

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

**relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation humaine de venaisons provenant de sangliers chassés susceptibles d'avoir ingéré des appâts avec biomarqueur dans une zone d'expérimentation**

---

*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 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 rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie, le 4 juillet 2011, par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), pour la réalisation de l'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation humaine de venaisons provenant de sangliers chassés dans une zone d'expérimentation et susceptibles d'avoir ingéré des appâts renfermant un biomarqueur.

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

Au cours de ces dernières années (août 2004 à juin 2010), les sangliers (*Sus scrofa*) du nord-est de la France ont été vaccinés contre la peste porcine classique (PPC) à l'aide d'un vaccin placé dans des appâts. Afin de quantifier l'efficacité de cette méthode, les anticorps ont été recherchés chez des sangliers abattus par les chasseurs. Cependant, l'interprétation des résultats de ces analyses reste délicate. Si les résultats sont négatifs, s'agit-il d'une défaillance immunitaire des animaux, d'une dégradation rapide du vaccin selon les saisons, d'un défaut de consommation des appâts par certaines classes d'âge ? Pour répondre à ces questions, au cas où des programmes de vaccination seraient renouvelés, l'ONCFS a proposé d'incorporer un biomarqueur dans les appâts afin de suivre leur consommation par les sangliers dans une zone géographique délimitée sur le site de la Petite Pierre (Bas-Rhin), en reliant la présence du biomarqueur aux données sérologiques. L'usage d'un produit sans risque sanitaire pour l'homme est d'autant plus important que le sanglier est un gibier dont la viande et les abats sont consommés. La demande d'avis est liée à ce contexte.

Deux rapporteurs ont été nommés pour chacun des Comités d'experts spécialisés (CES). En effet, la saisine, relative à l'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation

humaine de venaisons provenant de sangliers (ou de toute autre espèce) chassés dans une zone d'expérimentation et susceptibles d'avoir ingéré des appâts renfermant un biomarqueur, relève de deux types de compétences. La première partie de cette évaluation est directement liée à la toxicologie du produit utilisé et de ses dérivés (partie traitée par le CES « Résidus et Contaminants chimiques et physiques dans les aliments » (RCCP) et la seconde relève du comportement et des domaines vitaux des sangliers ainsi que de la dynamique des populations (évaluation réalisée par le CES « Santé animale » [SANT]).

Dans leurs conclusions, les experts ont tenu compte de la formulation de la saisine, qui se place dans une perspective de risque nul. Il est notamment demandé, en cas de risque sanitaire non nul, de préciser « *le périmètre de la zone et la durée pendant laquelle ce risque doit être considéré comme non nul* ».

Les experts ont également étudié l'hypothèse d'un risque très faible et réalisé l'évaluation correspondante. Soulignons que dans cette analyse de risque, le ou les bénéfices escomptés ne sont pas évoqués. Ils sont évidemment différents selon le cadre, santé publique ou santé et économie animales.

## **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 CES RCCP et le CES SANT (pilote sur cette saisine). La réponse à la saisine associe les éléments issus des deux domaines de compétence. Chaque CES a validé le rapport d'expertise dont il avait la charge. Les deux CES ont conjointement validé les conclusions et recommandations globales du présent rapport.

Le CES RCCP s'est réuni les 14 novembre et 12 décembre 2011 et le CES SANT les 16 novembre et 14 décembre 2011. Le rapport des CES a été soumis aux deux CES par voie télématique les 6 et 10 janvier, puis validé selon ce mode le 20 janvier 2012.

L'expertise des deux CES s'est appuyée sur les éléments suivants :

- La lettre de saisine en date du 4 juillet 2011 ;
- Les pièces jointes à la saisine :
  - o Le document « *Evaluation du risque sanitaire et environnemental lié à l'utilisation de l'acide iophénoxy comme biomarqueur en nature – Synthèse bibliographique. Mickaël Sage, Cristina Ballesteros, ONCFS* », non daté, non paginé ;
  - o Le document « *Suivi de la vaccination orale des sangliers contre la Peste Porcine Classique. Etudes de la consommation des appâts vaccins. Suivi comportemental et marqueurs de consommation – biomarqueurs. Mickaël Sage, ONCFS, Gerstheim, juin 2011* », 21p. ;
  - o Le document « *Evaluation de l'efficacité et amélioration de la vaccination orale des sangliers. Proposition de protocole – volet biomarqueurs / appâts. Mickaël Sage, Sophie Rossi, ONCFS, février 2011* », non paginé ;
  - o Le document « *Review of iophenoxic acid as a bait-marker for wildlife. Manuscrit* », 27p. ;
  - o Le courrier de la DGAL SDSPA/BISPE, en date du 23 août 2010, relatif à l'utilisation d'un biomarqueur dans un appât pour sangliers ;
- Les articles cités en bibliographie, et la consultation de bases de données sur internet (Medline, Niosh, INRS, Toxnet, Web of Science) ;

- Un échange téléphonique, le 28 juillet 2011, avec la responsable du dossier de saisine à la DGAL ;
- Un échange téléphonique, avec les responsables de l'étude, portant sur l'évaluation de l'efficacité et l'amélioration de la vaccination orale des sangliers à l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage, Direction des Etudes et de la recherche - Unité Sanitaire de la Faune ;
- Une réunion téléphonique organisée par la coordination scientifique pour les quatre experts le 25 octobre après-midi 2011 ;
- Les échanges entre les rapporteurs et au sein des CES.

## ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur l'avis des Comité d'experts spécialisés « Résidus et Contaminants chimiques et physiques dans les aliments » (CES RCCP) et « Santé animale » (CES SANT), dont les éléments sont présentés ci-dessous :

### 1. « ANALYSE TOXICOLOGIQUE »

*Utilisé comme produit de contraste (Teridax®) pour les examens cholécystographiques dans les années 1950, l'acide iophénoxique (IPA, acide  $\alpha$ - ethyl-3-hydroxy-2,4,6-triiodohydrocinnamique, CAS n°96-84-4) a été retiré du marché en 1957, en raison d'interférences avec les tests fonctionnels thyroïdiens. L'IPA présente une demi-vie plasmatique d'au moins deux ans et demi chez l'Homme (Ryan et al. 2011). Par ailleurs, après une ingestion unique de 50 mg/kg de poids corporel (pc) de Teridax®, des signes d'intolérance ont été rapportés dans environ 25% des examens (sur 204 patients) : troubles gastro-intestinaux principalement (diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale), mais aussi dysurie (trois cas), et deux cas d'allergie avec réaction cutanée (Shapiro 1953).*

*A ce jour, l'IPA n'est pas un produit réglementé et ne peut être considéré ni comme additif à l'alimentation, ni comme médicament. Il a cependant été récemment proposé par l'ONCFS comme biomarqueur systémique d'ingestion d'appâts vaccinaux chez plusieurs espèces de Mammifères, dont le sanglier.*

#### 1.1. L'acide iophénoxique, ses dérivés et leur métabolisme

*L'IPA est soluble dans des solvants organiques (éthanol, propylène-glycol, huiles). Après ingestion, il circule dans le sang fortement lié à l'albumine, et peut entrer en compétition avec des ligands au niveau de plusieurs sites de l'albumine (Bertucci et Cimitan 2003 ; Mudge 1980 ; Ryan et al. 2011). La forte affinité de l'IPA pour l'albumine explique sa persistance dans l'organisme : des concentrations circulantes élevées d'iode lié ont été relevées chez l'Homme, trois ans après ingestion d'IPA (Mudge 1980). L'excrétion majoritairement rénale, sous forme de glucuroconjugés (Mudge et al. 1971) suit une cinétique biphasique, avec une phase d'élimination terminale prolongée : à 48 h, seulement 17-23% d'une dose totale administrée sont retrouvés dans les urines (Ralston et al. 1964) et seulement 25% de la dose ont été excrétés après 19 jours de recueil d'urine et cinq jours de recueil des fèces (Ralston et al. 1964).*

*Chez le chien (Canis familiaris), la cinétique est dose dépendante, avec une excrétion biliaire rapide aux fortes concentrations plasmatiques (supérieures à 0,200 mg/mL) et une excrétion (ainsi qu'une conjugaison) plus faible de l'IPA aux faibles concentrations*

plasmatiques (inférieures à 0,100 mg/ mL) ; la réabsorption intestinale contribue à la persistance de la molécule dans l'organisme (Mudge et al. 1971). Dans cette espèce, les organes de stockage sont principalement le foie et la peau, et dans une moindre mesure la graisse et les muscles (Ralston et al. 1964).

L'IPA traverse la barrière placentaire chez le hamster (Miller et al. 1972) et chez l'Homme (Carakushansky et al. 1969 ; David et al. 1961). Aucune étude n'a été menée sur le passage transplacentaire de l'IPA chez le sanglier. Par mesure de précaution, il sera considéré que cette caractéristique est transposable à la laie.

Chez l'Homme, le transfert vertical a été décrit avec persistance chez l'enfant plus de huit ans après exposition maternelle (Hung 1966) d'où l'hypothèse d'un effet possible sur le développement osseux chez l'enfant (Jankowski et al. 1967).

Pour ce qui concerne le marquage des appâts à base d'éthanol et de sucre (50:50, v/v) plusieurs dérivés de l'IPA se distinguant par leur cinétique d'élimination, peuvent être utilisés : éthyl-, propyl-, -méthyl-, -butyl- et phényl- IPA. Chez des sangliers, l'éthyl- et le propyl-IPA ont été détectés<sup>1</sup> jusqu'à 18 mois après ingestion orale unique de 15 mg/kg pc (le méthyl-IPA jusqu'à neuf mois) (Ballesteros et al. 2010).

## 1.2. Caractérisation du danger sanitaire

### Toxicité aiguë

Chez les Rongeurs, les doses létales 50 (DL50) rapportées, dans des publications anciennes (Margolin et al. 1953 ; Shapiro 1953), sont après administration unique :

- par voie orale : 1 850 mg/kg pc et 2 000 mg/kg pc respectivement chez la souris (*Mus musculus*) et le rat (*Rattus norvegicus*) ;
- par voie intra péritonéale : 440 mg/kg pc (souris), 648 mg/kg pc (rat), 570 mg/kg pc (cobaye [*Cavia porcellus*]).

### Toxicité par administration répétée

Les études disponibles, relativement anciennes, mettent en évidence une mortalité après administration répétée (cf. tableau 1 relatif à la toxicité de l'IPA sur mammifères après administrations répétées), mais les résultats sont difficilement interprétables en raison des limitations méthodologiques (non conformité aux lignes de l'Organisation de coopération et de développement économiques, non conformité aux Bonnes pratiques de laboratoire, etc.).

Faute d'autres données, on peut, en première approximation, admettre l'existence d'un « niveau sans effet toxique » de 300 mg/kg pc/j en se basant sur l'essai souris sur cinq semaines<sup>2</sup>, sans toutefois le considérer comme une véritable dose sans effet toxique, au sens habituel du « No observable adverse effect level » (NOAEL) car les données sont trop parcellaires. Une telle démarche peut être utile pour estimer l'ordre de grandeur du risque sanitaire après ingestion accidentelle unique, compte tenu notamment de l'absence de donnée sur l'effet critique<sup>3</sup> (Solecki et al. 2005).

<sup>1</sup> Les limites de détection et de quantification étaient, respectivement, de 37 ng/mL et 123 ng/mL.

<sup>2</sup> A raison de cinq jours par semaine

<sup>3</sup> L'effet critique est le premier effet toxique qui survient lorsqu'on accroît la dose, et jugé pertinent chez l'homme pour l'élaboration de la valeur toxicologique de référence.

Tableau n°1 : Toxicité de l'IPA sur mammifères après administrations répétées (Margolin et al. 1953)

Etude	Quantité d'IPA administrée en mg/kg pc/j	Effet	Commentaire
Souris, voie orale, 5 semaines (n=15 animaux/groupe)*	300	0	*
	600	3 morts	Pas de lésion rapportée
	900	8 morts	Léger retard de croissance ; pas de lésion rapportée*.
Rat, gavage, 12 semaines, 5 jours/semaine (n=10/groupe)*	375	0	
	750	Augmentation du poids du foie	Aucun effet histopathologique rapporté
	1 500	Augmentation poids foie Diminution poids ovaires  Remarque : un mort (non lié au traitement)	Aucun effet histopathologique rapporté
Chien, voie orale, 12 semaines, 5 jours/semaine (n= non communiqué)	450	0	Fonctions hépatique et rénale, numération de formule sanguine et hémoglobine normales

\*Tous les animaux ont été autopsiés, sans relever de modifications microscopiques des organes examinés (foie, reins, rate, cœur, surrénales, thymus, testicules) imputables au traitement. Des paramètres hématologiques basiques (numération globulaire, leucocytaire, hémoglobine) analysés en fin d'étude n'ont pas montré de modifications. Certains organes n'ont pas été examinés : la thyroïde notamment, de même la fonction thyroïdienne n'a pas été explorée.

#### Caractérisation du danger lié à l'ingestion de résidus d'IPA ou de ses dérivés

- Dans le cas d'ingestions répétées

On ne dispose pas des informations expérimentales permettant de proposer une Dose Journalière Admissible sur la base d'une dose sans effet toxique. Les résultats des deux études « rat », et « chien » réalisées sur 12 semaines sont très incomplètes, et il n'existe pas d'information sur la toxicité de l'IPA pour le développement et la cancérogénèse. Il n'est donc pas possible de caractériser le danger après ingestions répétées de venaisons contenant des résidus de l'IPA ou ses métabolites, ni de déterminer une limite maximale de résidus.

- Dans le cas d'une ingestion unique

Le CES RCCP propose d'estimer le risque lié à une ingestion unique (sur 24 heures) de venaisons provenant de sangliers ayant consommé de l'IPA, selon la méthodologie utilisée pour fixer la dose de référence aiguë (Acute Reference dose) des résidus de produits phytosanitaires lors d'une forte exposition accidentelle (Solecki et al. 2005), ou pour traiter le cas des sites d'injection contenant des résidus de médicaments vétérinaires. La dose de référence aiguë correspond à la quantité de résidus pouvant être ingérée sur 24 heures au maximum, sans effet appréciable pour la santé du consommateur, sur la base de tous les éléments connus au moment de l'évaluation (Joint Meeting on pesticide residues, 2004). En se fondant sur l'étude de cinq semaines sur souris, l'application d'un facteur de 10x10x10 (variabilité inter et intra espèce et données limitées, respectivement) à la dose

de 300 mg/kg/j aboutit à un niveau assimilable à une dose de référence aiguë de 0,3 mg/kg pc/24 heures. Cette dose est à considérer dans le cas d'une situation d'exposition ponctuelle et accidentelle à des venaisons de sanglier ayant consommé le biomarqueur.

Cette estimation est à rapprocher d'un calcul équivalent sur la base des données de toxicité disponibles chez l'homme (Shapiro 1953) : dans le cas d'une administration orale unique, de 50 mg/kg pc (Teridax®), des signes d'intolérance étaient apparus dans près de 25% des examens réalisés. L'application d'un facteur de sécurité de 10x10 (facteur intraspécifique et facteur de transposition d'une dose avec effets à une dose sans effet) conduit à estimer une valeur s'apparentant à une dose de référence aiguë, de 0,5 mg/kg pc/24 heures.

### 1.3. Conclusion

- *En l'état actuel des connaissances, les dangers sanitaires d'une ingestion répétée de résidus issus d'animaux ayant consommé le biomarqueur ne peuvent être ni caractérisés, ni quantifiés ;*
- *Un niveau assimilable à une dose de référence aiguë de 0,3 mg/kg pc/24h peut être proposé pour quantifier le danger lors d'exposition unique. Elle devra être revue avec l'évolution des connaissances scientifiques sur la toxicité de l'IPA et de ses dérivés ;*
- *Des points restent à préciser pour caractériser les dangers sanitaires de l'IPA et ses dérivés :*
  - *Compte tenu des caractéristiques de l'IPA et de ses dérivés (molécules persistantes et contenant un fort pourcentage d'iode) quelle est leur propension à libérer de l'iode et quels seraient leurs effets sur la fonction thyroïdienne ?*
  - *Les résidus dans les tissus animaux sont-ils biodisponibles ?*
  - *Une réaction allergique est-elle possible, comme cela est décrit avec d'autres composés iodés ?*
  - *Quels sont les effets potentiels à long terme ? Aucune donnée n'est disponible sur la cancérogénicité, le potentiel reprotoxique et les effets sur le développement, alors que l'IPA traverse le placenta chez l'Homme.*

## 2. EVALUATION DU RISQUE LIE A LA CONSOMMATION DE VENAISON

*Compte-tenu des connaissances toxicologiques sur l'IPA, seule une évaluation du risque fondée sur une exposition unique peut être menée. Dans cette perspective, une première simulation grossière (les données de transfert de l'IPA vers les produits animaux sont lacunaires) des teneurs en Ethyl-IPA présentes dans les principaux tissus consommables du sanglier ayant ingéré des appâts a été menée. Ont été retenus, les résultats de contamination du foie et du muscle obtenus après contamination expérimentale par 40 mg et 200 mg d'Ethyl IPA (soit respectivement : un et cinq appâts) sur le site de Sainte Croix (rapport ONCFS du 21 juin 2011 complété par des informations fournies directement par l'ONCFS).*

*Ces sangliers, de 30 kg environ et âgés de neuf mois, ont reçu de l'IPA par gavage (permettant d'obtenir une disponibilité supérieure ou égale à celle obtenue par consommation d'appât) ; des dosages réguliers d'Ethyl-IPA plasmatique ont été réalisés et les concentrations ont été mesurées dans le foie et dans les muscles striés des animaux euthanasiés 20 jours ou 217 jours après l'exposition. Les dosages plasmatiques ne*

permettent pas de calculer une demi-vie plasmatique en individualisant un effet disparition (métabolisme-élimination) d'un effet dilution (prise de poids sur 200 jours). Le faible nombre d'analyses ne permet pas non plus de réaliser des estimations précises de la demi-vie d'élimination. C'est la raison pour laquelle dans l'estimation qui suit, seules les teneurs tissulaires seront utilisées.

Les valeurs obtenues 20 jours après ingestion d'appâts varient entre 0,036 et 0,140 mg d'Ethyl IPA/kg de foie (consommation d'un seul équivalent-appât), et entre 0,432 et 1,552 mg d'Ethyl IPA/kg de foie (consommation de cinq équivalent-appâts). Dans le muscle, la variabilité semble également élevée (mais il paraît délicat de calculer un intervalle de confiance car  $n=2$ ).

Afin de respecter un scénario du pire cas, la valeur la plus élevée a été retenue pour chaque répétition, au temps le plus proche de l'ingestion soit :

Foie	40 mg Ethyl-IPA	0,140 mg/kg
	200 mg Ethyl-IPA	0,552 mg/kg
Muscle	40 mg Ethyl-IPA	0,123 mg/kg
	200 mg Ethyl-IPA	1,370 mg/kg

Remarque : l'augmentation relative de concentration n'est pas proportionnelle à celle de la dose (dose  $\times 5$ , concentration  $\times 10$ ). Il a été considéré pour les calculs que la concentration tissulaire est multipliée par quatre lorsque la dose administrée est doublée.

Le scénario d'exposition proposé correspond à un sanglier d'environ 40kg<sup>(4)</sup> qui aurait ingéré 40 appâts, soit 1 600 mg d'Ethyl-IPA. L'évaluation grossière de l'Ethyl-IPA dans les tissus serait donc de :

Foie	1 600 mg d'Ethyl-IPA	24,800 mg/kg
Muscle	1 600 mg d'Ethyl-IPA	21,920 mg/kg

Evaluation du risque pour le consommateur selon le mode opératoire de type réglementaire « Etude de résidus de médicaments vétérinaires-viande porcine »

Considérant les hypothèses selon lesquelles l'IPA est un composé qui résiste à la cuisson et que la biodisponibilité des résidus d'IPA (liés aux protéines) est équivalente à celle de l'IPA utilisée dans le cadre des études de toxicité, un homme ingérant 300 g de muscle et 100 g de foie (autres tissus non renseignés) serait exposé à 0,15 mg/kg pc. Cette valeur maximale de 0,15 mg correspond à la moitié du niveau assimilable à une dose de référence aiguë, proposé précédemment.

Le CES RCCP souligne que cette évaluation est fondée sur un scénario maximaliste insuffisamment étayé par des données. Le délai entre l'ingestion et l'abattage considéré dans les calculs est de 20 jours. Il convient de noter que pour un délai plus court entre l'ingestion des appâts et l'abattage des sangliers, les valeurs hépatiques pourraient être plus élevées que celles calculées ici. Certains paramètres expérimentaux (distance entre

<sup>4</sup> Masse des sangliers les plus couramment chassés

appâts, nombre maximal d'appâts par placette), ou un délai minimal entre appâtage et tir seraient susceptibles de limiter l'intervalle haut de ces incertitudes.

Le CES RCCP indique également que la consommation de venaison peut être très variable suivant les individus :

- consommation directe par les chasseurs (partage systématique des abats notamment du foie, en fin de chasse sur toutes les carcasses, consommation régulière de viande de sanglier),
- consommation par des particuliers suite à la commercialisation de la viande au niveau local et/ou national selon les filières.

**Pour cette raison, la consommation répétée de venaisons ne peut être exclue quel que soit le circuit de consommation emprunté par le sanglier abattu.**

**En conclusion et compte tenu du fait que :**

- l'IPA est un composé organique persistant chez l'homme ;
- les dangers liés à l'ingestion répétée d'IPA ne peuvent être ni caractérisés, ni quantifiés ;
- une exposition unique simulée à partir d'une charge potentielle maximaliste dans les tissus consommés conduit à une ingestion inférieure d'un facteur 2 au niveau assimilable à la dose de référence aiguë de 0,3 mg/kg pc sur 24h ;
- la consommation ponctuelle de venaisons de sanglier ne peut-être considérée comme une situation exceptionnelle compte tenu des différents modes de valorisation des carcasses et des abats ;

**le CES RCCP estime que le risque lié à la consommation de venaisons provenant de sangliers ayant consommé des appâts contaminés en IPA ne peut être considéré comme nul.**

### 3. ANALYSE ECO- ETHOLOGIQUE

#### 3.1. Espèces sauvages concernées par la consommation des appâts

Le CES SANT a envisagé les différentes espèces animales pouvant éventuellement consommer les appâts contenant le biomarqueur, et le devenir de ces animaux dans la chaîne alimentaire.

Le protocole expérimental prévoit une composition des appâts appétente pour l'espèce sanglier, et leur enfouissement. Par conséquent, leur consommation est uniquement limitée aux espèces « fousseuses », capables de les déterrer.

Parmi les documents joints à la saisine figure l'étude des effets des différentes modalités de distribution des appâts sur leur consommation par les sangliers et par les autres espèces animales<sup>5</sup>. Cette étude montre que les seules espèces animales ayant consommé les appâts en dehors des sangliers étaient le blaireau (*Meles meles*), d'autres mustélidés et un chien. Il apparaît donc que les caractéristiques et le mode de distribution des appâts permettent de limiter leur consommation alimentaire à l'espèce sanglier et occasionnellement à quelques autres espèces animales, qui ne sont pas consommées par l'Homme, ou seulement très exceptionnellement.

<sup>5</sup> Suivi de la vaccination orale des sangliers contre la Peste porcine classique. Rapport d'étude ONCFS. Mickaël SAGE, juin 2011.

*En outre, les carcasses de sangliers morts de causes extra-cynégétiques sont consommées par des corvidés, milans (*Milvus* spp.), renards (*Vulpes vulpes*) etc., qui sont des espèces non consommées par l'Homme.*

*En conclusion, une diffusion plus large de l'IPA dans la chaîne alimentaire (au delà des seuls sangliers) est peu probable. C'est pourquoi la suite de ce chapitre s'attachera uniquement à évaluer le risque lié à la consommation de sangliers en fonction du périmètre de déplacement des sangliers ayant consommé les appâts et à estimer l'espérance de vie de ces mêmes sangliers.*

### **3.2. Périmètre de déplacement des sangliers**

*Deux types d'information sont à prendre en compte dans l'estimation du déplacement des sangliers ayant consommé des appâts avec biomarqueur : le domaine vital d'un adulte (mâles et femelles confondus) et le périmètre de dispersion des jeunes mâles, correspondant à la dispersion natale. Ce dernier phénomène correspond au mouvement qu'effectue un individu sub-adulte, de 12 à 24 mois, quand il quitte son site de naissance pour un autre site de reproduction potentiel.*

#### *- le domaine vital d'un adulte*

*Il n'existe pas de référence bibliographique issue de travaux dans la zone d'expérimentation de la Petite Pierre mais d'autres sources d'informations (Tolon et Baubet 2010) peuvent être utilisées comme élément de référence, en première approche.*

- Lorsqu'il s'agit de femelles, le domaine vital de l'animal correspondrait à une surface de 500 à plus de 3 000 ha.*
- Dans le cas des mâles, cette surface peut varier de 1 200 à 5 500 ha. En considérant ces domaines comme des surfaces circulaires, ceux-ci correspondraient à des cercles de 2 km à 4,2 km de rayon.*

#### *- la dispersion des jeunes animaux (ou dispersion natale)*

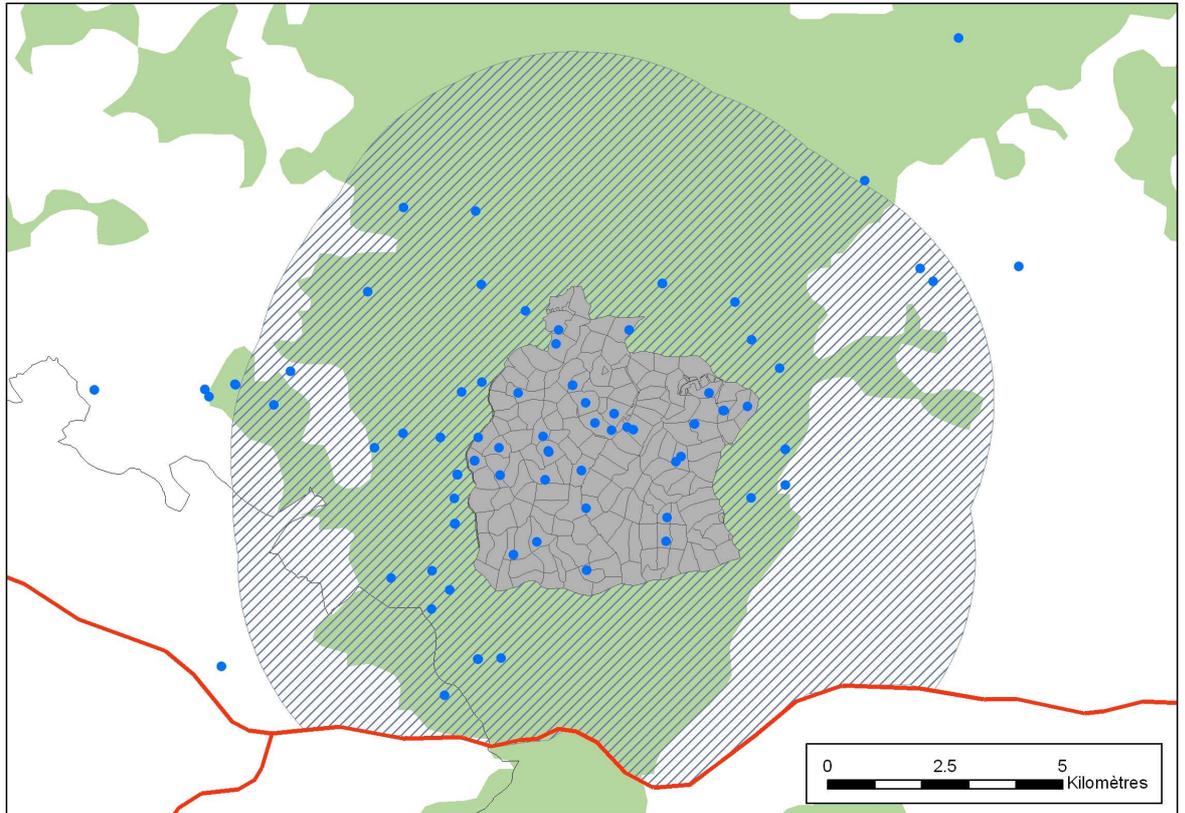
*Dans cette espèce polygyne, il est attendu que les jeunes mâles se dispersent plus que les jeunes femelles.*

- Un premier travail (Boisaubert et Klein 1984) a permis de comparer le comportement de sangliers marqués (majoritairement des marcassins) sur trois sites français dont celui de la Petite Pierre. Si les résultats montraient une forte sédentarité de la majorité des animaux sur les différents sites, près de 23 % d'entre eux se dispersaient à plus de 5 km du lieu de marquage. Pour le site de la Petite Pierre, ce chiffre atteignait 26%, quelques sangliers se déplaçant à plus de 40 km. Cette dispersion s'effectuait dans toutes les directions.*
- Ce résultat est confirmé par des travaux en cours de l'ONCFS (non publiés à ce jour) et illustrés par la carte 1. L'étude vise à estimer les paramètres démographiques du sanglier et repose sur la capture et le marquage de sangliers à l'aide d'un réseau de pièges situés sur la partie ouest du territoire d'étude figuré en grisé. Il faut noter que cette zone est aussi celle utilisée par les chercheurs à l'origine de la présente demande d'expertise.*

*Carte 1 : Localisation des reprises par la chasse de sangliers marqués sur la partie ouest de la RNCFS<sup>6</sup> de la Petite Pierre entre 2007 et 2010.*

*L'effectif total repris est de 103 animaux dont 102 sont représentés sur cette carte.*

*Le dernier sanglier, tué en Allemagne à 70,3 km au nord-est du territoire d'étude, n'a pas été cartographié.*



*Sur cette carte a été matérialisée une zone tampon de 5 km de large entourant le périmètre de la RNCFS et s'appuyant sur l'autoroute A4, dont le franchissement par les sangliers marqués n'a jamais été constaté à ce jour. La superficie de cette zone est de 19 600 ha.*

*Ce travail montre à l'évidence que l'on ne peut exclure la présence d'un sanglier marqué sur un territoire de chasse jouxtant le site de marquage, forestier ou non.*

*En l'absence d'analyse statistique plus poussée, on peut estimer au vu de cette carte, que la surface de la zone sur laquelle les sangliers se distribuent le plus régulièrement avoisine 20 000 ha. Le CES SANT s'est intéressé au prélèvement lié à la chasse sur cette superficie, permettant d'estimer le nombre de sangliers concernés par une éventuelle interdiction de consommation. Le prélèvement annuel de sangliers par la chasse, sur cette zone, n'est pas précisément connu. Toutefois, en s'appuyant sur une estimation moyenne de huit sangliers prélevés annuellement pour 100 ha (données issues du tableau de chasse 2010-2011, établies sur un échantillon de 25 territoires couvrant 11 000 ha), le prélèvement total annuel sur cette zone peut être estimé à 1 200-1 600 bêtes.*

*A noter enfin que, même si les sangliers sont le plus souvent des animaux grégaires, certains individus peuvent se déplacer seuls. A cette occasion, un individu peut consommer en une seule fois plusieurs appâts, voire tous ceux déposés sur une placette. Cette donnée est à prendre en compte dans l'analyse de risque.*

<sup>6</sup> RNCFS : réserve naturelle de chasse et de faune sauvage

### Conclusion

Les études disponibles, portant sur les populations de sangliers mâles ou femelles et leur comportement, amènent le CES SANT à considérer qu'un sanglier ayant consommé plusieurs appâts (voire la totalité du lot déposé sur une placette) peut se déplacer sur une surface de 500 à 5 500 ha à partir d'une placette. En prenant en compte la superficie totale de la zone d'expérimentation, les limites du territoire à considérer pour les déplacements des sangliers ayant consommé des appâts sont de l'ordre de 20 000 ha. Cette zone prend en compte les déplacements de sangliers sédentaires (adultes et jeunes avant émancipation). Le prélèvement total annuel, par la chasse, sur cette zone peut être estimé à 1 200 - 1 600 sangliers.

La dispersion natale éventuelle, quant à elle, peut s'effectuer sur des distances de plusieurs dizaines de kilomètres (le maximum obtenu à ce jour est celui d'un sanglier tué à 70,3 kilomètres du lieu de son marquage sur la RNCFS de la Petite Pierre). La proportion d'individus se dispersant sur de telles distances est faible, et diminue avec l'augmentation de la distance par rapport à la zone de distribution des appâts. Elle correspondrait à moins de 10 % dans le cas présent et concerne des individus sub-adultes de petite taille sans doute peu enclins à consommer de nombreux appâts en une seule prise. Il n'est cependant pas possible d'exclure totalement cette éventualité.

### 3.3. Eléments d'analyse sur la longévité moyenne d'un sanglier ayant consommé des appâts

La longévité des sangliers chassés est fortement dépendante des conditions de chasse.

Sur un territoire d'étude situé à Arc en Barrois (Haute-Marne), où la pression de chasse est particulièrement élevée, la survie annuelle moyenne des sangliers varie avec l'âge et le sexe : elle est de 0,435 pour les juvéniles des deux sexes, de 0,29 et 0,475 respectivement pour les mâles et pour les femelles de plus de un an (Toigo et al. 2010).

Le CES SANT propose d'appliquer ces taux de survie à des sangliers de un an susceptibles d'avoir consommé les appâts (les études montrent que les jeunes de moins d'un an ne parviennent pas à les consommer). Sur un effectif de 100 mâles ou 100 femelles de un an, il resterait seulement huit mâles et 23 femelles deux ans plus tard et seulement deux mâles et cinq femelles trois ans plus tard (cf. tableau 2).

Tableau n°2 : Devenir de 100 sangliers mâles ou femelles âgés de un an sur le territoire de chasse d'Arc en Barrois.

Sexe	Année n	Année n+1	Année n+2	Année n+3
Mâle	100	29	8	2
Femelle	100	47	23	5

Il n'existe pas de données similaires pour le territoire de la Petite Pierre. Toutefois les reprises de marques laissent penser que les survies y sont légèrement supérieures, en conformité avec une pression de chasse plus faible que sur le territoire précédent.

### Conclusion

Ces données montrent clairement que trois années après la distribution d'appâts, il ne reste pratiquement plus de sangliers susceptibles de les avoir consommés. Au bout de deux ans, les populations concernées sont déjà très diminuées.

Ceci signifie, dans le cas précis du protocole expérimental sur lequel les experts sont amenés à se prononcer, que le renouvellement total de la population de sangliers est quasiment acquis en trois ans sur le site de la Petite Pierre.

Toutefois, dans une hypothèse de risque nul, la prise en compte du possible passage transplacentaire de l'IPA amène le CES SANT à proposer une période de cinq ans correspondant à la quasi disparition des sangliers concernés (directement ou par leur descendance) par cette expérimentation.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DES CES

Sur la base de la formulation de la saisine, et en tenant compte de la persistance possible dans l'organisme (foie et muscle principalement) de l'acide iophénoxyque et de ses dérivés chez le sanglier pendant une longue période après la consommation d'appâts contenant le biomarqueur, les experts ont tout d'abord conduit leur évaluation dans une perspective **de risque nul**.

♦ *Appréciation de la toxicité aiguë :*

Considérant les données toxicologiques relatives à l'acide iophénoxyque chez l'homme, notamment des signes d'intolérance rapportés après une ingestion unique de 50 mg/kg de Teridax® et se manifestant principalement par des troubles gastro-intestinaux et de la dysurie ;

Considérant le peu d'informations existantes sur les allergies déclenchées par leur ingestion, les rares éléments rapportés mentionnant des manifestations cutanées ;

Compte tenu du manque de données, seul le calcul d'un niveau assimilable à une dose de référence aiguë dans l'hypothèse d'une exposition ponctuelle, a été retenu. Cette dose serait de l'ordre de 0,3 mg/kg pc/24h. En envisageant une situation du pire cas (un sanglier ayant consommé 40 appâts) la consommation ponctuelle de produits de venaison reviendrait à **exposer le consommateur à la moitié de cette dose**.

♦ *Appréciation de la toxicité chronique :*

Considérant l'absence d'information expérimentale permettant d'estimer une dose sans effet adverse et de proposer une dose journalière admissible ;

Compte tenu du mode de commercialisation et de consommation des carcasses et abats de sanglier, ne permettant pas de garantir que certains consommateurs ne seraient pas exposés, de manière répétée, à des résidus d'acide iophénoxyque ;

Considérant la persistance, sur le long terme, du composé dans l'organisme, des concentrations élevées d'IPA ayant été relevées chez l'Homme trois ans après ingestion d'IPA ;

Considérant l'absence d'information sur la toxicité de l'IPA sur le développement, la fonction immunitaire et la cancérogenèse ;

Considérant l'existence d'un transfert transplacentaire qui a été décrit chez l'Homme, avec persistance chez l'enfant plus de huit ans après exposition maternelle ;

**Les CES indiquent qu'il n'est pas possible d'estimer le risque lié à la consommation répétée de venaison issue de sanglier(s) ayant ingéré des appâts avec biomarqueur.**

**Compte tenu de l'appréciation de la toxicité aiguë et de celle de la toxicité chronique, le risque sanitaire lié à la consommation de venaisons provenant de sangliers ayant consommé des appâts avec biomarqueur ne peut être considéré comme nul.**

**En conséquence, toute consommation humaine de ces venaisons devrait être interdite.**

♦ *Appréciation de la zone concernée par une suspension de la consommation des sangliers chassés :*

*Considérant les données relatives au déplacement des sangliers, les CES indiquent qu'il n'est pas possible de définir précisément le périmètre au-delà duquel le risque de consommer un sanglier contenant des résidus d'IPA serait **nul**. Compte tenu des phénomènes de dispersion natale, pour lesquels la distance maximale relevée à ce jour est de 70 kilomètres, la surface d'interdiction devrait au minimum correspondre à **un rayon de plus de 70 km autour du lieu** où les appâts auront été distribués et s'étendrait, vers le nord, jusqu'à la frontière allemande.*

*Dans la perspective d'un risque **très faible** (mais non nul), il pourrait être proposé que la consommation de venaison soit suspendue dans une zone de chasse de **20 000 ha** minimum autour du lieu où les appâts auront été distribués.*

♦ *Appréciation de la durée de suspension nécessaire :*

*De même, au regard d'un risque **nul**, les CES soulignent qu'il n'est pas possible de déterminer précisément la durée pendant laquelle il conviendrait de suspendre la consommation de sanglier dans une telle zone. Compte tenu de l'espérance de vie des sangliers chassés et de la transmission placentaire possible de l'IPA de la laie aux marcassins, **cette durée devrait être au minimum de cinq ans**, à partir de la fin de la distribution des appâts.*

*Dans la perspective d'un risque **très faible** (mais non nul), il pourrait être proposé d'autoriser à nouveau la consommation de venaison de sangliers issue de cette zone **trois ans** après la fin de la distribution des appâts.*

**Compte tenu de l'ensemble des éléments développés ci-dessus, les CES recommandent :**

- **de proscrire toute consommation de venaisons provenant de sangliers ayant consommé des appâts marqués avec l'acide iophénoxyque ou ses dérivés,**
  - **Sur une zone de plus de 70 km de rayon centrée sur l'endroit où les appâts sont distribués et durant au minimum cinq ans à partir de la fin de la distribution de ces appâts, dans un objectif de garantie du risque nul ;**
  - **Sur un territoire de 20 000 ha intégrant la zone d'expérimentation et durant trois ans à partir de la fin de la distribution de ces appâts, dans un objectif de garantie du risque très faible ;**
- **ou d'envisager d'autres solutions permettant de caractériser, en maîtrisant les risques pour la santé humaine, l'efficacité de la vaccination des sangliers ;**
- **de disposer d'études toxicologiques appropriées pour tout produit qui serait utilisé comme biomarqueur sur des animaux destinés à une consommation alimentaire humaine. »**

**CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

Tels sont les éléments d'analyse que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la Direction générale de l'alimentation sur une demande d'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation humaine de venaisons provenant de sangliers chassés dans une zone d'expérimentation et susceptibles d'avoir ingéré des appâts renfermant un biomarqueur.

**Le directeur général**

Marc Mortureux

**MOTS-CLES**

Sangliers, biomarqueur, acide iophénoxyque, appât, risques sanitaires

## BIBLIOGRAPHIE

Ballesteros C, Camarero PR, Cristòfol C, Vicente J, Gortazar C, de la Fuente J, Mateo R (2010). Analysis by LC/ESI-MS of iophenoxic acid derivatives and evaluation as markers of oral baits to deliver pharmaceuticals to wildlife. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Jul 15;878(22):1997-2002. Epub 2010 May 31.

Bertucci C, Cimitan S (2003). Inhibition of drug binding to human serum albumin by cholecystographic agents. *Il Farmaco* 58 : 901-908.

Boisaubert B, Klein F (1984). Contribution à l'étude de l'occupation de l'espace chez le sanglier (*Sus scrofa*) par capture et recapture. *Symposium international sur le sanglier, Toulouse France* : 135-150.

Carakushansky G, Cardenas LE, Gardner LI (1969). Transplacental passage and persistence in serum for 6 9/12 years of Iophenoxic acid (teridax) in a child. *Pediatrics* 44 : 1020-1021.

David RR, Alexander DS, Wilkins L (1961). Placental transfer of an organic radiopaque medium resulting in a prolonged elevation of the protein-bound iodine. *J Pediatr* 59 : 223-226.

Hung W (1966). Elevation of protein-bound iodine in an 8-year-old due to transplacental passage of an organic iodine dye. *Pediatrics* 37 : 677-680.

Jankowski JJ, Feingold M, Gellis SS (1967). Effect of maternal ingestion of iophenoxic acid (Teridax) on protein-bound iodine: report of a family. *J Pediatr* 70 : 436-438.

Margolin S, Stephens R, Spoerlein T, Makovsky A (1953). Belloff G.B Experimental oral cholecystography with a new contrast medium, Teridax. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc*, 42 :476-481.

Miller RK, Ferm VH, Mudge GH (1972). Placental transfer and tissue distribution of iophenoxic acid in the hamster. *Am J Obstet Gynecol* 114 : 259-266.

Mudge GH (1980). Cholecystographic Agents and Drug-Binding to Plasma-Albumin. *Invest Radiol* 15 : S102-S108.

Mudge GH, Strewler GJ, Jr, Desbiens N, Berndt WO, Wade DN (1971). Excretion and distribution of iophenoxic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 178 : 159-172.

Ralston DE, Schattenberg TT Charles MD, Owen CA, McConahey WM (1964). Protein-Bound iodine in serum and thyroidal uptake of I-131. Effect of iodoaliphonic, iopanoic and iophenoxic acids. *Postgrad Med.*, 36 : 141-148.

Ryan AJ, Chung CW, Curry S (2011). Crystallographic analysis reveals the structural basis of the high-affinity binding of iophenoxic acid to human serum albumin. *BMC Struct Biol* 11 : 18.

Shapiro MD (1953). A preliminary report on Teridax, a new cholecystographic medium. *Radiology*, 60 : 687-690.

Solecki R, Davies L, Dellarco V, Dewhurst I, van Raaij M, Tritscher A (2005). Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. *Food Chem. Toxicol.*, 43 : 1569-1593.

Toïgo C, Servanty S, Gaillard JM, Brandt S et Baubet E (2010) – Mortalité naturelle et mortalité liée à la chasse : le cas du Sanglier - *Faune Sauvage* 288, 3ème trimestre 2010.

Tolon V, Baubet E (2010). L'effet des réserves sur l'occupation de l'espace par le Sanglier. *Faune Sauvage*, ONCFS, 288 : 14-18.

World Health Organization and Food and Agricultural Organization of the United Nations. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 20–29 September 2004. Plant production and protection paper, 178, 2005.