

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 mai 2019

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'analyse critique d'une valeur de référence biologique du valproate de sodium**  
**(CAS n°1069-66-5)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie par un courrier reçu le 5 avril 2019 de 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.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le site industriel de Sanofi Chimie de Mourenx situé dans le bassin industriel de Lacq (64), produit un médicament antiépileptique, la Dépakine® dont le principe actif est le valproate de sodium. Il s'agit d'une installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE) soumise à autorisation au titre du L.511 du Code de l'environnement. Les rejets dans l'environnement d'une telle installation doivent être encadrés par des limites établies sur la base d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). L'Anses avait été saisie le 29 juin 2018 par la DGS et la DGPR pour réaliser une analyse critique des valeurs toxicologiques de référence (VTR) élaborées pour le compte de Sanofi concernant le valproate de sodium utilisées dans le cadre de cette EQRS. Un travail d'expertise complémentaire est en cours à l'Anses pour élaborer, sur la base d'une analyse de la littérature, une VTR nationale.

Dans ce même contexte, et au titre de la sécurité des professionnels exposés à cette même substance, 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 l'analyse de cette campagne de mesures, l'entreprise Sanofi se réfère à une valeur biologique repère dans le sang de 5 mg.L<sup>-1</sup>.

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.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe d'Expertise Collective d'Urgence (GECU) « Valeur biologique du valproate de sodium ». Ce GECU était constitué d'experts ayant les compétences suivantes : épidémiologie, médecine et santé au travail, toxicologie expérimentale, toxicologie analytique, pharmacologie, toxicocinétique, évaluation, mesure et surveillance des expositions (des travailleurs et de la population générale) via les biomarqueurs, chimie, physico-chimie, chimie analytique, biométrie. Les travaux ont été présentés et discutés lors des réunions des 7, 10 et 14 mai 2019.

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

Afin de pouvoir répondre à cette saisine, l'Anses a sollicité la société Sanofi de façon à pouvoir disposer d'un document décrivant la méthode d'élaboration de la valeur de référence biologique, détaillant le ou les biomarqueurs suivis, le mode de calcul de la valeur, l'usage qui en est fait, la méthode d'analyse utilisée ainsi que les modalités de prélèvement.

Les documents suivants ont été mis à disposition et consultés:

- Sanofi : biométrie : surveillance de l'exposition au valproate de sodium (Gentilly, le 10 avril 2019) ;
- Sanofi : mesurages d'exposition valproate de sodium sur le site de Mourenx (Gentilly, le 9 avril 2019) ;
- Sanofi : mesures de prévention pour la protection des travailleurs (Sanofi Gentilly, Val de Bièvre le 9 avril 2019) ;
- Hasni-Pichard, H., F. Lauzier, F. Pilliere, R. Garnier, et Groupe de travail "Industrie Pharmaceutique". 2004. "Indicateurs d'exposition atmosphérique et biométrie pour les principes actifs médicamenteux en poudre (poster)." Congrès national de médecine et santé au Travail à Bordeaux.
- Avis de l'Anses relatif à une demande d'analyse critique des VTR du valproate de sodium (juillet 2018)

La littérature sur le valproate de sodium est conséquente. Aussi, en raison du délai de réponse imparti, les experts ont établi leur analyse critique sur la base des documents cités ci-dessus, de la

revue bibliographique réalisée dans le cadre des travaux d'expertise actuellement menés en vue de l'établissement de VTR pour le valproate de sodium ainsi que d'articles identifiés par les experts au regard des questions posées.

### **3. DEFINITION ET METHODE D'ELABORATION DES VALEURS BIOLOGIQUES A L'ANSES**

L'Anses a publié un document méthodologique qui détaille la méthode utilisée par l'agence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (Anses, 2017).

Selon les substances et le corpus de données, deux types de valeurs biologiques en milieu professionnel sont recommandés par l'Anses : des valeurs limites biologiques (VLB) et des valeurs biologiques de référence (VBR).

Les VLB pour des sujets professionnellement exposés correspondent aux valeurs limites des biomarqueurs jugés pertinents. Le terme de biomarqueur fait référence à la fois aux indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et aux indicateurs biologiques d'effet précoces et réversibles dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle ou contribuer à prévenir une pathologie professionnelle découlant de l'exposition étudiée.

Elles visent à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes chez les personnes professionnellement exposées aux substances évaluées. Plusieurs types de VLB peuvent être recommandés :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : elle correspond à la concentration de l'IBE à laquelle les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires pour les substances à seuil ; en ce qui concerne les substances cancérigènes sans seuil, les concentrations de l'IBE correspondant à des niveaux de risque donnés sont estimées. Dans tous les cas, il faut que le corpus de données scientifiques soit suffisant pour déterminer avec certitude une relation dose-réponse ;
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8H<sup>1</sup> : il s'agit de la concentration moyenne de l'IBE correspondant à une exposition des travailleurs à la VLEP-8H ; cette concentration peut être, soit issue de publications qui permettent de définir une corrélation entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques, soit prédites par des modèles toxicocinétiques ;
- une VLB pragmatique, notamment pour les substances cancérigènes : en effet, en l'absence de données quantitatives suffisantes, une VLB pragmatique peut être proposée sur la base d'un effet sanitaire autre que le cancer. Cette valeur pragmatique ne garantit pas l'absence d'effet sanitaire mais vise à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Lorsque cela est possible, des VBR sont également recommandées par l'Anses. Celles-ci correspondent à des niveaux d'imprégnation mesurés dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance d'intérêt (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets). Les VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Néanmoins elles permettent de comparer les concentrations de biomarqueurs mesurées chez des professionnels exposés aux valeurs observées en l'absence d'exposition en milieu de travail. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

---

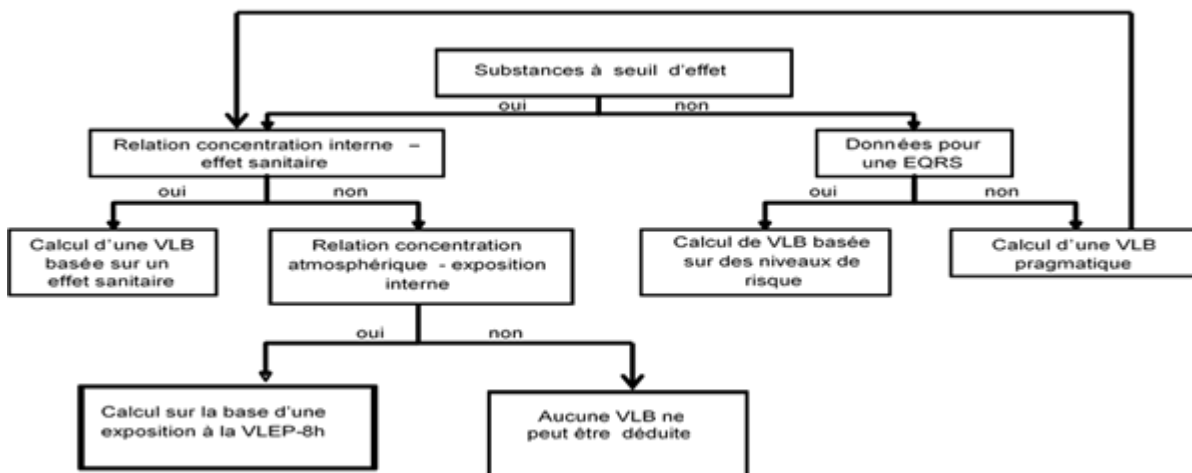
<sup>1</sup> VLEP-8h : la valeur limite d'exposition 8 heures correspond à la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail de 8 heures.

En ce qui concerne les données disponibles en population générale, les enquêtes nationales de biosurveillance fournissant des données d'imprégnation dans plusieurs pays sont utilisées en donnant la priorité à l'enquête française. En l'absence de donnée disponible à travers ces enquêtes nationales, des résultats publiés dans des articles sur des études en population générale à effectif plus restreint peuvent également être utilisés si elles sont jugées pertinentes.

### Méthode d'élaboration des valeurs limites biologiques (VLB)

À partir de l'ensemble des données disponibles, les experts identifient tout d'abord parmi les IBE existants (voire parfois les indicateurs biologiques d'effets) ceux qu'ils jugent pertinents pour mettre en place une surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP). Leur spécificité vis-à-vis de l'exposition à l'agent chimique d'intérêt, leur durée de présence dans l'organisme (la demi-vie déterminant le moment de prélèvement), la nature des prélèvements (caractère invasif ou non, selon le milieu biologique concerné) ainsi que les performances analytiques (sensibilité, spécificité) sont évaluées ainsi que les méthodes de conservation des prélèvements. Des précisions sur l'ensemble des éléments à examiner permettant de déterminer ce qu'est un bon IBE ont été publiées récemment [Société française de médecine du travail. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques ; Recommandations de bonne pratique TM37. Références en santé travail; 2016. p. 29]. Cette évaluation permet de sélectionner les biomarqueurs jugés pertinents pour lesquels la construction de valeurs biologiques va être recherchée. Il peut ainsi exister un ou plusieurs IBE sans qu'il ne leur soit nécessairement associé de VLB ni de VBR.

Le mode de construction des VLB dépend notamment de la nature des données disponibles et du mode d'action des substances. La construction des VLB suit un arbre décisionnel guidé par le mode d'action de la substance, qui peut être soit à seuil d'effet soit sans seuil d'effet (Fig. 1).



**Figure 1. Arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB (EQRS : évaluation quantitative de risque sanitaire ; VLB : valeur limite biologique ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle).**

Pour les substances à seuil d'effet, les données humaines et expérimentales sont étudiées afin de rechercher une relation dose-réponse entre les concentrations d'IBE et l'apparition d'effets sanitaires. Lorsqu'il existe des relations doses/réponses entre les concentrations d'IBE et plusieurs effets sanitaires, il est alors nécessaire de choisir un effet dit « critique », parmi les effets néfastes jugés pertinents. Il s'agira habituellement de l'effet survenant aux plus faibles concentrations

d'exposition. La concentration retenue (BMCL, NOAEC ou LOAEC<sup>2</sup>) est ensuite pondérée par des facteurs d'ajustement. Les choix de l'effet critique à retenir, des concentrations de biomarqueurs, des données toxicocinétiques et des facteurs d'ajustement à appliquer en fonction des études disponibles pour élaborer une VLB sont soumis à expertise collective et argumentés.

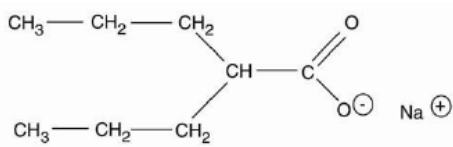
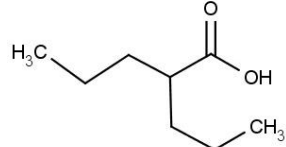
Il est rarement possible de construire une VLB basée sur un effet sanitaire à partir des données humaines et peu d'études réalisées chez l'animal associent la survenue d'effets sanitaires à des concentrations de biomarqueurs. L'approche alternative consiste alors à calculer la concentration moyenne de l'IBE correspondant à une exposition à la VLEP-8 h.

#### 4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

##### ■ Informations générales sur le valproate de sodium

Le valproate et les substances apparentées (acide valproïque, valproate de sodium, valproate de magnésium, valproate semi-sodique et valpromide) sont des principes actifs médicamenteux, utilisés et autorisés dans l'Union européenne depuis 1967 dans le traitement de l'épilepsie et depuis 1995 dans les troubles bipolaires sous forme orale ou intraveineuse, en mono ou en polythérapie. Aux USA, il est également utilisé dans la prévention des migraines. Il est synthétisé à partir de l'acide valproïque (Anses, 2018).

**Tableau 1 : Identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque (Site disséminé de l'ECHA<sup>3</sup> et Pubchem<sup>4</sup>)**

Nom	Valproate de sodium	Acide valproïque
Numéro CAS	1069-66-5	99-66-1
Numéro EC	213-961-8	202-777-3
Synonymes	2-propylpentanoic acid sodium 2-propylpentanoic acid, sodium salt sodium 2-propylpentanoate sodium 2-propylpentanoateDPANa sodium 2-propylvalerate sodium bispropylacetate	2-propyl-pentanoic acid 2-propylpentanoic acid 2-propylvaleric Acid n-dipropylacetic acid pentanoic acid, 2-propyl
Formule brute	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NaO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Formule développée		
Masse molaire	166,2 g.mol <sup>-1</sup>	144,21 g.mol <sup>-1</sup>
Forme et caractéristiques	Poudre microcristalline blanche, inodore, hygroscopique et légèrement piquante au goût	

<sup>2</sup> BMDL : Limite inférieure de la benchmark concentration ; NOAEC : No Observed Adverse Effect Concentration (Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé) ; LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration (Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

<sup>3</sup> Agence européenne des produits chimiques

<sup>4</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121>

Les effets anti-épileptiques du principe actif font intervenir plusieurs mécanismes d'action. A l'origine, le principal mécanisme d'action décrit a été l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants. L'acide valproïque module l'hyperexcitabilité neuronale principalement en bloquant le canal calcique de type T.

Son action antiépileptique résulte aussi de sa capacité à renforcer l'action inhibitrice du GABA (acide gamma-aminobutyrique) en se fixant sur le récepteur GABA-A et en provoquant une augmentation des concentrations cérébrales de GABA par une inhibition faible des deux enzymes impliquées dans la dégradation du GABA (la GABA-transaminase et la succinyl-hémi-aldéhyde déshydrogénase). Cependant, des études pharmacodynamiques suggèrent que ces effets sur la transmission GABA seraient très modérés aux doses thérapeutiques. Son mécanisme d'action pharmacologique demeure en grande partie inconnu. En outre, il présente d'autres propriétés dont des effets antimétaboliques (Yagi *et al.*, 2010 ; Barker *et al.*, 2013).

La posologie moyenne est habituellement de 20 à 30 mg/kg/j pour l'adolescent et l'adulte. Il existe également une formulation à libération prolongée, réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 17 kg, dont la posologie quotidienne initiale est de 10-15 mg/kg/j. Le traitement est initié avec une dose qui pourra ensuite être augmentée par palier jusqu'à l'obtention de la posologie optimale (Vidal, 2018). L'intervalle des concentrations thérapeutiques plasmatiques est habituellement compris entre 40 et 100 mg/L (300 à 700 µmol/L). Compte-tenu de la variabilité inter-individuelle, l'ajustement posologique par palier de doses est basé sur l'efficacité obtenue sur le plan clinique.

Les paramètres d'identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque sont listés dans le tableau 1.

**Le valproate de sodium**, outre son utilisation médicamenteuse, est un intermédiaire de synthèse en vertu du règlement CE n° 1907/2006 (REACH) (ECHA)<sup>5</sup>. Il ne possède pas de classification harmonisée selon le règlement européen n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, dit « CLP ».

La majorité des industriels proposent les auto-classifications suivantes :

- Toxicité aiguë, catégorie 4 - H302 (nocif en cas d'ingestion)
- Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 - H315 (provoque une irritation cutanée)
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 - H319 (provoque une sévère irritation oculaire)
- Toxicité spécifique pour le système respiratoire - Exposition unique, catégorie 3 – H335 (peut irriter les voies respiratoires)
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1A - H360 (peut nuire à la fertilité ou au fœtus).

Certains proposent également les auto-classifications suivantes :

- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 - H318 (provoque des lésions oculaires graves)
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B - H360 Df (peut nuire au fœtus ; susceptible de nuire à la fertilité).

<sup>5</sup> Site disséminé de l'ECHA : <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.012.693>

## ■ Données sur la pharmacocinétique et résumé du profil toxicologique

### • Pharmacocinétique

Le valproate existe sous différentes formes galéniques : comprimés/gélules, sirop, solution buvable, préparation injectable et comprimés ou granules à libération prolongée. Quelle que soit la formulation administrée, l'ion valproate est la forme active circulante du médicament (Devane, 2003).

Chez l'Homme, après une administration orale, le valproate est rapidement absorbé. Quelle que soit la formulation, sa biodisponibilité est quasiment complète (comprise entre 90 et 100%) (Zaccara *et al.*, 1988). L'état stationnaire (« steady state ») est atteint au bout de 3 à 5 jours pour une prise répétée. Le pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) est proportionnel à la dose d'acide valproïque administrée par voie orale en cas d'usage thérapeutique (Davis *et al.*, 1994). Il existe des variations de la concentration plasmatique du valproate lors de la journée (Loiseau *et al.*, 1982). Les études de suivi thérapeutique ont montré une variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques en acide valproïque mesurées (Warner *et al.*, 1998).

Chez l'Homme, le volume apparent de distribution de l'acide valproïque est compris entre 0,15 et 0,20 L.kg<sup>-1</sup> (Pollack *et al.*, 1986). Ce faible volume indique que la distribution est restreinte au sang et aux liquides extra-cellulaires (Gugler et von Unruh, 1980). Concernant la distribution plasmatique, le valproate est fortement lié (environ 90 %) aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine). Cette liaison aux protéines plasmatiques est saturable (cinétique non linéaire) et dose dépendante (Gomez Bellver *et al.*, 1993). A dose thérapeutique, la fraction libre est faible, elle est en moyenne de 6% [5-10%] (Svensson *et al.*, 1986). Plusieurs facteurs peuvent entraîner une diminution de la liaison du valproate aux protéines plasmatiques : l'âge, la prise concomitante de médicaments, certaines pathologies rénales et hépatiques ainsi que la grossesse (Zaccara *et al.*, 1988). Le valproate diffuse dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et dans le cerveau. Le valproate traverse également le placenta (Nau *et al.*, 1981). Le passage dans le lait est faible, la concentration en valproate mesurée dans le lait représente 3% de la concentration mesurée simultanément dans le plasma (Gugler et von Unruh 1980 ; Atkinson *et al.*, 1988). Les demi-vies d'élimination plasmatiques rapportées dans la littérature sont comprises entre 8 et 17 heures chez des volontaires sains et des patients épileptiques en monothérapie. La diminution des concentrations plasmatiques de valproate est décrite, en pharmacocinétique, par un modèle à deux compartiments.

Comme le résume la figure 2, la métabolisation du valproate est importante et complexe. Plusieurs voies métaboliques ont été identifiées chez l'Homme. Les trois principales voies de métabolisation sont la glucuroconjugaison, la  $\beta$ -oxydation et l'oxydation via les cytochromes P450 (Zacarra *et al.*, 1988).

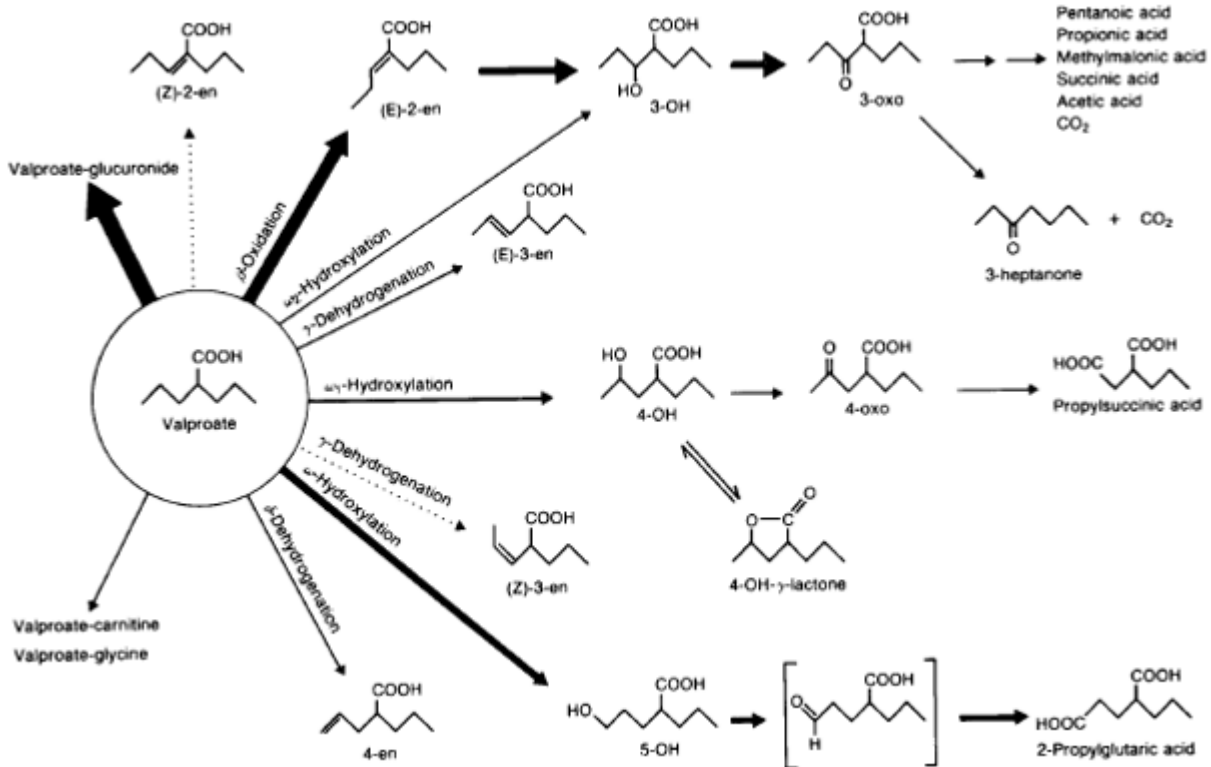


Figure 2 : schéma de la métabolisation du valproate d'après Zaccara *et al.*, 1988.

L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, la demi-vie d'élimination urinaire est comprise entre 9 et 16h (Davis *et al.*, 1994). D'autres voies d'excrétion (pulmonaire et fécale) ont été également identifiées mais sont des contributeurs mineurs. Seuls 1-2% du valproate sont éliminés sous forme inchangée. Les principaux métabolites éliminés sont les dérivés glucuroconjugués du valproate (environ 30-50% de la dose), puis les dérivés de la β-oxydation (2-ene valproate et 3-oxo-valproate) (environ 40% de la dose) (Zaccara *et al.*, 1988).

Plusieurs publications portent sur des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie, ou modèles PBPK, pour cette substance. Toutefois l'analyse de ces modélisations PBPK n'a pu être menée par le GECU dans les délais impartis pour cette phase d'expertise.

- Résumé des effets observés

Les principales données disponibles sur la toxicité du valproate de sodium proviennent des études cliniques et des résultats des études expérimentales chez l'animal suite à une exposition par voie orale. Aucune étude sur les effets du valproate par voie respiratoire ou cutanée n'a été identifiée. Au regard des données actuellement disponibles, rien ne permet de supposer que les effets induits par voie respiratoire ou cutanée puissent être différents de ceux induits par voie orale. (Anses, 2018). Aucune étude relative aux effets du valproate de sodium chez des travailleurs exposés n'a été identifiée dans la littérature.

Les principaux effets liés à une exposition au valproate décrits dans la littérature sont des malformations congénitales et des troubles neurodéveloppementaux. Ces effets ont clairement été identifiés chez l'Homme et chez l'animal.



Des anomalies du tube neural, avec dysmorphie faciale, fente labiale et palatine, craniosténose, anomalies cardiaques, rénales et urogénitales, anomalies des membres (y compris aplasie bilatérale du radius) et anomalies multiples sont observées (Tomson, 2011). L'agence européenne du médicament (EMA)<sup>6</sup> considère que cet effet est dépendant de la dose sans qu'à ce jour un niveau sans effet néfaste observé (NOAEL) puisse être identifié (EMA, 2018). A titre indicatif, Thomas *et al.* (2017) identifient des cas présentant des taux de malformations congénitales majeures aux doses de traitement de 200 à 1600 mg/j.

Des effets neurodéveloppementaux ont également été décrits chez des enfants de mères exposées au valproate de sodium pendant la grossesse, en particulier des troubles cognitifs (retards mentaux) et psychiatriques (autisme et troubles du spectre autistique). L'agence européenne du médicament considère que cet effet est également dépendant de la dose sans qu'à ce jour un NOAEL puisse être identifié (EMA, 2018). La fenêtre de susceptibilité de survenue de ces effets est incertaine et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue.

Aucune étude sur le suivi du dosage sanguin chez la femme enceinte dans le cadre d'un suivi thérapeutique n'est disponible. Le suivi des patientes repose essentiellement sur la dose thérapeutique administrée, elle-même prioritairement basée sur l'évaluation clinique et non sur le dosage sanguin. En effet, on observe peu de variation de la concentration plasmatique du valproate au cours de la grossesse, si la dose quotidienne rapportée au poids est constante.

Par ailleurs, les études cliniques chez des patients masculins traités par du valproate de sodium suggèrent une possible altération des paramètres spermatiques (Hamed *et al.*, 2015 ; Xiaotian *et al.*, 2013).

D'autres effets indésirables liés à une exposition au valproate ont également été rapportés : hépatotoxicité, toxicité neurologique, effets métaboliques et toxicité rénale.

Les études de cancérogénicité réalisées chez le rat Sprague Dawley et la souris ICR avec de l'acide valproïque n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène (Anses, 2018).

#### ■ Description de la VLB utilisée par Sanofi

L'IBE retenu par Sanofi est le dosage du valproate total dans le sang.

Une VLB de 5 mg.L<sup>-1</sup> (valproate total dans le sang) est utilisée par Sanofi comme valeur guide de référence pour la surveillance médicale de l'exposition professionnelle des salariés potentiellement exposés au valproate de sodium. L'élaboration de cette VLB repose notamment sur les recommandations d'un groupe de travail « Industrie pharmaceutique : indicateurs d'exposition ». Ces recommandations permettent de proposer des VLB applicables aux expositions professionnelles à des principes actifs médicamenteux, à partir des doses ou des concentrations thérapeutiques. Le postulat de départ posé par Sanofi lors de l'élaboration de cette valeur est que « les femmes enceintes sont écartées des tâches mettant en œuvre le valproate de sodium ». Par ailleurs, l'approche à seuil est considérée pour la proposition d'une VLB.

---

<sup>6</sup> European Medicines Agency

Deux approches ont été considérées par Sanofi pour la dérivation de la VLB :

- VLB calculée à partir de la dose thérapeutique

$$\text{DJIMA (mg/j)} = \text{dose thérapeutique (mg/j)} / (3 \times \text{Sf})$$

$$\text{VLB (mg/L)} = (\text{DJIMA (mg/j)} \times \text{B}) / \text{Vd (L/kg)} \times 60 \text{ kg}$$

Avec : DJIMA : Dose Journalière d'Imprégnation Maximale Admissible ; Sf : Facteur de protection ; VLB : Valeur Limite Biologique ; B : Biodisponibilité du principe actif ; Vd : Volume de distribution (l/kg)

Formules appliquées au valproate de sodium :

Dose thérapeutique moyenne adulte (mg/j) : 20-30 mg/kg/j (Vidal)

→ Prise en compte de la dose la plus petite dose = 20 mg x 60 kg = 1 200 mg/j

- Facteur de protection (Sf) = 3 [facteur inter-individuel ou intra-espèce = 3 (documentée) et facteur de gravité = 1 (effet réversible)]
- Biodisponibilité = 1 (la biodisponibilité sanguine du valproate après administration orale est proche de 100% - Vidal)
- Vd = 0,1 à 0,5 L/kg<sup>7</sup> → Prise en compte du volume de distribution le plus péjorant : 0,5 L/kg
  - ⇒ DJIMA = 1 200 / (3 x 3) = 133,3
  - ⇒ **VLB = (133,3 x 1) / (0,5 x 60) = 4,4 mg/L** (ou VLB<sup>8</sup> = (133,3 x 1) / (0,1 x 60) = 22,2 mg/L)

- VLB à partir de la concentration thérapeutique

$$\text{VLB} = \text{concentration thérapeutique (mg/L)} / (3 \times \text{Sf})$$

Formule appliquée au valproate de sodium :

- Concentration thérapeutique (Valproate total) : 50 mg/L à 100 mg/L
- → Prise en compte de la limite inférieure = 50 mg/L
- Prise en compte des facteurs d'incertitude suivant :
  - Utilisation d'une concentration thérapeutique au lieu d'une concentration sans effet décelé = 3
  - Facteur de protection (Sf) = 3 [gravité de l'effet intermédiaire]

⇒ **VLB<sub>Valproate</sub> = 50 / (3 x 3) = 5,6 mg/L**

**La VLB retenue par Sanofi pour le valproate est ainsi de 5 mg/L.**

#### ■ Analyse critique de la VLB utilisée par SANOFI

- Choix de l'IBE

Le GECU n'a pu réaliser, dans le délai imparti pour produire cet avis, une recherche bibliographique exhaustive comme cela est habituellement réalisé afin d'identifier les IBE pertinents pour la SBEP à partir de données de pharmacocinétique chez l'Homme et l'animal.

<sup>7</sup> Valproate toxicity, Asim A Abbasi, MD, FAAP, eMedicine Mescape, Jan 2018

<sup>8</sup> Calcul effectué pour comparaison avec la prise en compte d'un Vd à 0,1 L/kg

L'IBE retenu par Sanofi est la mesure du valproate dans le sang. Le choix de cet IBE n'est pas argumenté de manière robuste. Certes, le dosage sanguin du valproate a été retenu car il est utilisé dans le cadre du suivi de la concentration thérapeutique des patients sous traitement à base de valproate ou d'acide valproïque. Toutefois, la méthode analytique utilisée pour le dosage des concentrations de valproate chez les patients traités (généralement immunoanalyse) n'est pas adaptée au contexte des expositions en milieu de travail au regard des doses plus faibles attendues. Par conséquent, le laboratoire a dû de mettre au point une nouvelle méthode d'analyse et recourir à une technique d'analyse plus sensible (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)).

Les experts du GECU indiquent que le dosage sanguin du valproate présente l'avantage d'être spécifique de la substance à laquelle sont exposés les travailleurs. En outre, il s'agit de l'IBE pour lequel les données disponibles dans la littérature sont les plus abondantes dans le cadre d'ajustement thérapeutique. En revanche, aucune étude portant sur la relation entre cet IBE et des effets sanitaires n'a été identifiée dans la littérature. Par ailleurs, les données disponibles sur la pharmacocinétique du valproate indiquent l'absence d'une bioaccumulation et une cinétique d'élimination rapide de l'acide valproïque dans le sang (demi-vies d'élimination plasmatiques : 8-17 heures). Cette cinétique n'est pas spontanément en faveur du choix d'un biomarqueur sanguin, les concentrations pouvant être fortement influencées par les délais séparant l'exposition du prélèvement.

Quelques métabolites urinaires ont été rapportés dans la littérature chez l'Homme (Fisher *et al.*, 1992) et chez l'animal. Le glucuronide du valproate est le métabolite urinaire majoritairement retrouvé. Fisher *et al.* (1992) ont procédé à une hydrolyse des conjugués présents dans les urines puis à une extraction en milieu acide. Ils ont montré que les dérivés kéto- et hydroxyl- sont également présents, cependant leur manque de stabilité fait qu'ils ne sont pas *a priori* de bons candidats pour être proposés comme IBE. Les dérivés 3-kéto- sont transformés en 3-heptanone, composé plus stable. L'intérêt du valproate conjugué et de la 3-heptanone dans les urines comme IBE devra être étudié plus précisément. Les dosages urinaires présentent l'avantage d'être non invasifs et de refléter une exposition plus intégrative (sur la journée ou au-delà) par rapport aux dosages sanguins. Afin d'évaluer la pertinence de ces IBE pour la SBEP, il est nécessaire de conduire une recherche plus approfondie de la littérature afin de disposer des avantages et des inconvénients de chacun.

**En conclusion sans remettre en cause le choix effectué par Sanofi de retenir le dosage du valproate sanguin, les experts du GECU estiment que l'argumentaire pour le choix de l'IBE est trop succinct. Au regard de la cinétique de cette substance et de l'existence de métabolites urinaires, les experts n'excluent pas qu'un autre biomarqueur pourrait être un meilleur témoin de l'exposition agrégée sur une période plus longue.**

- Analyse critique du mode de construction de la VLB

Selon Sanofi, la VLB faisant l'objet de cette analyse critique n'a pas vocation à s'appliquer aux femmes enceintes car celles-ci sont « écartées des tâches mettant en œuvre le valproate ». Par ailleurs, Sanofi indique que toute femme déclarant une grossesse ou un désir de grossesse doit faire l'objet d'un changement d'affectation.

Selon le GECU, la VLB doit couvrir l'ensemble des travailleurs exposés sur le site sachant que des concentrations de valproate pourraient être mesurées sur des sites autres que les sites de production (exemple : aux postes administratifs).

De plus, la VLB doit également être protectrice pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes n'ayant pas encore déclaré leur grossesse. Les effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal sont considérés par les experts de l'Anses comme sévères. La raison principale est que la période de l'embryogenèse est critique et qu'une seule exposition, même très

courte, est susceptible d'entraîner des conséquences irréversibles (Anses, 2017). Concernant le valproate, au regard des éléments disponibles dans la littérature, l'effet tératogène ne peut être exclu comme effet critique en raison de sa gravité et de sa survenue à des doses thérapeutiques parmi les plus basses.

**En conclusion, compte tenu des effets tératogènes pouvant être induits par cette substance, il n'est pas possible d'exclure les effets observés chez la femme enceinte dans la perspective de la dérivation d'une VLB. Au regard des données disponibles qui ont été examinées par le GECU dans le temps de l'expertise et de l'absence de potentiel cancérigène mis en évidence dans les données analysées, le choix d'une approche à seuil pour la proposition d'une VLB n'est pas remis en cause.**

- Approche pour le calcul de la VLB : dose thérapeutique *versus* concentration thérapeutique

En préambule, il est important de noter que la méthodologie utilisée par Sanofi pour la dérivation des VLB est différente de celle habituellement retenue par l'Anses.

Les deux approches qui consistent à calculer une VLB à partir de la dose thérapeutique ou à partir la concentration thérapeutique sont différentes. En pratique clinique l'ajustement de la posologie s'effectue essentiellement sur la base de l'efficacité clinique. Le dosage plasmatique permet de vérifier si la concentration se situe dans l'intervalle thérapeutique. En outre, la pharmacocinétique du valproate n'étant plus linéaire au-delà d'une certaine concentration, et en raison de la variabilité inter-individuelle décrite ci-avant, à une concentration plasmatique donnée, peut correspondre un intervalle de doses important. Enfin, les études disponibles documentent les effets toxiques pour une exposition à des doses thérapeutiques données et non à des concentrations sanguines.

**Pour ces raisons, les experts du GECU considèrent que l'approche à privilégier pour la construction d'une VLB pour le valproate est le calcul à partir d'une dose thérapeutique plutôt qu'à partir d'une concentration plasmatique « cible ». Par ailleurs, la dose thérapeutique de 1200 mg/j (soit 20 mg/kg/j pour une personne de 60kg) retenue par Sanofi pour le calcul de la VLB est critiquable compte tenu des données actuellement disponibles dans la littérature. En effet, les données provenant de certaines cohortes de patients sous traitement à base de valproate de sodium montrent que des effets indésirables, notamment reprotoxiques, pourraient être observés à des doses inférieures à 1200 mg/j.**

- Choix des facteurs d'incertitude/de protection

Plusieurs incohérences ou imprécisions ont été relevées dans l'application des facteurs d'incertitude/de protection. Dans le calcul avec la dose thérapeutique, le facteur de gravité appliqué est de 1 alors que dans le calcul avec la concentration thérapeutique, le facteur de gravité est de 3. Par contre dans l'approche correspondant à la concentration thérapeutique, le facteur d'incertitude pour prendre en compte la variabilité interindividuelle (UFH) n'est pas appliqué contrairement à l'approche avec la dose thérapeutique sans que cela ne soit argumenté. Enfin, dans le calcul à partir de la concentration thérapeutique, un facteur est appliqué car une concentration thérapeutique est utilisée au lieu d'une concentration sans effet alors que ce type de facteur n'est pas appliqué dans l'approche de calcul à partir de la dose thérapeutique.

En considérant l'effet reprotoxique, le facteur de gravité de 3 appliqué semble faible. En effet, selon les recommandations figurant dans Hasni-Pichard *et al.*, (2004) en partant d'une dose thérapeutique et en considérant que l'effet indésirable est grave, le facteur de sécurité devrait être de 10.

Dans la méthodologie présentée dans Hasni-Pichard *et al.*, (2004), lorsque la variabilité interindividuelle est bien documentée pour une substance, il est recommandé d'appliquer un facteur de 3 et un facteur de 10 lorsqu'elle est mal documentée.

**En conclusion, en considérant l'effet reprotoxique, le facteur de gravité de 3 semble faible au regard de la gravité de cet effet. Par ailleurs, en raison de l'existence d'une variabilité interindividuelle, notamment au niveau de la pharmacocinétique, il est jugé nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude dédié.**

- Méthode d'analyse et modalités de prélèvement
  - Méthode d'analyse

L'analyse est réalisée en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) par un laboratoire extérieur<sup>9</sup>. Les limites de détection et de quantification de la méthode ont été abaissées par le laboratoire par rapport au besoin de surveillance de patients traités (0,05 mg/L et 0,1 mg/L respectivement) afin de s'adapter à la surveillance de l'exposition professionnelle. Les documents remis par Sanofi indiquent que la méthode est validée selon les normes en vigueur, sans donner plus de précisions.

**Au regard des éléments disponibles dans les documents ayant été transmis et du fait que la méthode de dosage utilisée n'est pas publiée dans la littérature, le GECU ne peut pas porter un regard critique sur la validité des limites de détection et de quantification indiquées, sur l'éventuelle influence des conditions pré-analytiques (influence des conditions de transport, des cycles de congélation/décongélation...) ainsi que sur la nature de la fraction effectivement dosée (fraction libre ou totale de valproate).**

- Modalités de prélèvement

Concernant le moment de prélèvement aucune information n'est disponible sur le délai entre le prélèvement et la dernière tâche à risque effectuée par les opérateurs, bien que Sanofi ait indiqué avoir accompagné les prélèvements d'une Fiche de Renseignements Médicaux et Professionnels.

Au regard des éléments disponibles sur la cinétique de l'IBE retenu, il s'agit d'un élément important à prendre en compte afin de s'assurer que les prélèvements effectués permettent bien de refléter les expositions. Enfin, en raison de l'IBE suivi (valproate sanguin), un autre élément pratique à considérer est le risque de contamination « externe » de l'échantillon.

**En conclusion, le GECU ne dispose pas de suffisamment de données pour pouvoir se prononcer sur la méthode d'analyse et les modalités de prélèvement.**

## ■ Usage de la VLB

L'utilisation de la VLB de 5 mg.L<sup>-1</sup> est critiquable pour s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention permettant de prévenir les effets du valproate chez tous les travailleurs (quels que soient leur âge et leur sexe) susceptibles d'y être exposés. Cela doit être applicable également à la femme en début de grossesse, avant qu'elle même en ait connaissance ou l'ait déclaré à son employeur, donc avant de bénéficier des mesures de changement temporaire d'affectation. Dans le cas de cette

---

<sup>9</sup> Ce laboratoire est accrédité (COFRAC ISO 15189) en portée flexible indiquant qu'il est en capacité d'adapter ou de développer des méthodes

substance médicamenteuse, la population n'est pas censée être exposée en dehors d'une indication thérapeutique.

#### ■ **Conclusions et recommandations du GECU**

Au vu des données disponibles auxquelles les experts ont pu avoir accès dans le temps imparti pour mener cette expertise, les experts ne remettent 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 et 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, les 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 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<sup>-1</sup> 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.

#### Recommandations du GECU

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 l'Anses par la Direction générale du travail, la Direction générale de la santé et la Direction générale de la prévention des risques.

### **5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du GECU relatives à la valeur limite biologique (VLB) retenue par Sanofi pour le suivi des travailleurs de son site de Mourenx exposés ou susceptibles de l'être à du valproate de sodium.

Au-delà des préconisations formulées, l'Anses signale qu'elle démarre une expertise visant à déterminer des valeurs de référence pouvant être utilisées pour la surveillance des expositions professionnelles au valproate de sodium suite à la saisine de la direction générale du travail, la direction générale de la santé et de la direction générale de la prévention des risques nationale.

Dr Roger Genet

## **MOTS-CLES**

Valproate de sodium, acide valproïque, valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, milieu professionnel

Sodium valproate, valproic acid, biological limit value, biomarker of exposure, occupational

## **BIBLIOGRAPHIE**

Anses. (2017). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p.

Anses. (2018). Avis de l'Anses relatif à une demande d'analyse critique des VTR du valproate de sodium Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 25p.

Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. 1988. Clin Pharmacokinet 14:217-40.

Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. 2013. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 86(3):504-9.

Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. 1994. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs. 47(2):332-72.

Devan CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. 2003. Psychopharmacology bulletin: Vol 37 Suppl 2.

EMA. (2018). Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Medicinal products containing substances related to valproate. Active substance: sodium valproate, valproic acid, valproate semisodium, valpromide, valproate magnesium. Procedure number: EMEA/H/A-31/1454. 08 February 2018. EMA/198940/2018. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

Fisher E, Wittfoht W, Nau H. Quantitative determination of valproic acid and 14 metabolites in serum and urine by gas chromatography/mass spectrometry. 1992. Biomed Chromatogr. 1992 Jan-Feb;6(1):24-9.

Gómez Bellver MJ, García Sánchez MJ, Alonso González AC, Santos Buelga D, Domínguez-Gil A. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. 1993. J Clin Pharm Ther. 18(3):191-7.

Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. 1980. Clin Pharmacokinet. 5(1):67-83.

Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, Mohamed KO, Mohamad ME, Sherif TM, Abdallah MM. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. 2015. J Clin Neurosci. 22(3):508-12.

Hasni-Pichard, H., F. Lauzier, F. Pilliere, R. Garnier, et Groupe de travail "Industrie Pharmaceutique". 2004. "Indicateurs d'exposition atmosphérique et biométriologique pour les principes actifs médicamenteux en poudre (poster)." Congrès national de médecine et santé au Travail à Bordeaux.

Loiseau P, Cenraud B, Levy RH, Akbaraly R, Brachet-Liermain A, Guyot M, Morselli PL. Diurnal variations in steady-state plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. 1982. Clin Pharmacokinet. (6):544-52.

Nau H, Rating D, Koch S, Häuser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. 1981. J Pharmacol Exp Ther. 219(3):768-77.

Pollack GM, McHugh WB, Gengo FM, Ermer JC, Shen DD. Accumulation and washout kinetics of valproic acid and its active metabolites. 1986. J Clin Pharmacol. 26(8):668-76.

Société française de médecine du travail. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques ; Recommandations de bonne pratique TM37. Références en santé travail; 2016. p. 29

Sanofi. (2019). Biométrie : surveillance de l'exposition au valproate de sodium.

Sanofi. (2019). Mesurages d'exposition Valproate de sodium sur le site de Mourenx.

Sanofi. (2019). Mesures de prévention pour la protection des travailleurs.

Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale and current status. 1986. Clin Pharmacokinet. 11(6):450-69.

Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. 2017. Epilepsia. 58(2):274-281.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. 2011. Lancet Neurol. 10(7):609-17.

VIDAL. (2018). Le dictionnaire.

Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. 2013. J Clin Neurosci. 20(11):1492-7.

Yagi Y, Fushida S, Harada S, Kinoshita J, Makino I, Oyama K, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T, Yashiro M, Hirakawa K. 2010. Effects of valproic acid on the cell cycle and apoptosis through acetylation of histone and tubulin in a scirrhous gastric cancer cell line. J Exp Clin Cancer Res. 29:149.

Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. 1988. Clin Chem. 44(5):1085-95. Review.

Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. 1988. Clin Pharmacokinet. 15(6):367-89.



## **ANNEXE 1**

### **Présentation des intervenants**

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

#### **GROUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENCE**

---

##### **Membres**

M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, pharmacologie, toxicocinétique, évaluation des expositions via les biomarqueurs, santé environnement, santé travail, surveillance biologique

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien. Compétences : Toxicologie réglementaire, toxicologie expérimentale, chimie analytique, exposition humaine travailleurs et population générale, évaluation des risques sanitaires, santé et sécurité au travail, hygiène industrielle

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine et santé au travail, toxicologie, épidémiologie, biométrie, évaluation et surveillance des expositions professionnelles via des biomarqueurs, modélisation PBPK.

#### **PARTICIPATION ANSES**

---

##### **Coordination scientifique**

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projets scientifiques – Anses

##### **Contribution scientifique**

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projets scientifiques – Anses

Mme Dominique BRUNET – Adjointe au chef de l'unité Evaluation des Substances chimiques – Anses

##### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX – Anses