

Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité

Astrid Coste ⁽¹⁾, **Alexandre Buffet** ⁽²⁾, **Margaux Duboeuf** ⁽¹⁾, **Sabrina Boudif** ⁽³⁾, **Lény Grassot** ⁽¹⁾, **Boutheina Ouelaa** ⁽²⁾, **Annabelle Sueur** ⁽¹⁾, **Timgad Lounis** ⁽²⁾, **Olivia Pérol** ⁽¹⁾, **Béatrice Fervers** ⁽¹⁾, **Anne-Paule Gimenez Roqueplo** ⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département *Prévention Cancer Environnement* ; INSERM UMR 1296 *Radiations : Défense, Santé, Environnement* ; 28 Rue Laënnec 69008 Lyon

2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

3, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité de Recherche Clinique, F-75015 Paris, France

Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité



Astrid Coste⁽¹⁾, Alexandre Buffet⁽²⁾, Margaux Duboeuf⁽¹⁾, Sabrina Boudif⁽²⁾, Lény Grassot⁽¹⁾, Boutheina Ouelaa⁽²⁾, Annabelle Sueur⁽¹⁾, Timgad Lounis⁽²⁾, Olivia Pérol⁽¹⁾, Béatrice Fervers⁽¹⁾, Anne-Paule Gimenez Roqueplo⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département Prévention Cancer Environnement ; INSERM UMR 1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement ; 28 Rue Laënnec 69008 Lyon
2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

1. Contexte

- Paragangliome et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires : pathologies rares (incidence)
- Patients avec des mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspectés, en particulier la famille des fongicides SDHi
- Utilisation croissante des SDHi

➔ **Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHi, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.**

2. Matériel

Design

- Etude cas-témoins monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou avec un recrutement entre mars et juillet 2022

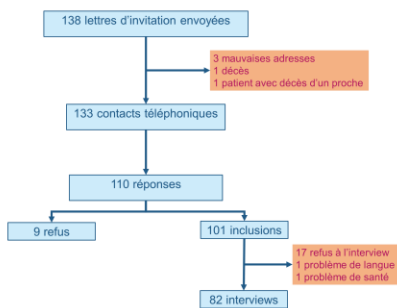
Population

- Cas : patients avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation SDHx indemnes de PPGL
- Appariement : non apparenté, âge + ou - 5 ans, type de mutation SDHx

Recrutement

- Priorisation des cas et témoins à recruter selon leur « appariabilité »
- Premier contact par le centre recruteur (lettre d'information, appel)
- Interview très proche de l'inclusion (1 à 2 semaines)

Diagramme de flux



Recueil des données

Questionnaire téléphonique par IPSOS :



Questionnaire spécifique sur manipulation de pesticides

3. Méthodes

Mesure de l'exposition

- Analyse des données manquantes sur les expositions domestiques
- Utilisation de Corine Land Cover pour estimer la proximité aux champs
- Croisement avec matrice Pestimat pour identifier les expositions professionnelles aux SDHi (en cours)

Facteurs de confusion

Caractéristiques générales (mode de vie, socio-économiques), exercice d'un sport en altitude, utilisation d'huile essentielle, histoire médicale

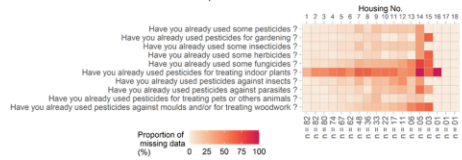
4. Résultats préliminaires

Taux de participation

- 73% des sujets éligibles ont été inclus dans l'étude
- 81% des inclus ont répondu au questionnaire
 - À la fois chez les cas et les témoins

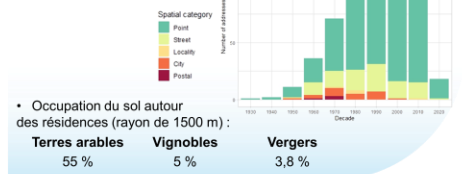
Usage de pesticides domestique et professionnel

- Population étudiée plutôt urbaine
- 75% des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3% ont été exposés professionnellement aux pesticides
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Exposition environnementale

- Bonne qualité du géocodage
- Constante dans le temps



- Occupation du sol autour des résidences (rayon de 1500 m) :

Terres arables 55% Vignobles 5% Vergers 3,8%

5. Discussion

Résultats principaux

- Excellent taux de participation
- Bonne qualité du géocodage

Forces

- Optimisation de l'appariement des cas et témoins
- Recueil exposition vie entière

Limites

- Pas de recueil possible de l'exposition alimentaire
- Difficulté à se rappeler les expositions domestiques anciennes

Etude multicentrique au niveau national en cours

1) Contexte

- Les paragangliomes et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires pathologies rares secondaires dans la majorité des cas à mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- La pénétrance des mutations dans les gènes SDHx est incomplète
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspectés, en particulier la famille des fongicides SDHi
- Utilisation croissante des SDHi

Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHi, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.

Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité



Astrid Coste⁽¹⁾, Alexandre Buffet⁽²⁾, Margaux Duboeuf⁽¹⁾, Sabrina Boudif⁽²⁾, Lény Grassot⁽¹⁾, Boutheina Ouelaa⁽²⁾, Annabelle Sueur⁽¹⁾, Timgad Lounis⁽²⁾, Olivia Pérol⁽¹⁾, Béatrice Fervers⁽¹⁾, Anne-Paule Gimenez Roqueplo⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département Prévention Cancer Environnement ; INSERM UMR 1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement ; 28 Rue Laennec 69008 Lyon
2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

1. Contexte

- Paragangliome et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires : pathologies rares (incidence)
- Patients avec des mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspects, en particulier la famille des fongicides SDHI
- Utilisation croissante des SDHI

➔ **Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHI, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.**

2. Matériel

Design

- Etude cas-témoins monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou avec un recrutement entre mars et juillet 2022

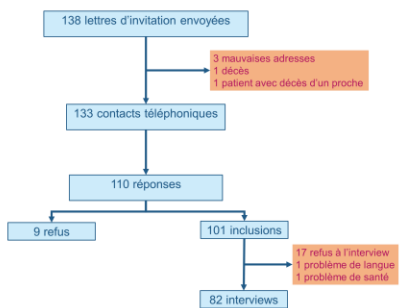
Population

- Cas : patients avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation SDHx indemnes de PPGL
- Appariement : non apparenté, âge + ou - 5 ans, type de mutation SDHx

Recrutement

- Priorisation des cas et témoins à recruter selon leur « appariabilité »
- Premier contact par le centre recruteur (lettre d'information, appel)
- Interview très proche de l'inclusion (1 à 2 semaines)

Diagramme de flux



Recueil des données

Questionnaire téléphonique par IPSOS :



Questionnaire spécifique sur manipulation de pesticides

3. Méthodes

Mesure de l'exposition

- Analyse des données manquantes sur les expositions domestiques
- Utilisation de Corine Land Cover pour estimer la proximité aux champs
- Croisement avec matrice Pestimat pour identifier les expositions professionnelles aux SDHI (en cours)

Facteurs de confusion

Caractéristiques générales (mode de vie, socio-économiques), exercice d'un sport en altitude, utilisation d'huile essentielle, histoire médicale

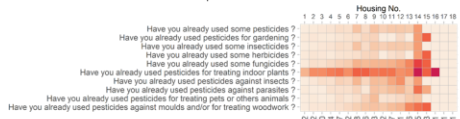
4. Résultats préliminaires

Taux de participation

- 73% des sujets éligibles ont été inclus dans l'étude
- 81% des inclus ont répondu au questionnaire
- À la fois chez les cas et les témoins

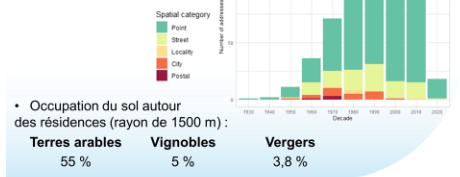
Usage de pesticides domestique et professionnel

- Population étudiée plutôt urbaine
- 75% des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3% ont été exposés professionnellement aux pesticides
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Exposition environnementale

- Bonne qualité du géocodage
- Constante dans le temps



5. Discussion

Résultats principaux

- Excellent taux de participation
- Bonne qualité du géocodage

Forces

- Optimisation de l'appariement des cas et témoins
- Recueil exposition vie entière

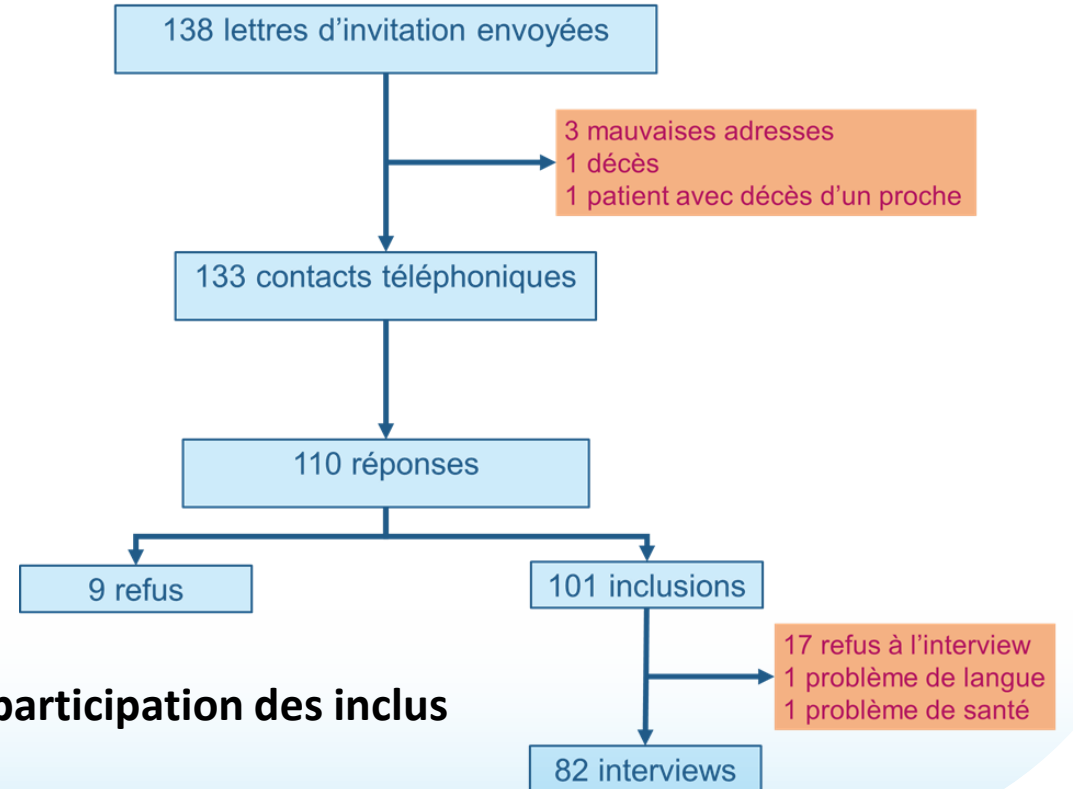
Limites

- Pas de recueil possible de l'exposition alimentaire
- Difficulté à se rappeler les expositions domestiques anciennes

Etude multicentrique au niveau national en cours

2) Recrutement

- Etude cas-témoins monocentrique à l'HEGP avec un recrutement entre mars et juillet 2022
- Cas : porteurs d'une mutation dans les gènes SDHx avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation dans un gènes SDHx et indemnes de PPGL



81% de participation des inclus

Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité



Astrid Coste⁽¹⁾, Alexandre Buffet⁽²⁾, Margaux Duboeuf⁽¹⁾, Sabrina Boudif⁽²⁾, Lény Grassot⁽¹⁾, Boutheina Ouelaa⁽²⁾, Annabelle Sueur⁽¹⁾, Timgad Lounis⁽²⁾, Olivia Pérol⁽¹⁾, Béatrice Fervers⁽¹⁾, Anne-Paule Gimenez Roqueplo⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département Prévention Cancer Environnement ; INSERM UMR 1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement ; 28 Rue Laennec 69008 Lyon
2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

1. Contexte

- Paragangliome et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires : pathologies rares (incidence)
- Patients avec des mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspectés, en particulier la famille des fongicides SDHi
- Utilisation croissante des SDHi

➔ **Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHi, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.**

2. Matériel

Design

- Etude cas-témoins monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou avec un recrutement entre mars et juillet 2022

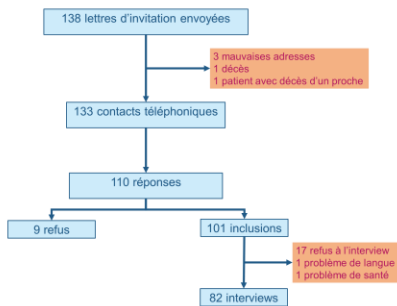
Population

- Cas : patients avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation SDHx indemnes de PPGL
- Appariement : non apparenté, âge + ou - 5 ans, type de mutation SDHx

Recrutement

- Priorisation des cas et témoins à recruter selon leur « appariabilité »
- Premier contact par le centre recruteur (lettre d'information, appel)
- Interview très proche de l'inclusion (1 à 2 semaines)

Diagramme de flux



Recueil des données

Questionnaire téléphonique par IPSOS :



Questionnaire spécifique sur manipulation de pesticides

3. Méthodes

Mesure de l'exposition

- Analyse des données manquantes sur les expositions domestiques
- Utilisation de Corine Land Cover pour estimer la proximité aux champs
- Croisement avec matrice Pestimat pour identifier les expositions professionnelles aux SDHi (en cours)

Facteurs de confusion

Caractéristiques générales (mode de vie, socio-économiques), exercice d'un sport en altitude, utilisation d'huile essentielle, histoire médicale

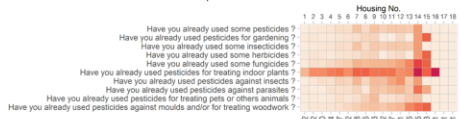
4. Résultats préliminaires

Taux de participation

- 73% des sujets éligibles ont été inclus dans l'étude
- 81% des inclus ont répondu au questionnaire
 - À la fois chez les cas et les témoins

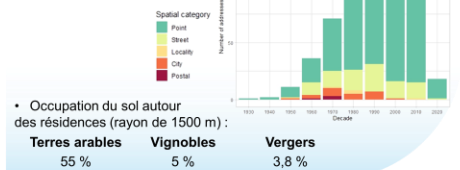
Usage de pesticides domestique et professionnel

- Population étudiée plutôt **urbaine**
- 75% des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3% ont été exposés professionnellement aux pesticides
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Exposition environnementale

- Bonne qualité du géocodage
- Constante dans le temps



5. Discussion

Résultats principaux

- Excellent taux de participation
- Bonne qualité du géocodage

Forces

- Optimisation de l'appariement des cas et témoins
- Recueil exposition vie entière

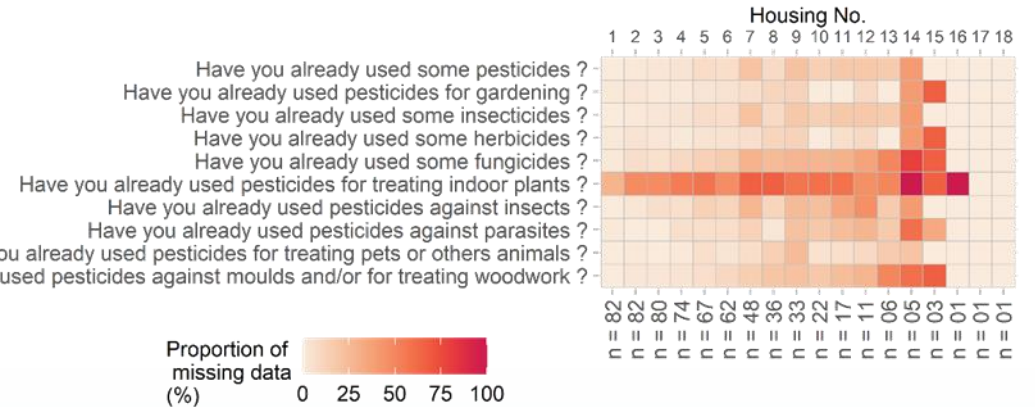
Limites

- Pas de recueil possible de l'exposition alimentaire
- Difficulté à se rappeler les expositions domestiques anciennes

Etude multicentrique au niveau national en cours

2) Exposition aux pesticides

- Population étudiée plutôt **urbaine**
- 75%** des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3%** ont été exposés professionnellement aux pesticides
 - Croisement avec la matrice PESTIMAT en cours pour identifier exposition aux fongicides SDHi
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité



Astrid Coste⁽¹⁾, Alexandre Buffet⁽²⁾, Margaux Duboeuf⁽¹⁾, Sabrina Boudif⁽²⁾, Lény Grassot⁽¹⁾, Boutheina Ouelaa⁽²⁾, Annabelle Sueur⁽¹⁾, Timgad Lounis⁽²⁾, Olivia Pérol⁽¹⁾, Béatrice Fervers⁽¹⁾, Anne-Paule Gimenez Roqueplo⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département Prévention Cancer Environnement ; INSERM UMR 1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement ; 28 Rue Laennec 69008 Lyon
2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

1. Contexte

- Paragangliome et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires : pathologies rares (incidence)
- Patients avec des mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspects, en particulier la famille des fongicides SDHi
- Utilisation croissante des SDHi

➔ **Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHi, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.**

2. Matériel

Design

- Etude cas-témoins monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou avec un recrutement entre mars et juillet 2022

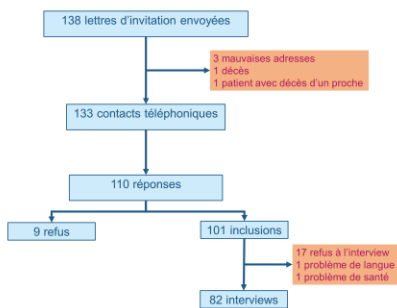
Population

- Cas : patients avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation SDHx indemnes de PPGL
- Appariement : non apparenté, âge + ou - 5 ans, type de mutation SDHx

Recrutement

- Priorisation des cas et témoins à recruter selon leur « appariabilité »
- Premier contact par le centre recruteur (lettre d'information, appel)
- Interview très proche de l'inclusion (1 à 2 semaines)

Diagramme de flux



Recueil des données

Questionnaire téléphonique par IPSOS :



Questionnaire spécifique sur manipulation de pesticides

3. Méthodes

Mesure de l'exposition

- Analyse des données manquantes sur les expositions domestiques
- Utilisation de Corine Land Cover pour estimer la proximité aux champs
- Croisement avec matrice Pesticat pour identifier les expositions professionnelles aux SDHi (en cours)

Facteurs de confusion

Caractéristiques générales (mode de vie, socio-économiques), exercice d'un sport en altitude, utilisation d'huile essentielle, histoire médicale

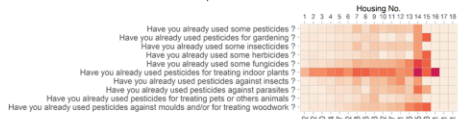
4. Résultats préliminaires

Taux de participation

- 73% des sujets éligibles ont été inclus dans l'étude
- 81% des inclus ont répondu au questionnaire
- À la fois chez les cas et les témoins

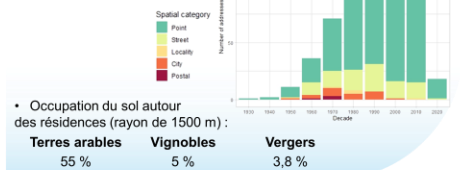
Usage de pesticides domestique et professionnel

- Population étudiée plutôt **urbaine**
- 75% des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3% ont été exposés professionnellement aux pesticides
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Exposition environnementale

- Bonne qualité du géocodage
- Constante dans le temps



5. Discussion

Résultats principaux

- Excellent taux de participation
- Bonne qualité du géocodage

Forces

- Optimisation de l'appariement des cas et témoins
- Recueil exposition vie entière

Limites

- Pas de recueil possible de l'exposition alimentaire
- Difficulté à se rappeler les expositions domestiques anciennes

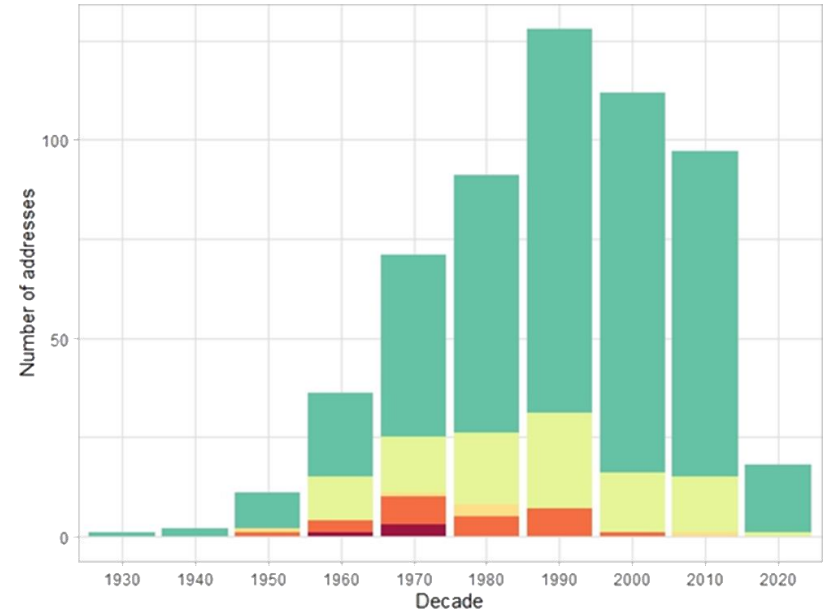
Etude multicentrique au niveau national en cours

3) Exposition environnementale

- Histoire résidentielle
- Bonne qualité du géocodage
 - Constante dans le temps

Spatial category

- Point
- Street
- Locality
- City
- Postal



- Croisement avec la base Corine Land Cover pour estimer l'occupation du sol (OCS) du dernier logement
- OCS autour des résidences (rayon de 1500 m) :

Terres arables

55 %

Vignobles

5 %

Vergers

3,8 %

Impact de l'exposition aux fongicides SDHi sur le risque de paragangliome chez les sujets à risque de paragangliome héréditaire déterminé par SDH : étude de faisabilité



Astrid Coste⁽¹⁾, Alexandre Buffet⁽²⁾, Margaux Duboeuf⁽¹⁾, Sabrina Boudif⁽²⁾, Lény Grassot⁽¹⁾, Boutheina Ouelaa⁽²⁾, Annabelle Sueur⁽¹⁾, Timgad Lounis⁽²⁾, Olivia Pérol⁽¹⁾, Béatrice Fervers⁽¹⁾, Anne-Paule Gimenez Roqueplo⁽²⁾

1, Centre Léon Bérard, Département Prévention Cancer Environnement ; INSERM UMR 1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement ; 28 Rue Laënnec 69008 Lyon
2, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, F-75015 Paris, France; Université Paris Cité, F-75006 Paris, France

1. Contexte

- Paragangliome et phéochromocytomes (PPGL) héréditaires : pathologies rares (incidence)
- Patients avec des mutations constitutionnelles sur un gène SDHx
- Gènes SDHx codent pour la succinate déshydrogénase
- Implication de facteurs environnementaux ?
- Pesticides suspects, en particulier la famille des fongicides SDHi
- Utilisation croissante des SDHi

➔ **Evaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique cas-témoins portant sur le lien entre pesticides, en particulier les fongicides SDHi, et le risque de PPGL lié aux gènes SDHx.**

2. Matériel

Design

- Etude cas-témoins monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou avec un recrutement entre mars et juillet 2022

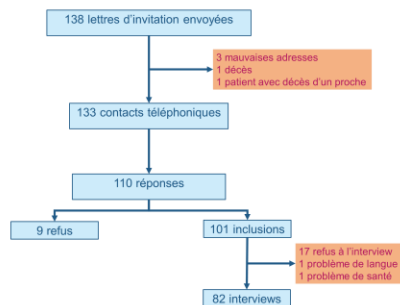
Population

- Cas : patients avec un diagnostic de PPGL entre 2000 et 2021
- Témoins : porteurs d'une mutation SDHx indemnes de PPGL
- Appariement : non apparenté, âge + ou - 5 ans, type de mutation SDHx

Recrutement

- Priorisation des cas et témoins à recruter selon leur « appariabilité »
- Premier contact par le centre recruteur (lettre d'information, appel)
- Interview très proche de l'inclusion (1 à 2 semaines)

Diagramme de flux



Recueil des données

Questionnaire téléphonique par IPSOS :



Questionnaire spécifique sur manipulation de pesticides

3. Méthodes

Mesure de l'exposition

- Analyse des données manquantes sur les expositions domestiques
- Utilisation de Corine Land Cover pour estimer la proximité aux champs
- Croisement avec matrice Pestimat pour identifier les expositions professionnelles aux SDHi (en cours)

Facteurs de confusion

Caractéristiques générales (mode de vie, socio-économiques), exercice d'un sport en altitude, utilisation d'huile essentielle, histoire médicale

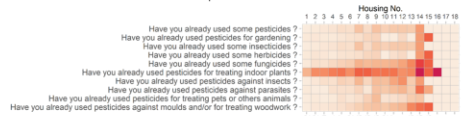
4. Résultats préliminaires

Taux de participation

- 73% des sujets éligibles ont été inclus dans l'étude
- 81% des inclus ont répondu au questionnaire
 - À la fois chez les cas et les témoins

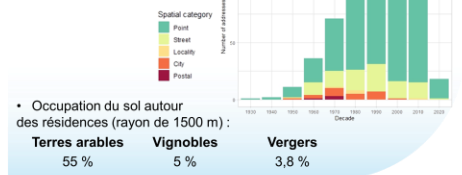
Usage de pesticides domestique et professionnel

- Population étudiée plutôt urbaine
- 75% des répondants ont été exposés aux pesticides domestiques
- 3% ont été exposés professionnellement aux pesticides
- Faible taux de données manquantes sur les résidences récentes



Exposition environnementale

- Bonne qualité du géocodage
- Constante dans le temps



5. Discussion

Résultats principaux

- Excellent taux de participation
- Bonne qualité du géocodage

Forces

- Optimisation de l'appariement des cas et témoins
- Recueil exposition vie entière

Limites

- Pas de recueil possible de l'exposition alimentaire
- Difficulté à se rappeler les expositions domestiques anciennes

Etude multicentrique au niveau national en cours

4) Conclusion & Remerciements

- Cette première phase de l'étude (PGL.EXPO-1) a démontré sa faisabilité avec un taux de participation élevé et une évaluation possible de l'exposition aux pesticides, y compris pour les expositions anciennes.
- Ces résultats ont permis de valider le lancement de ce projet au niveau national (PGL.EXPO-2) et d'affiner sa méthodologie.

Ce projet a été financé par l'Anses dans le cadre de la phytopharmacovigilance



<https://www.anses.fr/fr/content/la-phytopharmacovigilance>