

Groupe d'expertise collective d'urgence « Valeur biologique du valproate de sodium »

Procès-verbal de la réunion du 14 mai 2019

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- Membres
- M. Raphaël Delépée
- Mme Bénédicte LELIEVRE
- M. Jean-Ulrich MULLOT

- Coordination scientifique de l'Anses

Etait excusée, parmi les membres du collectif d'experts :

- Mme Irène SARI-MINODIER

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante : analyse critique d'une valeur de référence biologique du valproate de sodium (CAS n°1069-66-5) saisine 2019-SA-0051.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

La coordination scientifique de l'Anses, après avoir vérifié, en début de réunion, que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

La coordination scientifique vérifie que le quorum est atteint avec 3 experts sur 4 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.



L'Anses a été saisie par un courrier reçu le 5 avril 2019 par la Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'expertise suivante : analyse critique d'une valeur de référence biologique du valproate de sodium.

A la suite de l'identification de rejets dans l'environnement de valproate de sodium de l'usine Sanofi de Mourenx, une campagne de mesures de la concentration d'acide valproïque dans le sang des employés de l'usine a été organisée par l'entreprise du 27 novembre à la mi-décembre 2018 en lien avec le service de santé au travail de l'entreprise. Les résultats de ces mesures étaient attendus pour janvier 2019. Le groupe d'alerte en santé travail (GAST) de Nouvelle-Aquitaine est associé au suivi de cette campagne.

Pour cette campagne de mesures, l'entreprise Sanofi se réfère à une valeur biologique repère dans le sang de 5 mg.L^{-1} .

Ainsi, la DGT, la DGS et la DGPR ont demandé à l'Anses de mener dans un premier temps une analyse critique de la valeur biologique utilisée comme repère par l'entreprise Sanofi de Mourenx pour évaluer l'imprégnation de ses travailleurs par le valproate de sodium.

Le GECU s'est réuni trois fois les 7, 10 et 14 mai 2019.

La première réunion a permis de présenter la saisine, le contexte, les données disponibles, l'origine de la valeur biologique puis de discuter avec les experts des différents éléments à analyser et à décrire. Les deuxième et troisième réunions ont permis de présenter et discuter les résultats des éléments analysés et de passer en revue l'analyse, les conclusions et recommandations du GECU.

Sur la base des documents mis à disposition notamment par Sanofi, des données disponibles ayant pu être examinées sur le valproate de sodium, du rapport méthodologique de construction des valeurs limites biologiques de l'Anses, le GECU ne remet pas en cause le choix du dosage du valproate dans le sang. Néanmoins au regard de la cinétique d'élimination plasmatique de cette substance et de l'existence de métabolites urinaires, les experts n'excluent pas qu'un autre biomarqueur puisse être un meilleur témoin de l'exposition agrégée sur une période plus longue.

Concernant le calcul de la VLB, l'approche basée sur la dose thérapeutique est à privilégier mais la dose thérapeutique de 1200 mg/j retenue pour le calcul de la VLB est critiquable compte tenu des données actuellement disponibles dans la littérature. En effet, ces données montrent que des effets indésirables, notamment reprotoxiques, pourraient être observés à des doses inférieures à 1200 mg/j . Par ailleurs, plusieurs incohérences ou un manque de justification de certains choix ont été relevés lors du calcul de la VLB selon les 2 approches (concentrations thérapeutiques *versus* dose thérapeutique) notamment au niveau de l'application des facteurs d'incertitude/de protection. Par conséquent, les experts ne retiennent pas la VLB de 5 mg.L^{-1} utilisée par Sanofi. Enfin, le GECU ne dispose pas à ce jour de suffisamment de données pour pouvoir apporter un regard critique et se prononcer sur la méthode d'analyse et les modalités de prélèvement.

En conclusion, les experts recommandent:

- de réaliser une revue approfondie de la littérature prenant en compte les données les plus récentes, en particulier chez l'Homme
- d'évaluer de manière approfondie la possibilité de recommander des valeurs de référence pouvant être utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au valproate de sodium comme demandé dans la seconde partie de la saisine de la Direction générale du travail.

La coordination scientifique de l'Anses propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Elle rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.



Les experts adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à l'analyse critique d'une valeur biologique repère dans le sang de 5 mg.L^{-1} pour le valproate de sodium.