies à comprendre comment la perte de fonction de la SDH pouvait être la cause de ces maladies et à chercher comment traiter les patients. Pour d'autres, nous consacrons notre activité de recherche à l'évaluation de l'impact des polluants environnementaux sur la santé humaine (7). Ensemble, nous ne pouvons qu'être

alarmé-e-s par l'utilisation à grande échelle des SDHI dans nos champs. Les pesticides précédemment utilisés comme insecticides ou fongicides et qui visaient la mitochondrie et la respiration ont été graduellement abandonnés, du fait de leur dangerosité, de leur efficacité réduite et/ou de l'apparition de résistances. Comme substituant, les firmes ont obtenu l'autorisation de proposer les SDHI depuis 2009, SDHI dont elles se félicitent de la grande stabilité et persistance dans l'environnement.

A ce titre, il nous semble pour le moins étrange qu'aucun des laboratoires de recherche spécialistes de la SDH dans les pathologies humaines, n'ait été consulté. Il est aujourd'hui très difficile d'accéder aux informations ayant donné lieu aux autorisations de mise sur le marché pour ces molécules, mais, à notre connaissance, seuls quelques tests sur la toxicité chez l'humain ont été réalisés par les firmes elles-mêmes.

Sur la base de nos tout récents résultats (8) et pour ne pas reproduire les erreurs du passé, nous appelons à suspendre l'utilisation tant qu'une estimation des dangers et des risques n'aura pas été réalisée par des organismes publics indépendants des industriels distribuant ces composés et des agences ayant précédemment donné les autorisations de mise sur le marché des SDHI. ♦

(1) «Genetic and Biochemical Intracacy Shapes Mitochondrial Cytopathies», de Turnbull, Rustin, in *Neurobiol Dis*, 12 février 2015, 92, 55-63.

(2) «Mutation of a Nuclear Succinate Dehydrogenase Gene Results in Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency», de Bourgeron, Rustin, Chrétien... in *Nat Genet*, octobre 1995, 11(2), 144-149.

(3) «Mutations in SDHD, a Mitochondrial Complex II Gene, in Hereditary Paraganglioma», de Baysal, Ferrell, Willett-Brozick... in *Science*, 4 fév. 2000, 287 (5454), 848-851.

(4) «The R22X Mutation of the SDHD Gene in Hereditary Paraganglioma Abolishes the Enzymatic Activity of Complex II in the Mitochondrial Respiratory Chain and Activates the Hypoxia Pathway», de Gimenez-Roqueplo, Favier, Rustin... in *Am J Hum Genet*, décembre 2001, 69(6), 1186-1197.

(5) «Defects in Succinate Dehydrogenase in Gastrointestinal Stromal Tumors Lacking KIT and PDGFRA Mutations», de Janeway, Kim, Lodish... in *Proc Natl Acad Sci USA*, 4 janv. 2011, 108 (1), 314-318.

(6) «SDH Mutations Establish a Hypermetabolic Phenotype in Paraganglioma», de Letouze, Martinelli, Lorient... in *Cancer Cell*, 10 juin 2013, 23(6), 739-752.

(7) «The Environmental Carcinogen Benzo[a]pyrene Induces a Warburg-Like Metabolic Reprogramming Dependent on NHE1 and Associated With Cell Survival» de Har-donniere, Saunier, Lemarié... in *Sci Rep*, 4 août 2016, 6, 30776.

(8) «A New Threat Identified in the Use of SDHs Pesticides Targeting the Mitochondrial Succinate Dehydrogenase Enzyme», de Benit, Bortoli, Huc, Schiff, Gimenez-Roqueplo, Rak, Gressens, Favier, Rustin in *BioRxiv* 289058, doi: <https://doi.org/10.1101/289058>

et pour les sujets porteurs d'une mutation constitutionnelle sur un gène SDHx ?

Pesticide Residues in French Soils: Occurrence, Risks, and Persistence

Claire Froger,* Claudy Jolivet, Hélène Budzinski, Manon Pierdet, Giovanni Caria, Nicolas P. A. Saby, Dominique Arrouays, and Antonio Bispo

ABSTRACT: Contamination of the environment by pesticide residues is a growing concern given their widespread presence in the environment and their effects on ecosystems. Only a few studies have addressed the occurrence of pesticides in soils, and their results highlighted the need for further research on the persistence and risks induced by those substances. We monitored 111 pesticide residues (48 fungicides, 36 herbicides, 25 insecticides and/or acaricides, and two safeners) in 47 soils sampled across France under various land uses (arable lands, vineyards, orchards, forests, grasslands, and brownfields). Pesticides were found in 98% of the sites (46 of the 47 sampled), including untreated areas such as organic fields, forests, grasslands, and brownfields, with up to 33 different substances detected in one sample, mostly fungicides and herbicides. The concentrations of herbicides were the highest in soils with glyphosate, and its transformation product, AMPA, contributed 70% of the cumulative herbicides. Risk assessment underlined a moderate to high risk for earthworms in arable soils mostly attributed to insecticides and/or acaricides. Finally, the comparison with pesticide application by farmers underlines the presence of some residues long after their supposed 90% degradation and at concentrations higher than predicted environmental concentrations, leading to questions their real persistence in soils.

KEYWORDS: herbicides, fungicides, insecticides, soil monitoring, contamination, glyphosate, earthworms, persistence

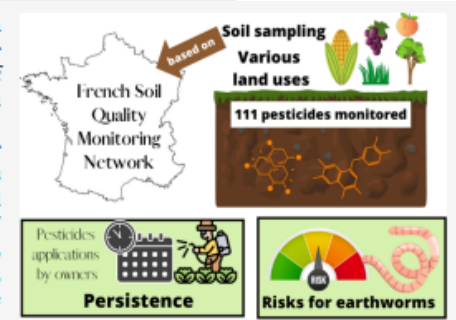
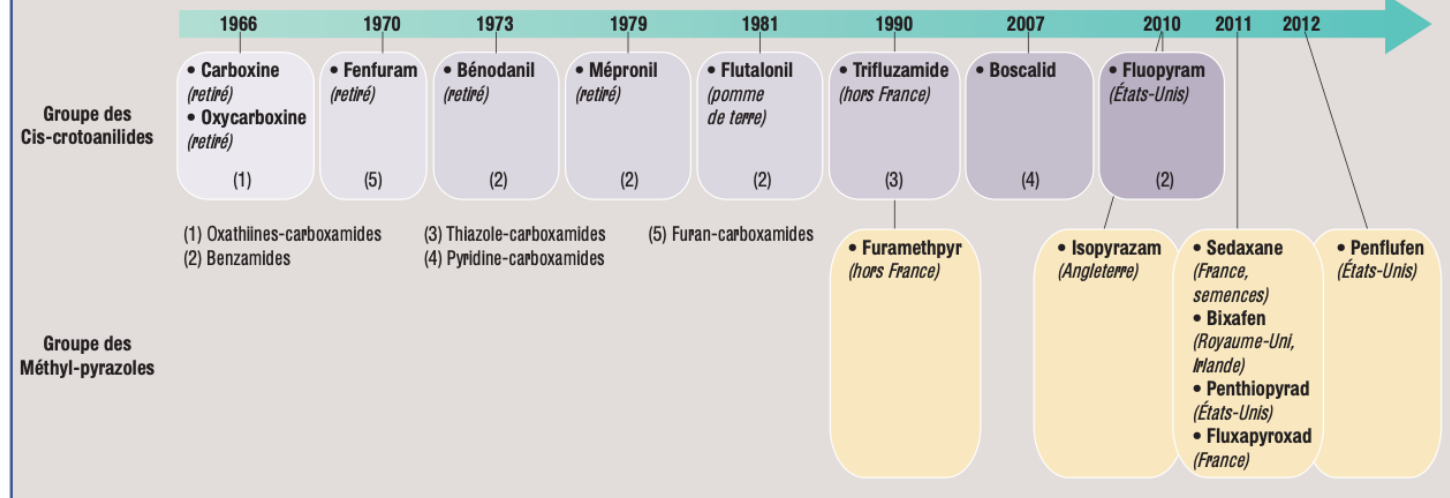


Table S 10: Summary of results for the detected pesticide residues quantified. Freq Quant: frequency of quantification in % of the

substances	LOQ	Cat*	N detect	Freq Quant
AMPA	3	H	39	83%
glyphosate	1	H	33	70%
fluopyram *	0.02	F	33	69%
fluxapyroxad *	0.01	F	32	68%
diflufenican	0.05	H	24	51%
epoxiconazole	0.5	F	22	47%
fludioxonyl	0.01	F	20	43%
tefluthrin	0.1	I/A	20	43%
Sedaxane *	0.01	F	18	38%
Bixafen *	0.5	F	18	38%
chlortoluron	0.02	H	17	36%
tebuconazole	0.1	F	17	36%
Boscalid *	0.5	F	14	30%

Les SDHI utilisés depuis 1966



PERSPECTIVES AGRICOLES - N°384 - DÉCEMBRE 2011

Les SDHI (inhibiteurs de la succinate deshydrogénase) sont présents dans l'environnement



Etude PGL.EXPO : Impact des expositions environnementales sur le risque tumoral chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire SDH-déterminé

PGL.EXPO-1 (2020-2022)

Etude pilote de faisabilité

(Coste A & Buffet A et al, under review)

PGL.EXPO-2 (2023-en cours)

Etude cas témoins nationale sur la totalité des cas du registre PGL.R avec une collection biologique

PGL.EXPO-3

Cohorte prospective multicentrique

PGL.EXPO-4

Etude génétique et épigénétique sur la collection biologique PGL.EXPO

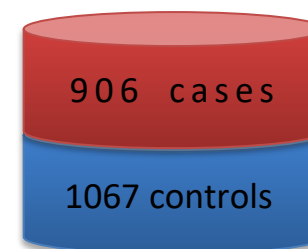


Financements (phases 1&2)
**Projet Phyto Pharmaco
Vigilance**



PGL.R (2013-):
Registre Français du
paragangliome héréditaire

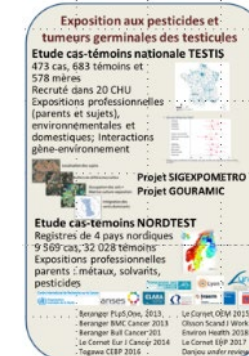
Pr A-P Gimenez-Roqueplo



REDCAP database housed
by HEGP research clinic unit



Pr B. Fervers



JEUDI 13 MARS 2025

MAS Paris, 13e

10 rue des terres au curé



CANCERS ET TUMEURS RARES : PREDISPOSITIONS OU EXPOSITIONS ?

GROUPE CANCERS ET TUMEURS RARES



PGL.EXPO : Impact des expositions environnementales sur le risque tumoral chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire SDH-déterminé

Pr Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO

Pr Béatrice FERVERS





Etude PGL.EXPO : Impact des expositions environnementales sur le risque tumoral chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire SDH-déterminé



PGL.EXPO :
**Impact des expositions environnementales
sur le risque tumoral chez les sujets à risque
de paragangliome héréditaire SDH-
déterminé**