

2023-2024

Mention Toxicologie Ecotoxicologie

Spécialité Toxicologie Humaine et Environnementale

**Mise en place de l'interface
AGIR et gestion des risques
d'exposition aux CMR, dont le
tamoxifène dans l'équipe
Carme du laboratoire MitoVasc.**

-

Hugo JOUVET

Sous la direction de :

Anne-Laure GUILBAUD GUIHOT | Ingénieure d'étude
en technique biologique et Assistante de prévention

Hélène TRICOIRE-LEIGNEL | Enseignante-chercheuse



**FACULTÉ
DES SCIENCES**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

www.univ-angers.fr/sciences

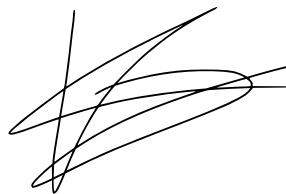
Engagement de non-plagiat

Je, soussigné(e), JOUVET Hugo

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Nom-Prénom : JOUVET Hugo



Cet engagement de non-plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

Mise en place du logiciel AGIR et gestion des risques d'exposition aux CMR, dont le tamoxifène dans l'équipe Carme du laboratoire MitoVasc.

Hugo JOUVET

Résumé

Les chercheurs travaillant dans des structures de recherche sont quotidiennement exposés à des molécules et mélanges à risques. C'est pourquoi il est nécessaire de faire l'inventaire de ces composés afin d'en connaître l'abondance mais également les risques que peuvent encourir les chercheurs lors de leur utilisation. Pour cela, l'INSERM a mis en place un logiciel d'Aide à la Gestion et l'Inventaire des Risques (AGIR) afin de connaître et de localiser chaque risque chimique et biologique au sein d'un laboratoire. Parmi les risques chimiques, les substances cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) sont largement utilisées et doivent être clairement identifiées. La mise en place de l'interface AGIR au sein de l'équipe Carme a permis l'inventaire d'environ 750 produits/mélanges chimiques ainsi que l'identification de près de 20% de CMR. Ces derniers ont d'ailleurs pu être localisés au sein du laboratoire. Une attention particulière s'est portée sur l'utilisation du tamoxifène. En effet, cette molécule est classée cancérogène et reprotoxique avérée mais est malgré tout utilisée pour induire l'extinction ciblée du gène Opa1 via le système Cre/Lox. L'analyse bibliographique a mis en évidence deux modes d'action du tamoxifène dont l'un semble être à l'origine de l'apparition de cancer notamment dans l'endomètre. Ces informations ont permis la caractérisation d'actions potentielles à mettre en œuvre afin de réduire le risque encouru lors de sa manipulation.

Mots-clés : Interface AGIR, réglementation, CMR, Tamoxifène, toxicité

Abstract

Searchers working in a research institute, are daily exposed to molecules and risky mixtures. That is why it is necessary to take inventory of these compounds to know their abundance but also risks that researchers may incur. For that, INSERM created the AGIR software to know and locate every chemical and biological risks in a research institute as a lab. Among chemicals risks, carcinogenic, mutagenic and reprotoxic substances (CMR) are widely used and must be clearly identified.

The implementation of the AGIR interface within the Carme team has enabled the inventory of some 750 chemical products/mixtures and the identification of almost 20% of CMRs. These ones have been in the laboratory. Particular attention was paid to the use of tamoxifen. Tamoxifen is classified as a known carcinogen and reprotoxic but is nevertheless used to induce the KO of the Opa1 gene via the Cre/Lox system. The literature review highlighted two modes of action of tamoxifen, one of which appears to be responsible for the development of cancer, notably in the endometrium. This information have enabled us to characterize potential actions to be taken to reduce the risk incurred when tamoxifen is handled.

Keywords: AGIR interface, regulation, CMR, Tamoxifen, toxicity



Abréviations

4-OH-TAM : 4-hydroxy-tamoxifène

AGIR : Application pour la gestion et l'inventaire des risques

BET : Bromure d'Éthidium

CI50 : Concentration Inhibitrice 50%

CLP : Classification Labelling Packaging

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

CYP : Cytochrome P450

DUER : Document Unique d'Évaluations des Risques

E2 : 17- β -estradiol

ECHA : European Chemicals Agency

EPI : Équipements de Protections Individuel

EPC : Équipements de Protections Collectif

ER : Récepteur aux œstrogènes

ERE : Éléments de réponses aux œstrogènes

FDS : Fiche de Données de Sécurité

FIE : Fiches individuelle d'exposition

GPGR : Récepteur aux œstrogènes couplé aux protéines G

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

RCPG : Récepteurs Couplés à la Protéine G

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals

SERM : Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes

TAM : Tamoxifène

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

1. Introduction

D'après le Robert, un risque est « l'éventualité d'un évènement qui peut causer un dommage » [1]. En toxicologie, le risque est la probabilité que des effets néfastes sur la santé humaine se produisent à la suite d'une exposition à des agresseurs environnementaux d'origine chimique, physique ou biologique [2]. Or, travailler dans un laboratoire implique une exposition quasi quotidienne à des produits ou substances à risques. Lorsque l'on parle de risque dans un laboratoire, on se base donc sur la dangerosité du produit ainsi que l'exposition que l'on a de ce même produit. Un des risques présent dans une structure de recherche, est le risque chimique. L'utilisation de produits chimiques augmente les risques d'endommager sa santé, mais également celles des autres et l'environnement. C'est pourquoi il est important

de mettre en place des moyens de gérer ce risque afin d'en limiter les dommages pour les utilisateurs. Ainsi, la gestion des risques est devenue primordiale dans les laboratoires, avec notamment l'obligation à partir de 1985, de désigner des agents chargés de la mise en œuvre des règles d'hygiène et de sécurité [3]. Ceux-ci ont pour rôle d'améliorer les méthodes de travail, prévenir des dangers qui peuvent impacter la santé des salariés ou encore informer les employeurs des potentiels problèmes de sécurité. C'est en février 2012 que le décret est modifié afin de faire évoluer le rôle de ces agents. En effet, ces derniers sont dorénavant nommés **assistants de prévention** et doivent participer à l'amélioration de la prévention des risques, mais également à la sensibilisation et la formation du personnel. La nomination en tant qu'assistant de prévention est accessible à tous les personnels moyennant une formation adéquate. Le responsable de la sécurité et de la protection des



employés reste l'employeur [4]. Les actions de prévention à l'échelle de l'Union européenne se concrétisent notamment par la création de l'ECHA (European Chemicals Agency) en 2006, garant de la mise en œuvre des différents règlements européens tels que les règlements REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals) ou CLP (Classification Labelling Packaging) [5]. Le règlement REACH est entré en vigueur peu après la création de l'ECHA, et permet la sécurisation de la fabrication et l'utilisation de produits chimiques dans l'industrie européenne [6]. L'objectif principal de ce règlement est de « recenser, évaluer et contrôler les substances chimiques fabriquées, importées, mises sur le marché européen » [7]. Le règlement CLP, entré en vigueur quant à lui en 2008, a pour rôle principal de classer les substances selon leur degré de dangerosité. Ce règlement introduit également l'harmonisation de l'étiquetage des produits et celle des pictogrammes de dangers. Depuis 2015, le règlement CLP est l'unique texte réglementaire qui concerne l'étiquetage et la classification des substances chimiques et des mélanges [8].

La gestion des risques peut se décomposer en trois grands axes qui sont 1) **l'évaluation des risques**, 2) la mise en œuvre d'un **plan d'action de prévention** et enfin 3) le **contrôle de l'efficacité des actions** menées [9]. L'évaluation des risques implique elle-même 3 étapes : a) l'identification des dangers, b) l'évaluation des dangers et enfin c) le contrôle du risque. La **Fiche de Données de Sécurité (FDS)** est le principal outil d'identification des dangers : elle renseigne l'utilisateur sur la composition du produit mais également sur les dangers encourus et les informations réglementaire du produit. À partir de 1978, plusieurs fabricants de divers secteurs industriels ont commencé à fournir les données de sécurité de leurs produits via des formulaires spécifiques [10]. C'est en 1988, que le ministère du travail rend obligatoire la fourniture d'une FDS pour les produits chimiques dangereux,

l'employeur étant dans l'obligation de transmettre au médecin du travail, la totalité des FDS des produits utilisés [11]. En 1991, l'Union Européenne précise le contenu d'une FDS en imposant notamment la présence de 16 rubriques différentes. Parmi ces rubriques, on trouve : informations sur les effets écotoxicologiques, premiers secours ou encore transport [12]. Après avoir identifié le danger d'une substance chimique, il est important d'évaluer sa dangerosité en précisant notamment l'exposition potentielle des utilisateurs à ce produit considéré dangereux. En 2001, le Code du travail oblige l'employeur, à établir une fiche d'exposition pour chacun de ses employés afin de suivre, au cours de l'année, les substances chimiques auxquelles ils sont exposés [13]. Ces **fiches individuelles d'expositions (FIE)** sont également transmises au médecin du travail, et permettent un véritable inventaire de toutes les expositions. Combiné à l'identification des dangers d'un produit, l'employé est capable de caractériser le risque qu'il encourt en manipulant cette substance. À la suite de cela, il est alors possible de classer les risques afin de traiter en priorité les plus importants et de proposer des mesures de prévention. L'institut national pour la sécurité et la santé au travail des États-Unis (NIOSH) a établi, sous forme de graphique, une hiérarchie des contrôles, dans le but de réduire ou d'éliminer le danger au travail [14]. Cette dernière organise les solutions possibles, de la plus à la moins efficace, pour réduire le danger. La plus efficace étant l'élimination, soit l'arrêt de l'utilisation du produit à risque et la moins efficace étant, les Équipements de Protection Individuel (EPI) [15]. Ce classement permet une prise de décision éclairée et efficace pour l'installation de procédés visant à protéger à la fois les utilisateurs et l'environnement. Après avoir réalisé l'évaluation des risques, l'employeur les consigne dans le Document Unique d'Évaluation des Risques (DUER) qui dresse le bilan annuel de l'établissement. Il comporte l'inventaire des risques identifiés et propose des solutions afin de les réduire [16]. Chaque



laboratoire a donc l'obligation de tenir à jour ce registre ainsi que l'inventaire des produits chimiques et de les mettre à disposition des employés avec un accès facilité aux FDS. C'est dans cette optique que l'interface AGIR (Application pour la Gestion et l'Inventaire des Risques) a été créée en 2017 par l'INSERM.

Alors qu'un nouveau bâtiment dédié à la recherche était sur le point d'être construit, Ludovic GALAS, a été chargé de définir les risques associés à ce bâtiment dont la capacité d'accueil était prévue pour 200 personnes. Le dépôt du permis de construire de ce laboratoire, a nécessité l'identification et la localisation des risques chimiques potentiels. Pour cela, M. GALAS a tout d'abord développé EasyLab Manager, une interface qui lui a permis de gérer les activités rencontrées dans les structures de recherche biologique et biomédicale. Environ 859 produits chimiques ont été initialement recensés dans cette base de données. Forte de son succès lors de l'installation dans le nouveau bâtiment, elle devient l'Application pour la Gestion et l'Inventaire des Risques (AGIR) au sein du portail national de l'Inserm [17]. Cette dernière centralise les informations concernant les produits utilisés, leurs FDS et les risques chimiques ou biologiques associés. Il est également possible de produire et d'enregistrer chaque FIE directement sur l'interface, permettant une centralisation de toutes les fiches du personnel évoluant dans la structure. Il s'agit d'un véritable atout lors de la prévention des risques chimiques en facilitant la tâche des assistants de prévention, mais aussi de tous les employés de la structure. AGIR permet de se renseigner plus facilement sur les risques chimiques présents au laboratoire. Parmi ces risques, certains causent des dommages plus importants sur la santé humaine et sont donc plus préoccupants : c'est le cas des produits Cancérigène, Mutagène ou Reprotoxique (CMR).

Un produit CMR peut être une substance qui provoque ou augmente la fréquence de survenue

d'un cancer (effet cancérogène) et/ou qui modifie de façon irréversible les caractères génétiques d'un individu et qui vont être transmissibles à sa descendance (effet mutagène) et/ou qui altère soit la fonction de reproduction d'un individu soit le développement de sa descendance (effet reprotoxique) [18]. Ces produits sont inquiétants, car leurs effets endommagent gravement la santé humaine. Le règlement CLP classe les produits CMR en 3 catégories : 1A, 1B, 2 [19]. La catégorie 1A correspond aux CMR dont les effets sont avérés et prouvés par des études basées sur des données humaines. La catégorie 1B, quant à elle, correspond aux CMR dont les effets sont présumés par des études basées sur des données animales. Enfin, la catégorie 2 s'adresse aux produits CMR dont les effets sont suspectés, les conclusions des études les concernant n'étant pas assez convaincantes. Un produit peut être concerné par plusieurs catégories comme il peut n'être concerné que par une seule catégorie. Par exemple, le chloroforme est un produit CMR, cancérogène et reprotoxique de catégorie 2 [20], contrairement au 2-mercaptoéthanol qui est uniquement Reprotoxique de catégorie 2 [21]. Au vu des risques qu'encourent celles/ceux qui manipulent des CMR, les employeurs sont dans l'obligation de limiter l'exposition, et si possible de remplacer les substances CMR par un produit ou des procédés moins dangereux [22]. Dans tous les cas, l'obligation réglementaire implique la restriction à la fois du nombre d'employés exposés, des quantités de produits CMR utilisées, ainsi que la mise en place de protocoles spécifiques de la manipulation afin de réduire les risques associés [23]. De plus, chaque utilisateur de produits CMR doit respecter 10 obligations réglementaires, tels que le suivi d'une formation sur les risques liés aux CMR, la manipulation strictement réalisée sur des postes balisés ou encore le respect des règles de stockage et d'élimination de ces produits [24]. Parmi les substances CMR utilisées au laboratoire, le tamoxifène est de ceux qui sont le plus surveillé, car il est cancérogène 1A et reprotoxique 1A.



Le tamoxifène est une substance anti-œstrogénique par inhibition compétitive de la liaison de le 17-β-estradiol (E2) avec ses récepteurs. Il possède également des effets œstrogéniques sur certains tissus tels que l'endomètre ou les os [25]. Ce qui fait de lui, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), son action dépendra du tissu dans lequel il se situe [26]. Il est notamment utilisé dans le cadre d'une hormonothérapie contre le cancer du sein hormonodépendant et est même l'un des traitements les plus prescrits chez la femme non-ménopausée [27]. Dans le laboratoire de l'équipe Carme, il est utilisé pour induire une extinction de gène spécifique via le système CreLox [28]. Son caractère CMR fait du tamoxifène, une substance à surveiller et à manipuler avec précaution, c'est pourquoi lors de ce stage, il a été mené une recherche bibliographique sur ce produit afin d'en évaluer la toxicité. À la suite de cette recherche, le protocole déjà existant a pu être rediscuté avec les personnes qui l'appliquent en vue d'analyser les améliorations possibles afin de réduire les risques d'exposition. Également durant ce stage, l'interface AGIR a pu commencer à être mise en place et une présentation au reste de l'équipe a été faite dans le but de perpétuer son utilisation dans l'avenir.

2. Matériels & Méthodes

2.1. Mise en place de l'interface AGIR

2.1.1. Inventaire des produits chimiques

La totalité des salles ont été visitées afin de lister les produits chimiques en se basant sur des inventaires existants. Chaque armoire, réfrigérateur, congélateur ou placard a été inspecté : si le produit n'était pas indiqué sur l'inventaire, il était alors ajouté. Lorsqu'une salle ne disposait pas d'inventaire, une liste sous forme d'un tableur Excel était créé.

2.1.2. Structuration du laboratoire sur l'interface AGIR

La localisation des substances identifiées, nécessite l'annotation des salles du laboratoire sur l'interface AGIR. Pour cela, le plan du laboratoire a été renseigné dans l'onglet « Bâtiments » et les salles ont été listées sous forme d'« Emplacements » dans la rubrique portant le même nom. De plus, pour chaque salle, ont été créés des « Sous-Emplacements » qui correspondent aux réfrigérateurs, congélateurs, armoires et/ou placards.

2.1.3. Identification des substances

L'interface AGIR possède un référentiel national d'environ 1100 substances dont les mentions de dangers, les pictogrammes, le numéro CAS ou encore le classement CMR sont déjà renseignés. La recherche d'une substance dans ce référentiel national s'effectue via le numéro CAS. Dans le cas où la substance est déjà répertoriée, son enregistrement dans le référentiel local spécifique au laboratoire est rapide et nécessite trois indications supplémentaires : l'état physique dans lequel elle est stockée au sein du laboratoire, le fabricant et la FDS.

2.1.4. Implémentation des substances

Si une substance n'est pas répertoriée dans le référentiel national, il est nécessaire d'identifier son numéro CAS, son classement CMR, si elle est soumise à une contrainte réglementaire et si elle est harmonisée par l'Union Européenne. Ces informations sont disponibles idéalement sur une page web dédiée à partir du site internet de l'ECHA et sinon directement sur la FDS du fabricant. Un produit est considéré « harmonisé Union européenne » s'il possède un numéro INDEX. Un produit est sous contrainte réglementaire (psychotropes, stupéfiants et médicaments) si, une autorisation administrative est demandée lors de l'achat. Une fois la substance créée, il est nécessaire de renseigner



l'état physique dans lequel elle se trouve, son fabricant et sa FDS. De plus, les informations supplémentaires telles que les mentions de dangers et les pictogrammes associés à cette substance doivent être indiquées et sont disponibles sur le site de l'ECHA et/ou la FDS. Par principe de précaution, il a été choisi de se baser sur les informations du site de l'ECHA qui mentionne systématiquement un nombre supérieur de dangers par rapport à la FDS.

Au laboratoire se trouve également des mélanges qui sont ajoutés dans l'interface AGIR en suivant la procédure suivante. Un mélange ne disposant pas de numéro CAS, il faut alors renseigner les numéros CAS des produits les plus présents qui sont listés dans la composition du mélange disponible sur la FDS. Seulement 2 numéros CAS seront notés (le nombre de caractères étant limité), et la composition sera décrite dans la case « Remarques ». Dans le cas où la composition du mélange n'est pas disponible, aucun numéro CAS ne sera indiqué.

2.1.5. *Assignment des substances*

Après avoir renseigné la totalité des substances et mélanges du laboratoire sur l'interface AGIR, il est nécessaire de les assigner à une salle et si possible, à un sous-emplacement de cette salle. Pour cela, il suffit de se rendre sur la page du produit dans le référentiel local, puis de sélectionner, dans l'onglet « Emplacements », la localisation précise du produit.

2.2. *Identification/Analyse des risques CMR*

2.2.1. *Analyse des risques CMR avec les données d'AGIR*

L'interface AGIR permet l'exportation de l'inventaire du référentiel local sous la forme d'un tableur Excel. Différents graphiques ont été réalisés afin 1) de visualiser la répartition des substances chimiques dans les différentes salles du laboratoire et 2) de localiser les produits CMR

dans le laboratoire et d'en déterminer la proportion.

2.2.2. *Identification des dangers du tamoxifène (recherche bibliographique)*

Parmi les produits CMR du laboratoire, une attention particulière s'est portée sur l'utilisation du tamoxifène et les risques encourus lors de sa manipulation. Le mode d'action du tamoxifène permet d'identifier les dangers encourus. Pour ce faire une recherche bibliographique a été réalisée à l'aide de PubMed [29] et de Google Scholar [30] via les mots-clés suivants : Tamoxifen, estrogen receptors (ER), breast cancer, CreLox system, endometrial cancer, pharmacology. Les publications qui ont été retenues sont celles où le modèle biologique était soit murin soit humain, la voie d'exposition orale ou respiratoire et où les données expérimentales montraient l'effet cancérigène du tamoxifène. Les informations dédiées au tamoxifène et formulations associées ont été extraites du site de référence des produits de santé (Vidal) [25] afin d'identifier les caractéristiques des médicaments contenant la substance et sur la posologie. Les informations concernant la pharmacologie et les propriétés physico-chimiques du tamoxifène ont été obtenues à partir du site de l'IUPHAR [31] et/ou de la Fiche de Données de Sécurité [32].

2.2.3. *Évaluation des dangers du tamoxifène*

La caractérisation de l'exposition au tamoxifène est indispensable à l'évaluation du risque encouru par l'utilisateur de cette molécule. C'est pourquoi, ont été analysés le protocole et le lieu d'utilisation du tamoxifène, les conditions de stockage et la gestion de son élimination en concertation avec les personnes qui manipulent et/ou sont en contact avec la molécule.



2.2.4. Contrôle du risque associé à l'utilisation du tamoxifène

Pour évaluer la gestion du risque, ont été répertoriés les différentes mesures mise en œuvre au laboratoire.

3. Résultats/Analyse bibliographique

3.1. Mise en place de l'interface AGIR

Au sein du laboratoire, 695 produits/mélanges chimiques différents ont pu être renseignés sur l'interface AGIR. Ces produits chimiques sont répartis dans 12 salles différentes [33] et comme une substance peut se retrouver dans plusieurs salles, on dénombre 750 produits.

64% des produits chimiques dans le laboratoire ont été renseignés manuellement dans AGIR (Fig.1), ce qui représente 415 substances et mélanges. À contrario, seulement 235 substances étaient déjà enregistrées dans le référentiel national (1198 produits).

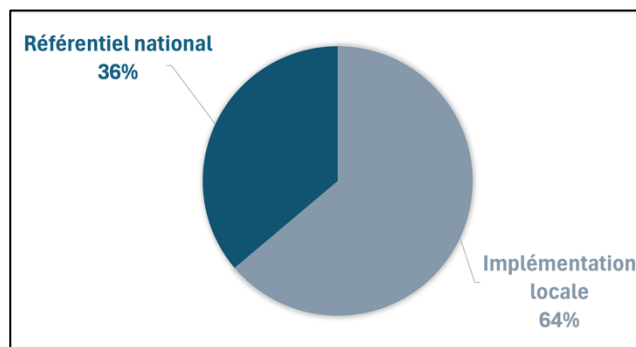


Figure 1 : Graphique montrant la proportion de produits renseignés depuis le référentiel national et les produits renseignés manuellement sur le référentiel local.

L'interface AGIR permet également de visualiser un plan du laboratoire interactif (déplacement du curseur) [34] où se trouvent les risques principaux encourus dans chaque pièce ainsi que le nombre de produits chimiques associés.

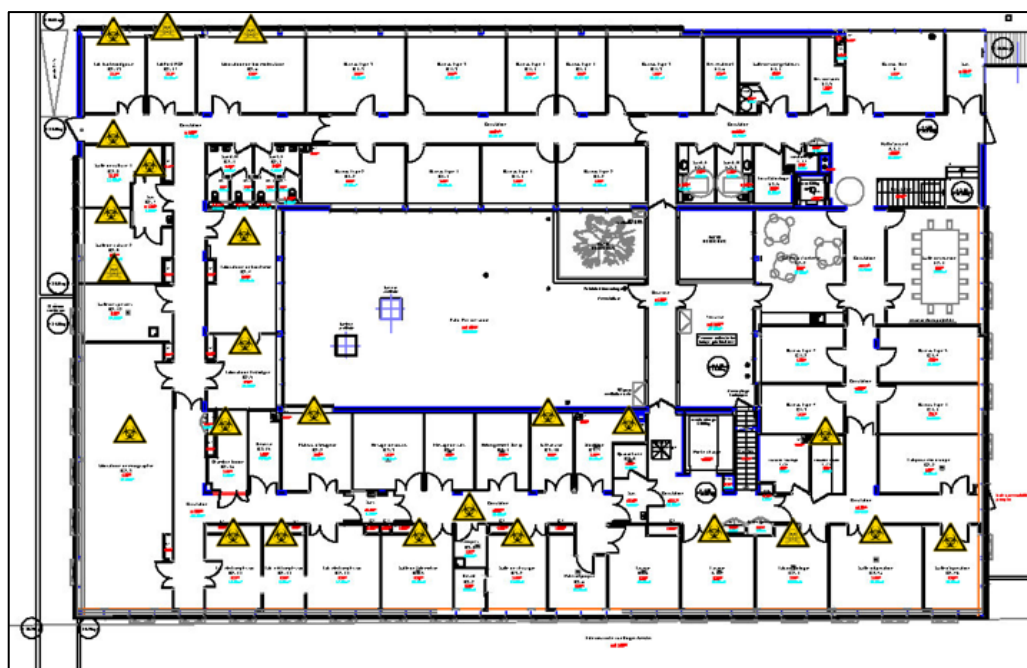


Figure 2 : Plan du laboratoire de l'équipe Carme exporté à partir de l'interface AGIR.

On peut voir sur ce plan (Fig. 2), que le risque majeur dans le laboratoire, est le risque biologique, qui représente donc le risque primaire, renseigné lors de la saisie des salles. Cependant, une salle où sont manipulés des animaux et des tissus animaux n'exclut pas l'utilisation de produits CMR. Ainsi le risque chimique sera annoté dans la salle en tant que risque secondaire.

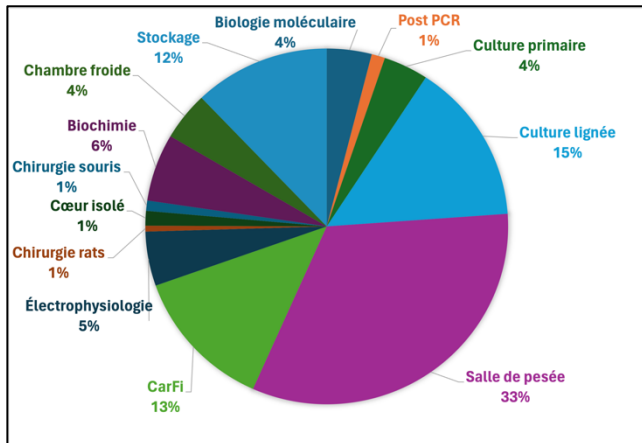


Figure 3 : Graphique montrant la répartition des substances chimiques dans le laboratoire.

Concernant la répartition des produits dans les différentes salles du laboratoire, plus de 70% sont distribués dans 4 salles : la salle de culture lignée, la salle Carfi (Cardiovascular Function In vitro), la salle de stockage d'histologie ainsi que la salle de pesée qui inclut 3 armoires ventilées (Acides/bases, solvants et conditionnements solides) et qui concentre donc la majorité des produits chimiques (Fig.3). Le risque chimique est alors plutôt concentré dans ces emplacements sachant que la salle de pesée est utilisée par la majorité des agents du laboratoire. En effet, toutes les substances sont pesées dans cette salle, sans tenir compte du classement CMR et de la dangerosité du produit. Or, lors de la pesée d'une substance CMR, des particules peuvent se retrouver sur la balance et/ou sur les outils utilisés durant la pesée. Ainsi le risque d'exposition ne concerne désormais pas uniquement la personne qui pèse la substance mais également les personnes qui utiliseront ce même matériel.

Suite à l'implémentation de l'interface d'AGIR, l'ensemble des membres de l'équipe Carme ont été réunis afin de leur présenter les fonctionnalités de l'interface pour une utilisation dans les meilleures conditions. En parallèle, un diaporama tutoriel a été établi ainsi qu'un arbre de décision (Annexe 1) permettant de faciliter la tâche des assistants de prévention et/ou référents de salles qui alimenteront par la suite le référentiel local.

3.2. Identification/Analyse des risques CMR

Risques CMR au sein du laboratoire

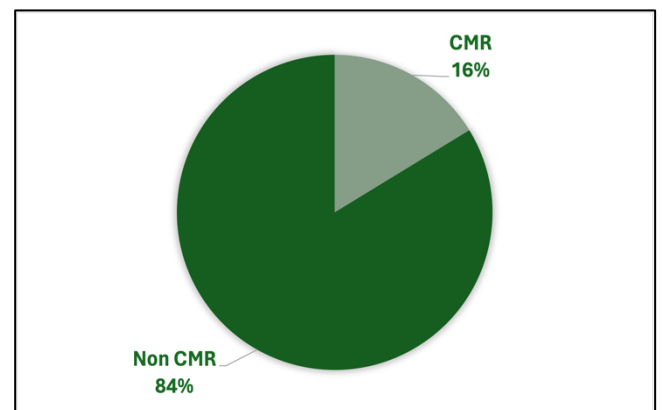


Figure 4 : Graphique représentant la proportion de CMR au sein du laboratoire de l'équipe Carme.

Parmi les 750 substances enregistrées au laboratoire, on retrouve 16% de produits CMR (Fig.4) soit environ 1/5 de la totalité des produits. Une telle quantité de substances CMR n'est pas négligeable dans la prévention des risques du laboratoire (Entre 50 et 100% de l'effectif y est exposé selon le DUER du laboratoire), dans la mesure où il n'existe pas de poste de pesée spécialisé pour les produits dangereux tels que les CMR. Cette situation a pour conséquence une exposition potentielle indirecte aux produits CMR pour des employés qui n'en n'utilisent pas. Les CMR pouvant être sous forme de poudre, il est alors possible qu'une partie se répande autour de la balance, qui n'est pas placée sous la sorbonne. Les poussières de produits CMR peuvent donc se retrouver dans l'air et mettre en danger

quiconque pénétrerait dans cette pièce. De plus, si on s'intéresse à la quantité de produits CMR dans la salle de pesée (Fig. 5), on observe que sur les 246 produits chimiques contenus dans cette salle, 49 ont des effets CMR. Or ces derniers sont stockés dans les mêmes armoires ventilées que les autres produits, ce qui peut encore une fois exposer indirectement des personnes qui ne sont pas formées ou pas averties de la présence de ces produits.

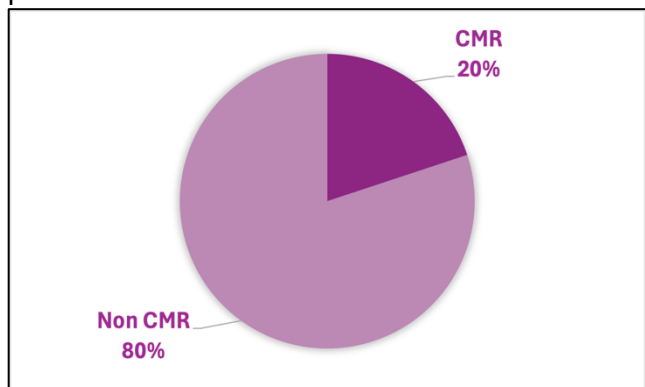


Figure 5 : Graphique représentant la proportion de produits CMR dans la salle de pesée du laboratoire de l'équipe Carme.

3.3. Le tamoxifène

Le tamoxifène (TAM) est utilisé dans le cadre de traitement contre le cancer du sein hormonodépendant. Ce traitement est alors considéré comme une hormonothérapie car il bloque l'effet des œstrogènes responsables de la pathologie [27]. La

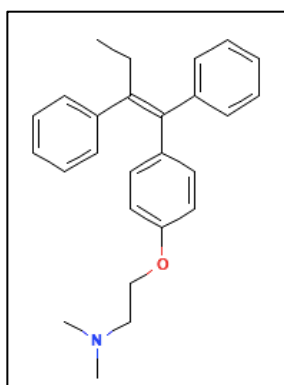


Figure 6 : Structure du tamoxifène

posologie de ce traitement correspond à une prise quotidienne de 20 mg de tamoxifène par voie orale, en 1 à 2 prises pendant 5 ans [25]. Le tamoxifène est également utilisé dans le cadre de la recherche pour induire une extinction de gène spécifique et c'est dans ce cadre-là que nous évaluerons le risque qu'il fait encourir à ceux qui l'utilisent. En effet, le TAM est classé comme Cancérigène et Reprotoxique de type 1A [35], soit

un cancérigène et reprotoxique avéré, l'un des risques liés à son utilisation étant le développement d'un cancer de l'endomètre. Il est donc important, de d'abord connaître la pharmacocinétique du TAM afin de savoir comment il est distribué dans le corps, puis de connaître son mode d'action.

Pharmacologie du tamoxifène

Après ingestion, le pic de concentration de TAM dans le sang est observé au bout de 4 à 7 heures. Cette molécule se lie aux protéines sériques et possède un temps de demi-vie de 7 jours considéré comme assez long. La concentration sanguine en TAM atteindra un plateau pharmacocinétique entre 5 à 6 semaines après le début du traitement. Le tamoxifène est principalement métabolisé en N-desméthyl-tamoxifène par le Cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 puis en endoxifène par CYP2D6. La deuxième voie métabolique principale de cette molécule est la formation de 4-hydroxytamoxifène (4-OH-TAM) par CYP2D6 qui sera ensuite transformé en endoxifène par CYP3A4/5. Ces deux voies métaboliques correspondent respectivement à 92% et 7%, du métabolisme primaire du TAM [36] [37].

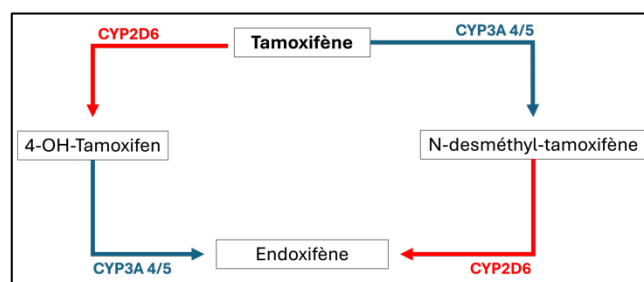


Figure 7 : Schéma simplifié du métabolisme du tamoxifène

Le N-desméthyl-tamoxifène est donc le métabolite majeur du TAM dans le plasma sanguin avec des concentrations se situant entre 280 et 800 nmol/L [38]. Cependant, il n'est pas le plus affiné sur les récepteurs aux œstrogènes. En effet, selon une étude de Furr *et al.* [39], le métabolite détecté en petites quantités dans le sang mais le plus affiné sur les récepteurs aux œstrogènes d'utérus de ratte est le 4-OH-TAM.



Ce dernier possède une Concentration Inhibitrice 50% (CI50) d'environ $2,5 \cdot 10^{-9}$ M, alors que celle de l'œstradiol est d'environ $4 \cdot 10^{-9}$ M, les CI50 du tamoxifène et du N-desméthyl-tamoxifène étant respectivement de $2,5 \cdot 10^{-7}$ M et $5 \cdot 10^{-7}$ M. Le fait que 4-OH-TAM ait une affinité supérieure à celle de l'E2 pour le récepteur aux œstrogènes est confirmé, par l'étude de Kuiper *et al.* [40], où il a été trouvé un K_i de 0,1 nM pour le 4-OH-Tamoxifène, 0,13 nM pour E2, 3,4 nM pour le Tamoxifène.

L'élimination du TAM et de ses métabolites se fait principalement par la voie biliaire. En effet, lors d'injection de tamoxifène radiomarqué, 26 à 51% de cette molécule a été retrouvée dans les fèces. Tandis qu'elle a été retrouvée en petite quantité dans les urines (9 à 14%) [41].

Mode d'action du tamoxifène

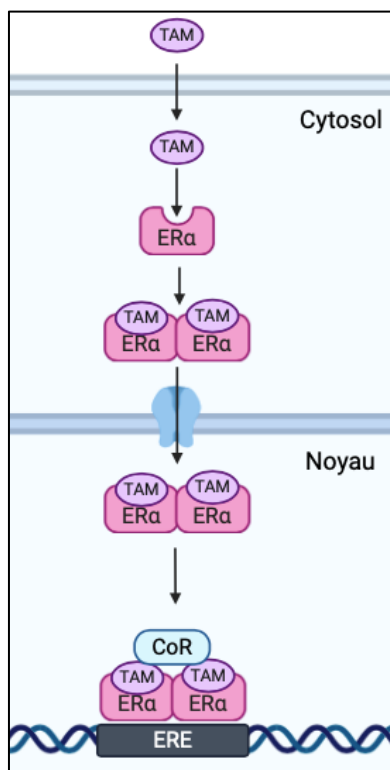


Figure 8 : Schéma représentant la liaison du tamoxifène (TAM) avec le récepteur aux œstrogènes (ER) dans une cellule. Le complexe TAM/ER recrute des Co-Régulateurs pour se fixer sur les Éléments de Réponses aux Œstrogènes (ERE)

Le tamoxifène est utilisé en tant qu'agent thérapeutique contre le cancer du sein mais est aussi responsable de la survenue de cancer de l'endomètre [42]. Cette molécule est alors considérée comme Modulateur Sélectif des Récepteurs aux Œstrogènes (SERM), car son action diffère en fonction du tissu dans lequel il se trouve : ainsi dans les tissus mammaires, il provoque des effets antagonistes sur les ER alors que dans les tissus utérins, il mime l'action de l'œstradiol. C'est l'action œstrogénomimétique qui est prise en compte dans l'analyse de risques à la suite de l'exposition de cette molécule. Dès que le TAM s'introduit dans la cellule, il se fixe au ER nucléaire. Le complexe TAM/ER nucléaire se dimérise afin de pouvoir pénétrer dans le noyau. En recrutant des co-activateurs ou co-régulateurs, le complexe TAM-ER se fixe sur l'élément de réponse à l'œstrogène (ERE) et active la transcription de gènes cibles (Fig.8) [43]. Dans le cas du cancer de l'endomètre, SRC-1 serait recruté par le complexe TAM-ER en tant que co-activateur afin d'induire la transcription du gène de c-myc, un proto-oncogène [44], qui lorsqu'il est surexprimé, stimule la prolifération et devient un oncogène. En effet, dans une étude *in vitro* de 2002 [45], il est montré que le TAM induit l'expression de c-myc dans des cellules de lignées Ishikawa (lignée de cellules de cancer de l'endomètre). De plus, le taux de SRC-1 est plus élevé dans les cellules Ishikawa que dans celles du cancer du sein (MCF-7). Pour confirmer que SRC-1 interagit avec le TAM, les chercheurs ont supprimé l'expression du gène codant pour SRC-1 et observé les conséquences sur les taux d'ARN messager de c-myc. Ces derniers sont en effet réduits lorsque SRC-1 n'est pas exprimé. TAM recrute donc SRC-1 en tant que co-activateur pour induire l'expression de c-myc.

Un autre mode d'action du TAM décrit dans une étude *in vivo* paru en 2021 [46], pourrait également expliquer la survenue de cancer de l'endomètre. En effet, les données montrent que TAM utilise et potentialise la voie de PI3K. À l'instar de l'œstradiol, TAM peut se fixer sur les deux types de récepteurs : les récepteurs

nucléaires cités précédemment et les récepteurs membranaires. Ces derniers sont ancrés à la membrane par la Cavéoline 1. Lorsque le TAM se fixe sur ce type de récepteur, le complexe TAM/ER se détache de la cavéoline afin d'activer un Récepteur différent, Couplé à la Protéine G (RCPG). À la suite de cela, peuvent être déclenchées plusieurs voies de signalisation dont celle de la Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), qui active Akt, une protéine inhibant l'apoptose et déclenchant des mécanismes de survie cellulaire [47]. Cette étude montre, une diminution du nombre de mutations d'une sous-unité de PI3K dans des prélèvements de tissus de cancers de l'endomètre causé par le tamoxifène par rapport à ceux causé par d'autres molécules. L'effet de ces mutations n'a pas encore été caractérisé mais on observe une augmentation de celles-ci dans la plupart des cancers. De plus, en marquant les protéines impliquées dans la voie PI3K tel que l'Akt, les chercheurs ont remarqué une augmentation significative de l'activation de cette voie chez des souris traitées au TAM par rapport aux souris contrôles. TAM induirait donc la survie cellulaire et l'inhibition de l'apoptose via la voie PI3K.

Utilisation au laboratoire

Au sein de l'équipe Carme, le tamoxifène est utilisé sous forme solide afin d'induire une extinction ciblée du gène Opa1 dans les tissus endothéliaux chez des souris disposant du génotype adéquat Cre/Lox. Pour cela, une solution à partir d'huile de maïs et de TAM est injectée quotidiennement pendant 5 jours, aux souris de génotype Cadherin5-CreERT2+Opa1loxP/loxP à raison d'une dose de 150 mg/kg. La construction génétique permettant l'extinction ciblée du gène Opa1 implique le croisement d'un premier animal disposant du gène Opa1 entouré de deux séquences appelées loxP avec un deuxième animal présentant le gène de la recombinaise Cre associé à ER et précédé du gène de la cadhérine 5 qui s'exprime uniquement dans les tissus endothéliaux. L'accouplement entre ces deux

animaux de fond génétique complémentaire permet l'extinction du gène Opa1 uniquement dans les tissus endothéliaux (Annexe 2). En effet, la transcription de la cadhérine 5 associée à celle du complexe créer permet la translocation nucléaire de la recombinaise Cre par fixation du TAM sur ER. La recombinaise Cre clive les séquences loxP éliminant ainsi le gène Opa1 dans les tissus endothéliaux uniquement (Annexe 3). La préparation d'un volume suffisant d'une solution de TAM injectée quotidiennement pendant la semaine, nécessite une pesée de la quantité adéquate. La balance est alors déplacée sous la sorbonne afin d'éviter l'exposition au TAM. De plus, l'expérimentateur.ice se munit de deux paires de gants, d'une blouse, de lunettes de protection et d'un masque FFP3. La pesée du TAM est effectuée en 5 tubes différents (5 jours d'injections) une seule fois le lundi matin pour toute la semaine. Le TAM est ensuite solubilisé dans de l'huile de maïs à la concentration de 15 mg/mL chaque jour de la semaine pour son injection. Si la dose de TAM pesée est supérieure à la dose calculée, la quantité d'huile de maïs est adaptée en vue d'éviter une manipulation supplémentaire de la poudre et donc une nouvelle exposition.

4. Discussion/Conclusion

Lors de ce stage, l'interface AGIR a été implémentée afin de commencer sa mise en place au sein du laboratoire. Sur 695 substances renseignées, seulement 235 l'ont été via le référentiel national. Ce dernier, qui contient malgré tout 1198 substances, n'a pas été suffisant pour documenter la totalité des produits chimiques du laboratoire. De plus, l'interface AGIR ne possède pas assez d'outils pour l'annotation des kits et mélanges, régulièrement utilisés en biologie moléculaire. Ceux-ci n'ont d'ailleurs pas été implémentés dans l'interface par manque de temps. Néanmoins, cette interface a permis la centralisation de plusieurs données : les FDS, l'inventaire des produits chimiques et à l'avenir celui des produits



biologiques et des FIE. Nous avons pu voir que la majorité des produits chimiques se situait dans la salle de pesée utilisée également pour leur stockage. Cette salle contient notamment des produits CMR qui sont pesés de la même façon que les autres produits chimiques. Or, selon l'article R4412-68 du code du travail français [48], les substances CMR doivent être utilisées dans un système clos telle qu'une salle banalisée. Dans le cas contraire, les employés sans EPI et présents dans cette salle de pesée/stockage, risquent d'être exposés indirectement à toute substance CMR. La banalisation d'un poste de pesée spécifique aux CMR permettrait de réduire ce risque. Actuellement, la mesure de réduction du risque d'exposition est effectuée par le déplacement de la balance sous la sorbonne de cette salle avant de procéder à la pesée CMR.

Grâce à l'interface AGIR, nous avons pu voir que les substances CMR représentent 16% des produits chimiques du laboratoire ce qui est loin d'être négligeable, sachant qu'entre 4 et 8,5% des cas de cancers annuels sont attribués à des facteurs professionnels en France [49]. Il est alors important d'éliminer ou de réduire ce risque. Par exemple, l'équipe Carme a remplacé le bromiure d'éthidium (BET), un marqueur d'acide nucléique, suspecté d'être mutagène [50], par un colorant moins toxique le gel Red [51]. L'utilisation accrue de contaminants environnementaux tels que les pesticides et les perturbateurs endocriniens au sein du laboratoire conforte le besoin de banaliser une salle pour le stockage et la pesée de ces molécules dangereuses qui sont préoccupantes au vu de leurs effets délétères sur la santé [52]. Dans le cas de la manipulation systématique de CMR, il est important pour l'employé de prévenir le médecin du travail de son exposition régulière à ce type de produits. Cela permet au médecin de connaître les risques encourus par la personne et ainsi de mettre en place des actions préventive pour garantir la santé de l'employé. En cas de contre-indications (maladie professionnelle, grossesse), le médecin pourra adapter la fiche de poste de l'employé et

la communiquer à l'employeur. C'est la FIE qui permet le recensement de l'exposition des employés aux produits dangereux et donc aux CMR. Celle-ci est ensuite signée par le directeur d'unité et envoyée par l'assistant de prévention au médecin du travail après signature par l'employeur. Son remplissage par les employés sera désormais facilité grâce à l'application AGIR et au recensement des produits du laboratoire. Son utilisation par les employés n'a pas pu être observé mais lors de la présentation de l'interface ceux-ci se sont montrés très intéressés.

Concernant le tamoxifène, nous avons pu voir que c'est une molécule qui a tendance à rester longtemps dans le corps (temps de demi-vie assez long) et qui provoque des effets graves sur la santé. C'est pourquoi, il paraît nécessaire de mettre à jour régulièrement le protocole d'utilisation du TAM. C'est pour cela, qu'il a été rediscuté avec Mme PROUX, utilisatrice régulière du TAM, pour tenter de l'améliorer afin de réduire le risque encouru. Il a été pensé qu'une solubilisation toutes les doses de TAM, le même jour que la pesée permettrait de n'être exposé qu'un seul jour au TAM sous forme solide (concentré). De plus, il serait peut-être intéressant de changer le conditionnement du TAM acheté. En effet, dans le cas de la streptozotocine, celle-ci est désormais commandé en petite quantité (même si cela coûte plus cher) afin de ne plus la peser et de la solubiliser directement dans son conditionnement d'origine. Le même raisonnement pourrait être envisageable pour le TAM.

La recherche bibliographique sur le TAM a permis de mettre en lumière deux modes d'action dont un provoque l'apparition de cancer notamment dans l'endomètre. Cependant, durant cette recherche, ont été remarqués plusieurs manques de considération des voies ou des conditions d'exposition au TAM. En effet, peu d'études portent sur une exposition par inhalation qui reste la voie la plus fidèle dans le



cas de l'utilisation au laboratoire. De plus, la majorité des études montrent l'utilisation du TAM en tant qu'anticancéreux mais rarement en tant qu'outil de recherche clinique. Il serait intéressant, d'approfondir les effets du TAM sur la santé humaine dans le cadre d'une utilisation au laboratoire et notamment, l'effet de la pesée de TAM sur la mise en danger de son utilisateur.

Ces informations permettraient la réalisation d'une fiche de poste conforme au réel danger que représente le TAM. D'autrepart, il est possible d'imaginer le calcul d'une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) qui viendrait légiférer (ou légimenter) et réguler son utilisation afin de réduire le risque encouru durant sa manipulation.

Remerciements

À Mme **GUILBAUD-GUIHOT Anne-Laure**,

Je vous remercie d'avoir été ma maîtresse de stage, de m'avoir accordé du temps et de votre confiance pour ce stage à vos côtés.

À Mme **TRICOIRE LEIGNEL Hélène**,

Je vous remercie d'avoir été ma tutrice de stage mais également ma professeure référente au cours de l'année de Master. Merci pour votre accompagnement, vos encouragements et votre dévotion.

À Mme **PROUX Coralys**,

Je vous remercie d'avoir accepté que je vous accompagne pendant vos manipulations mais également de m'avoir accordé du temps pour discuter du fonctionnement de la vie de laboratoire. Merci de votre gentillesse.

À Mme **TOUTAIN Agnès**,

Je vous remercie d'avoir partagé votre travail, ce qui a pu faciliter l'avancé de mon projet.

À Mme **MACCOTTA Céline**,

Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour répondre à mes questions sur l'interface AGIR.

À M **HENRION Daniel**,

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre équipe.

À l'équipe **Carme**,

Je remercie l'entièreté de l'équipe pour leur bienveillance, leur accueil et leur écoute.

À **Gwen, Leïla, Samuel, Julie et Maya**,

Je vous remercie de votre soutien, votre humour et votre bonne humeur qui m'ont permis de me sentir à l'aise et entouré durant ce stage.



Références bibliographiques

- [1] « risque - Définitions, synonymes, prononciation, exemples | Dico en ligne Le Robert ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/risque>
- [2] « Lignes directrices pour la réalisation des évaluations du risque toxicologique pour la santé humaine ».
- [3] *Décret n°85-603 du 10 juin 1985 relatif à l'hygiène et à la sécurité du travail ainsi qu'à la médecine professionnelle et préventive dans la fonction publique territoriale*. 1985.
- [4] « Agents de prévention - CDG49 ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cdg49.fr/prevention-au-travail/les-agents-de-prevention/>
- [5] « A propos de l'Agence - ECHA ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/about-us>
- [6] « Comprendre REACH - ECHA ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
- [7] « La réglementation REACH », Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
- [8] « Comprendre le CLP - ECHA ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>
- [9] « Risques chimiques. Approche générale de prévention des risques chimiques - Risques - INRS ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/approche-generale-prevention.html>
- [10] « La fiche de données de sécurité - Brochure - INRS ». Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206483>
- [11] « Article R231-46-1 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006806501/1992-04-01
- [12] « EUR-Lex - 31991L0155 - FR », Journal officiel n° L 076 du 22/03/1991 p. 0035 - 0041; édition spéciale finnoise: chapitre 15 tome 10 p. 0059 ; édition spéciale suédoise: chapitre 15 tome 10 p. 0059 ; Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31991L0155>
- [13] « Article R231-56-10 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018512937/2003-12-28
- [14] « Hierarchy of Controls ». Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/learning/safetyculturehc/module-3/2.html>
- [15] C. canadien d'hygiène et de sécurité au travail Gouvernement du Canada, « CCHST: Danger et risque - Hiérarchie des mesures de contrôle ». Consulté le: 24 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/hazard/hierarchy_controls.html
- [16] « Article R4121-1 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023795562
- [17] « Ludovic Galas, Prix Innovation 2017 · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/portrait/laureat-prix-inserm/ludovic-galas-prix-innovation-2017/>
- [18] « Guide Risques Chimiques.pdf ». Consulté le: 26 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dgdr.cnrs.fr/sst/CNPS/guides/doc/Risques%20chimiques/Guide%20Risques%20Chimiques.pdf>
- [19] « Règlement CLP.pdf ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: http://publications.europa.eu/resource/ellar/a0da21bf-b795-4b30-983b-f146aa15e594.0010.04/DOC_1
- [20] « Base de données de l'inventaire C&L (Chloroforme) ». Consulté le: 26 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/23530>
- [21] « Base de données de l'inventaire C&L (2-mercaptoéthanol) ». Consulté le: 26 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/81471>
- [22] « Article R4412-66 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530787
- [23] « Article R4412-70 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530779
- [24] « Livret_CMV_Octobre_2017.pdf ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/doc/Livret_CMV/Livret_CMV_Octobre_2017.pdf



- [25] « Tamoxifène : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tamoxifene-3887.html#>
- [26] « Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes : SERM et SERD ». Consulté le: 3 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oestrogenes-serm-et-serd>
- [27] « Hormonothérapie par tamoxifène : effets secondaires, efficacité et intérêts ». Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-sein/hormonotherapie-par-tamoxifene/>
- [28] A. Chehaitly *et al.*, « Altered Mitochondrial Opa1-Related Fusion in Mouse Promotes Endothelial Cell Dysfunction and Atherosclerosis », *Antioxid. Basel Switz.*, vol. 11, n° 6, p. 1078, mai 2022, doi: 10.3390/antiox11061078.
- [29] « PubMed », PubMed. Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [30] « Google Scholar ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://scholar.google.com/>
- [31] « tamoxifen | Ligand page | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY ». Consulté le: 27 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=1016>
- [32] « FDS_Tamoxifen.pdf ». Consulté le: 15 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://sds.edqm.eu/pdf/SDS/EDQM_201600867_1.0_SDS_FR.pdf?ref=1558332737#
- [33] « Inserm Agir ». Consulté le: 29 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://agir.inserm.fr/location/location>
- [34] « Inserm Agir ». Consulté le: 1 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://agir.inserm.fr/location/building/246>
- [35] « Base de données de l'inventaire C&L ». Consulté le: 1 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/64543>
- [36] « Résumé des caractéristiques du produit - TAMOXIFENE VIATRIS 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60940205&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
- [37] Z. Desta *et al.*, « Comprehensive Evaluation of Tamoxifen Sequential Biotransformation by the Human Cytochrome P450 System in Vitro: Prominent Roles for CYP3A and CYP2D6 », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 310, n° 3, mai 2004.
- [38] H. Brauch *et al.*, « Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy », *Clin. Chem.*, vol. 55, n° 10, p. 1770-1782, oct. 2009, doi: 10.1373/clinchem.2008.121756.
- [39] B. J. A. Furr *et al.*, « The pharmacology and clinical uses of tamoxifen », *Pharmacol. Ther.*, vol. 25, n° 2, p. 127-205, janv. 1984, doi: 10.1016/0163-7258(84)90043-3.
- [40] G. G. J. M. Kuiper *et al.*, « Comparison of the Ligand Binding Specificity and Transcript Tissue Distribution of Estrogen Receptors α and β », *Endocrinology*, vol. 138, n° 3, p. 863-870, mars 1997, doi: 10.1210/endo.138.3.4979.
- [41] A. Puszkiel, « Pharmacocinétique et pharmacogénétique du tamoxifène et du létrozole chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant », phdthesis, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2019. Consulté le: 8 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03169403>
- [42] « Prévention et gestion des effets indésirables : tamoxifène - Molécules de S à Z (d.c.i) ». Consulté le: 2 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Molecules-de-S-a-Z-d.c.i/Tamoxifene>
- [43] M. Rondón-Lagos *et al.*, « Tamoxifen Resistance: Emerging Molecular Targets », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, n° 8, Art. n° 8, août 2016, doi: 10.3390/ijms17081357.
- [44] PubChem, « MYC - MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor (human) ». Consulté le: 3 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MYC/human>
- [45] Y. Shang *et al.*, « Molecular Determinants for the Tissue Specificity of SERMs », *Science*, vol. 295, n° 5564, p. 2465-2468, 2002.
- [46] « Tamoxifen May Boost PI3K Signaling to Increase Uterine Cancer Risk in Patients With Breast Cancer », American Association for Cancer Research (AACR). Consulté le: 3 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/tamoxifen-may-boost-pi3k-signaling-to-increase-uterine-cancer-risk-in-patients-with-breast-cancer/>
- [47] B. A. Hemmings *et al.*, « PI3K-PKB/Akt Pathway », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 4, n° 9, p. a011189, sept. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a011189.
- [48] « Article R4412-68 - Code du travail - Légifrance ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur:



https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530783

[49] « Agents chimiques CMR. Effets sur la santé - Risques - INRS ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/effets-sante.html>

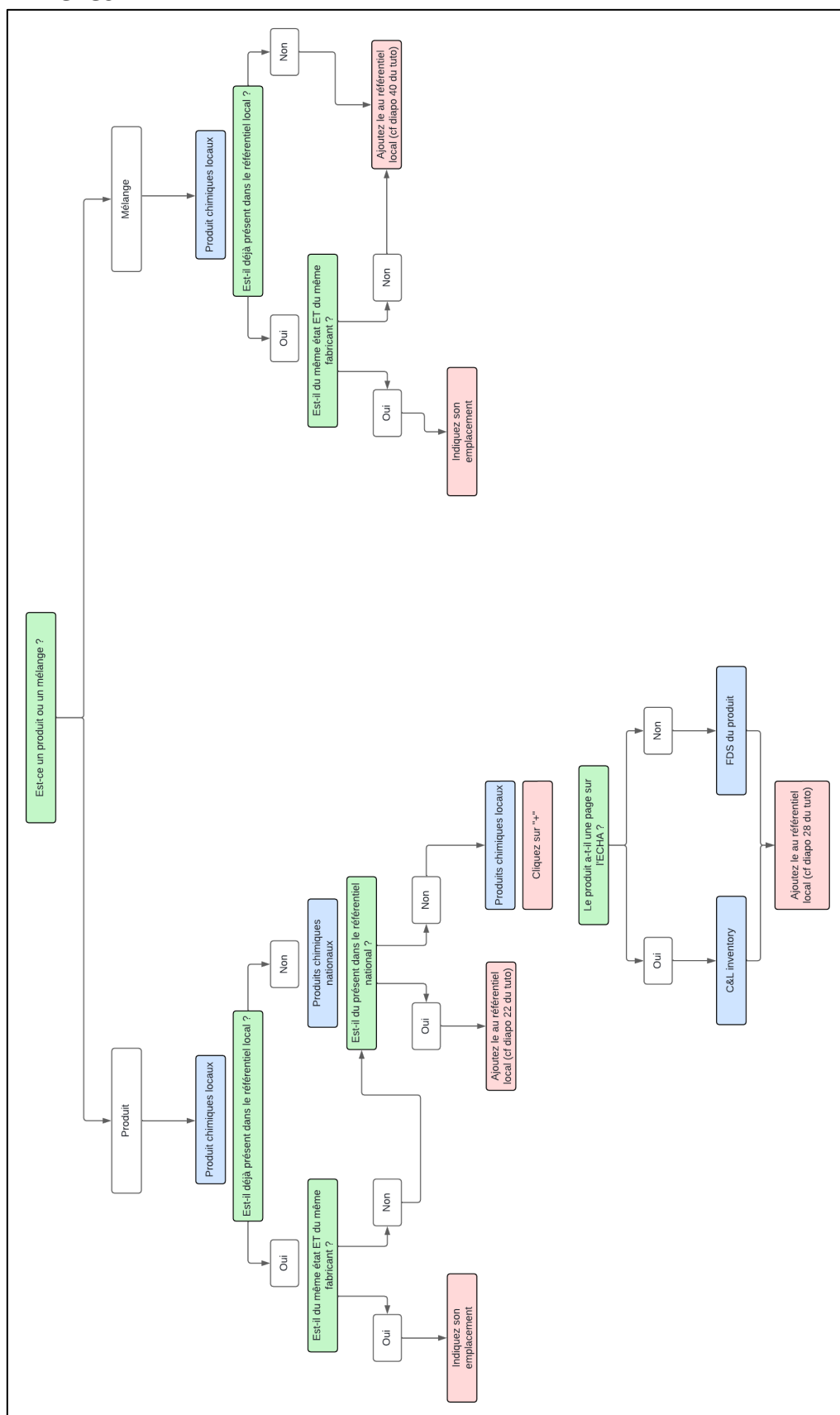
[50] A.-C. Macherey, « Le BET, utile mais toxique ? », CNRS Prévention du risque chimique. Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prc.cnrs.fr/le-bet-utile-mais-toxique/>

[51] « GelRed colorant de gel pour acides nucléiques Clinisciences ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-gelred-colorant-de-gel-pour-acides-6137.html>

[52] J. Sun *et al.*, « A review of environmental metabolism disrupting chemicals and effect biomarkers associating disease risks: Where exposomics meets metabolomics », *Environ. Int.*, vol. 158, p. 106941, janv. 2022, doi: 10.1016/j.envint.2021.106941.

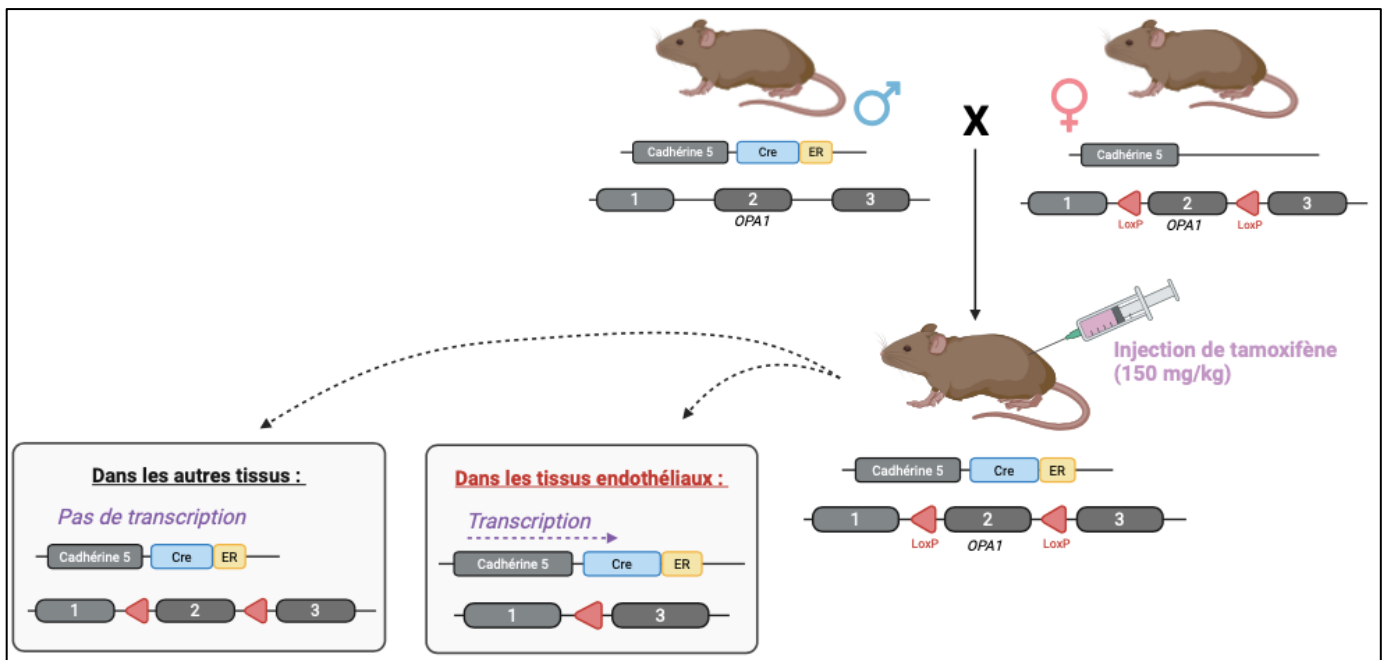


Annexes

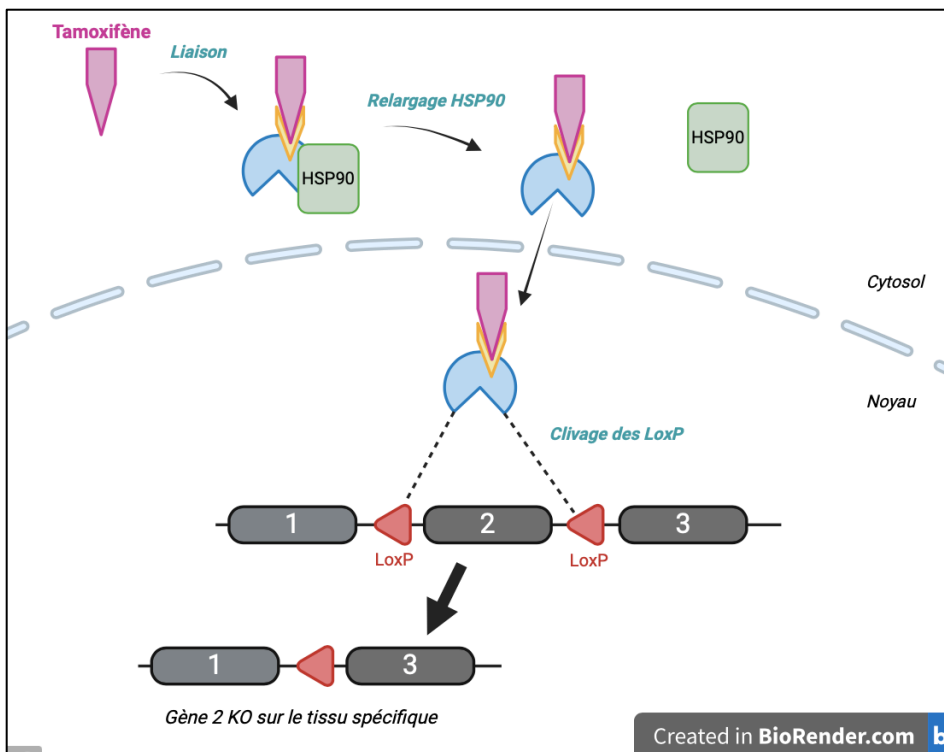


Annexe 1 : Arbre de décision permettant l'implémentation de produits chimiques dans l'interface AGIR.





Annexe 2 : Schéma représentant l'induction de l'extinction du gène *Opa1* via le système CreLox utilisé avec du tamoxifène.



Annexe 3 : Schéma représentant le mode d'action du tamoxifène lors de l'extinction de gène via le système CreLox.