

## Comparaison traceurs internes/Traceurs externes

Pour évaluer l'homogénéité d'un mélange ou le niveau de contaminations croisées sur un site industriel, il est fait appel à un composant du mélange appelé **traceur**. Les traceurs peuvent être de deux types :

- traceurs internes : un constituant de la formule
- traceurs externes : un agent extérieur ajouté en sus de la formule

Les modalités de sélection d'un traceur dans le cadre d'évaluation de l'homogénéité d'un mélange ou de contaminations croisées sur des lignes de fabrication ont été précisées dans les fiches techniques consacrées à ce type d'évaluation (i'Tec\_T2 et i'Tec\_H1). L'application stricte de ces règles conduit actuellement à l'impossibilité de réaliser des essais et notamment, le critère d'inscription dans la liste positive. Compte tenu de l'accent mis aujourd'hui, sur les aliments médicamenteux dans le cadre de l'application de la directive 95/69 en France, certains vétérinaires contrôleurs, et certaines usines, en sont venus à utiliser des substances médicamenteuses pour la réalisation de ces évaluations.

Dans ce contexte, cette fiche donne un certain nombre d'exemples de résultats comparatifs entre ces deux types de traceurs et fait la liste des avantages et des inconvénients d'avoir recours à l'un ou l'autre.

### 1. Comparaison de résultats

Quelques comparaisons de résultats obtenus à Tecaliman avec les deux types de traceurs lors de mêmes essais sont présentées ici.

#### 1.1. Homogénéité

##### 1.1.1. Base de données générale

La base de données constituée depuis 1993 par Tecaliman (i'Tec H4, 2001) a montré que le recours à un traceur interne conduisait à prendre plus de risque d'obtenir des différences entre échantillons non significatives au regard des performances du processus analytique (du prélèvement à l'analyse en passant par le traitement des échantillons) évalué à l'aide de doubles d'analyses pratiquées sur chacun des échantillons (Tableau 1). En d'autres termes, avec un traceur interne, la variabilité entre échantillon a plus de chance de prendre pour origine l'effet du processus analytique que la performance du mélangeur.

	Nombre d'évaluations	% d'évaluations non significatives
Traceur interne	62	53.2 %
Traceur externe	130	44.6 %

Tableau 1 : Extrait du tableau 28 de la bibliographie

De plus, la comparaison des populations de résultats de tests de performances d'homogénéisation obtenus n'a pas permis de détecter de différences entre traceurs internes et externes. Enfin, les traceurs externes permettent d'accéder à une meilleure sécurité alimentaire, car ils semblent, dans de nombreux cas, amplifier l'apparition d'éventuels problèmes de dispersion (Voir Figure 1 à titre d'exemple).

#### 1.1.2. Répétabilité de tests

En 1999, lors d'essais d'évaluation de la répétabilité des tests des performances d'homogénéisation de mélangeurs industriels, des traceurs internes et externes ont été employés (Tableau 2 – l'Doc H2, 2000).

Site	Matrice	Traceurs	CV homogénéité			Moy.
I	Aliment poulette	RF rouge lake	1.8	0.0	0.0	<b>0.6</b>
		Bleu brillant	7.6	0.0	8.0	<b>5.2</b>
		Lasalocide	3.3	2.9	1.4	<b>2.5</b>
J	Aliment poulet	RF bleu lake	7.6	9.3	9.5	<b>8.8</b>
		Meticlorpindol	4.6	5.1	3.3	<b>4.3</b>
K	Aliment lapin	RF bleu lake	8.5	15.7	10.7	<b>11.6</b>
		Meticlorpindol	6.8	10.6	7.0	<b>8.1</b>

Tableau 2 : CV homogénéité moyen obtenu dans trois usines pour différents traceurs à l'issue de la répétition de tests d'homogénéisation

Les résultats ont alors montré, que les traceurs externes employés (microtraceur et bleu brillant) ont permis, en accord avec les traceurs internes et malgré l'effet de répétabilité, de faire la différence entre un mélangeur performant (I ou J) et un autre qui l'est moins (K). Toutefois, ceci n'est possible que dans la mesure où les mélangeurs sont comparés avec le même traceur.

Certains résultats individuels ont également montré, échantillon par échantillon, un bon parallélisme entre un traceur interne (Meticlorpindol) et un traceur externe (microtraceur RF bleu lake) (Figure 1).

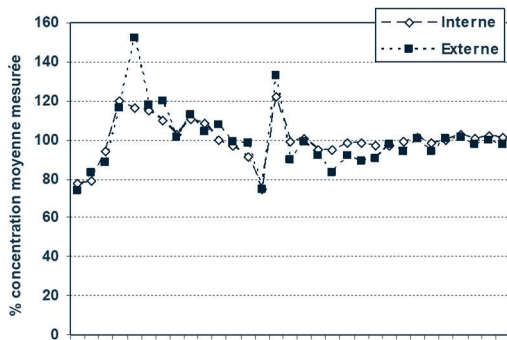


Figure 1 : Evolution de la concentration en deux traceurs dans les échantillons prélevés à la sortie d'un mélangeur

### 1.1.3. Recherche de traceurs

Les essais menés sur le choix de traceurs utilisables pour tester les performances d'homogénéisation d'un mélangeur (i'Tec H7, 2003) en collaboration avec la DGAL, ont montré que, selon le traceur choisi, un même mélangeur pouvait être caractérisé par un coefficient de variation total compris entre 2 et 29 %. Le choix d'un traceur est donc une étape essentielle dans le contrôle des performances d'un mélangeur et celui-ci doit être choisi sur la base de critères techniques parmi lesquels les performances analytiques prennent une part importante.

Sur les 12 traceurs testés (11 internes et un externe), seul le traceur externe employé par Tecaliman (Microtraceur RF bleu lake) donnait l'assurance que le résultat du test était bien une évaluation des performances techniques du mélangeur. L'Oxytétracycline utilisé lors de ces essais a conduit à un coefficient de variation supérieur (6.6 %) à celui obtenu avec d'autres traceurs, dont certains internes dans le même mélange (Manganèse : 2.4 %, Meticlorpindol : 0.3 %, microtraceur : 2.6 %). Ceci laisse supposer que ses caractéristiques physiques de cet Oxytétracycline limitaient sa dispersion. Il apparaît alors erroné et lourd de conséquences de qualifier le mélangeur avec un CV de 6.6 %, quand il est capable de disperser trois autres produits avec des CV inférieurs.

## 1.2. Contamination croisée

Les résultats de tests de contaminations croisées font référence à deux lots collecteurs successifs notés L3 et L4. Les contaminations sont exprimées en pourcentage de la concentration en traceur mesuré sur le dernier lot traceur.

### 1.2.1. Usine

Des tests de reproductibilité des évaluations de contaminations croisées ont été effectués en 2000, dans le cadre d'un programme avec la DGAL (i'Tec T8, 2003). Les résultats de trois usines ont montré que les contaminations moyennes évaluées par le traceur externe pouvaient être du même ordre, voire supérieures à celle des traceurs internes (Tableau

3). Ceci permet de détecter les dangers de contaminations croisées avec fiabilité avant qu'ils n'apparaissent, donnant ainsi l'assurance de la sécurité alimentaire.

		L3	L4
A	Microtraceur RF bleu lake	10.4	1.3
	Diméridazole	8.8	0.4
B	Microtraceur RF bleu lake	4.8	1.1
	Oxytétracycline	6.4	1.5
C	Microtraceur RF bleu lake	7.6	2.0
	Oxytétracycline	3.9	0.4

Tableau 3 : Contamination moyenne de deux lots collecteurs successifs obtenus sur trois sites industriels avec trois répétitions

De plus, la répétabilité a été systématiquement meilleure avec le traceur externe.

Dans un autre essai, la variation de la taille des lots collecteurs a montré que les contaminations croisées des deux types de traceurs évoluaient en parallèle, mettant en évidence le même effet du facteur stimulé : une augmentation de la pérennité de la contamination lors de la décroissance de la taille des lots collecteurs (Figure 2).

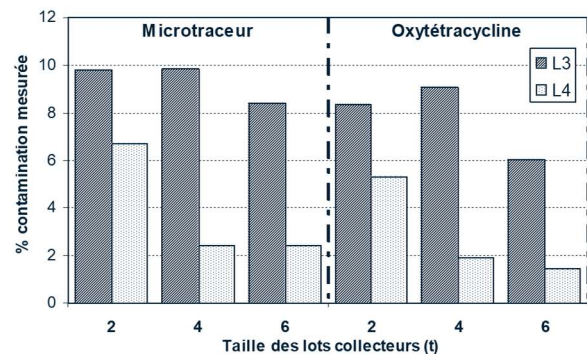


Figure 2 : Contamination de deux lots collecteurs successifs obtenus lors de la variation de la taille des lots collecteurs de 6 à 2 t.

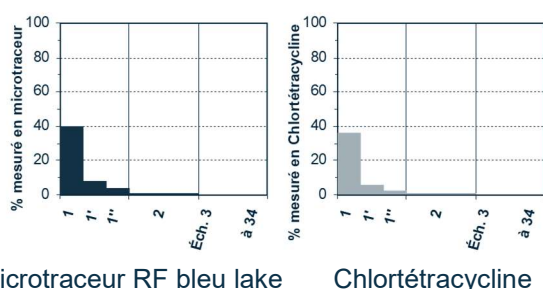
### 1.2.2. Camions

Dans la dernière étude menée à Tecaliman (i'Tec T8), les profils de contamination inter-cases, sur 10 modèles de camions, ont donné une grande similitude de résultats entre traceurs, alors que le traceur externe (microtraceur RF bleu lake) a été comparé à des Oxytétracyclines et des Chlortétracyclines dans des prémélanges de marques différentes (Tableau 4).

Les profils de contaminations se sont révélés également souvent très similaires comme le montre l'exemple du camion D (Figure 3).

Camions	Contamination inter case (% mesuré)	
	Externe	Interne
A	0.55	0.65
B	0.12	0.12
C	0.15	0.05
D	0.61	0.45
E	1.41	1.41
F	0.14	0.18
G	0.14	0.15
H	0.02	0.04
I	0.02	0.08
J	0.14	0.17

**Tableau 4 : Contaminations moyennes inter cases évaluées dans 10 camions différents à l'aide de deux types de traceurs**



Microtraceur RF bleu lake      Chlortétracycline

**Figure 3 : Evolution du profil de contamination inter-cases dans le camion D à l'aide de deux traceurs**

### 1.3. Conclusion

Tous les essais signalent le bon parallélisme des deux types de traceurs et le gain en termes de sécurité alimentaire apporté par l'usage d'un traceur externe : amplification éventuelle des phénomènes, meilleure répétabilité des tests de contaminations croisées, assurance de tester le matériel et non pas le produit.

## 2. Traceurs internes

### 2.1. Avantages

- La substance utilisée est vraiment celle employée dans l'usine dans les mêmes conditions de prémélange.
- Les essais sont réalisables jusqu'au produit fini, si la substance est stable vis-à-vis du procédé de fabrication

### 2.2. Inconvénients

- L'utilisation de substances médicamenteuses constitue un écart avec la directive 95/69 qui fait référence à certaines substances des listes positives : A, D, J, certaines vitamines et certains oligo-éléments.
- Les produits médicamenteux mis sur le marché ne sont pas évalués sur le critère de leur bonne capacité de dispersion. Aussi, si l'objectif est bien de tester les performances d'un mélangeur, il ne faut pas que la présentation galénique du produit

génère un résultat non acceptable qui serait attribué au mélangeur, alors que c'est le produit qui est à l'origine de ce résultat. En d'autres termes, il paraît délicat de courir le danger de tester un procédé industriel sur sa capacité à distribuer dans un aliment un produit qui ne peut l'être (Voir 1.1.3).

- Le coût élevé des analyses ne permet pas à l'industriel de réaliser de nombreux tests, afin de fiabiliser la sécurité de ses techniques de productions (recherche de bonnes conditions d'homogénéisation, recherche de modalités de rinçages, ...).
- La précision analytique (dans le cas de l'homogénéité) et les seuils de détection (dans le cas des contaminations croisées) ne sont pas toujours compatibles avec fiabilité des résultats souhaités.
- Les tailles faibles des prises d'essais pour ce type de substances (quelques grammes) nécessitent des modalités de prélèvement et de traitement des échantillons adaptées, afin de conduire à des prises d'essais représentatives des échantillons prélevés sur site.
- Les comparaisons et le suivi de l'évolution des performances d'essais en essais ne sont possibles que si les caractéristiques physiques du traceur ne varient pas entre deux essais. Le recours à un traceur interne ne devrait pas être recommandé si le détenteur d'AMM est en capacité de changer de fournisseur de produit actif sans en informer son client et si son processus de fabrication n'est constitué que d'une dilution n'amenant pas à une modification de ses caractéristiques physiques.
- Lors d'essais de contaminations croisées, le recours à un aliment médicamenteux pour les lots traceurs conduit à :
  - Orienter l'évaluation sur une formule médicamenteuse qui ne correspond pas forcément à un aliment représentatif de la majorité de la production de l'usine (espèce ciblée, farine/granulés, ...).
  - N'étudier qu'un cas spécial de fabrication pour lequel l'usine a prévu des pratiques particulières du type rinçage. L'essai doit alors tenir compte de ces pratiques, ce qui peut constituer un écart avec les pratiques de fabrication en cours pour les autres aliments.
  - Avoir besoin d'une prescription vétérinaire (et donc d'un élevage) pour une quantité d'aliment médicamenteux correspondant à deux fois la taille nominale du mélangeur, sans quoi l'aliment doit être détruit.
  - Générer la fabrication de deux lots d'aliment de même taille, selon une même formule, qui sont « contaminés » par une quantité inconnue d'une substance médicamenteuse. Ces aliments ne pouvant correspondre à une fabrication correcte, ils sont, dans la majorité des cas, recyclés ou repassés dans l'usine. Ainsi, la réalisation de

l'essai, selon cette modalité, génère le danger que cette évaluation est sensée maîtriser.

- Générer un essai avec un prémélange incorporé à au moins 5 kg/t, alors que le décret d'application fait référence, au moins pour l'homogénéité, à une incorporation à 2 kg/t voire à 0.05 kg/t.
- Courir le risque d'une contamination accidentelle par une autre ligne ou par des dépôts de la substance médicamenteuse si elle est classiquement employée par l'usine.

### 3. Traceurs externes

#### 3.1. Avantages

- Il n'existe aucun argument pour dire qu'un traceur interne est plus représentatif des autres constituants du mélange qu'un traceur externe.
- Dans le cas des évaluations des performances de processus industriels, maniant des poudres en termes d'homogénéité ou de contaminations croisées, ce sont des comportements physiques qui sont évalués au regard d'analyses chimiques pratiquées sur des échantillons. Aussi, les caractéristiques de performances analytiques jouent un rôle essentiel dans le choix d'un traceur. Les traceurs externes peuvent donc être sélectionnés sur ces critères afin de donner accès à une mesure fiable des phénomènes en jeu.
- La faiblesse du coût d'analyse permet aux industriels la réalisation d'études de facteurs et de validation des processus avec des fréquences plus soutenues. Cette démarche fiabilise la sécurité des processus.
- Le comportement physique d'un produit est peut-être proche de celui d'un autre produit différent du point de vue de ses caractéristiques physiques, si les facteurs externes (matrice, pratiques industrielles, ...) ont plus d'influences sur les comportements évalués.
- Il peut être sélectionné sur la base du nombre de particules, critère essentiel dans le cadre des évaluations de l'homogénéisation.
- La taille de l'échantillon traité peut être adaptée, dans le cas de certains traceurs externes, à la ration alimentaire de l'animale, qui doit être, selon la logique actuelle, la fraction de l'aliment pour laquelle l'homogénéité doit être assurée.
- Ce type de traceur n'engendre aucune nécessité de gestion de recyclages dans l'usine.
- L'aliment testé peut être celui qui est le plus représentatif de la fabrication de l'usine.
- Pour des essais de contaminations croisées, il est aisé de trouver une succession de 4 lots de même taille. L'incorporation de traceur dans les deux premiers lots et leur présence, par contamination dans les deux suivants, ne génère aucune modification des pratiques industrielles.

#### 3.2. Inconvénients

- Il n'existe actuellement que peu de traceurs externes possibles (Microtraceur, violet de

méthyle, Cobalt). La majorité des connaissances de Tecaliman portent sur le microtraceur RF bleu lake, ce qui ne permet pas d'avoir une vue d'ensemble véritablement significative.

- Actuellement, aucun traceur externe ne donne l'assurance de résultats fiables après granulation (Microtraceur, violet de méthyle) à l'exception, peut-être, du cobalt employé aux Pays-bas. Des travaux sont effectués actuellement à Tecaliman, sur l'usage du microtraceur dans ce cas.
- L'usage du cobalt comme traceur (Pays-Bas) conduit à des recyclages des lots traceurs en raison des concentrations « toxiques » employées.
- Le recours au microtraceur nécessite l'absence ou le retrait des magnétiques sur le circuit concerné par les essais, bien que l'effet de ceux-ci n'ait jamais été démontré.
- Les traceurs externes utilisés ne doivent pas être perturbés par l'incorporation de liquides soit parce que ceux-ci limitent leur extraction avant l'analyse, soit parce que les traceurs risquent de migrer dans la phase liquide et ainsi, ne plus être l'image du comportement des poudres.

### 4. Conclusion

La problématique générale qui apparaît repose essentiellement sur l'objectif fixé pour un test. Si, conformément à la directive 95/69, l'objectif est de tester les performances d'une installation, alors le recours à des traceurs externes est totalement possible et même, dans bien des cas, promoteur de la sécurité alimentaire. Ainsi, selon des critères de précisions analytiques, de seuil de détection, d'absence dans les matières premières et de régularité des caractéristiques physiques du produit de référence utilisé, l'Allemagne a fait, depuis plus de 20 ans, le choix d'avoir recours à un traceur externe : le violet de méthyle.

Si l'objectif est de tester la répartition d'un produit ciblé, alors il faut employer ce produit, mais les conclusions de l'essai ne peuvent être, en aucune façon, généralisées en termes de performance de mélangeur, car une mauvaise dispersion peut être expliquée par le produit lui-même.

Enfin, d'autres traceurs externes pourront être choisis comme référence à l'avenir, car Tecaliman est actuellement membre d'un programme européen sur ce sujet.

### 5. Références bibliographiques

i'Doc\_H2, 2000.  
i'Doc\_H3, 2002.  
i'Doc\_T7, 2003.  
l'Tec H1, 2012.  
i'Tec H4, 2001  
l'TecT2, 2012.  
i'Tec\_T8, 2003.