

AVIS 05-2020

Objet :

**Réévaluation de la limite d'action pour le
thiouracile dans l'urine des bovins**

(SciCom N°2019/22)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 20 mars 2020.

Mots-clés : thiouracile, promoteur de croissance, thyrostatique, substance A2, substances interdites, bovins, urine, limite d'action

Key terms: thiouracil, growth promotor, thyreostatic drug, A2 substance, prohibited substances, cattle, urine, action limit

Table des matières

Résumé	3
Summary	4
1. Termes de référence	5
1.1. Question	5
1.2. Dispositions législatives.....	5
1.3. Méthode.....	5
1.4. Définitions et abréviations	5
2. Contexte	7
3. Avis.....	8
3.1. Données provenant de la littérature scientifique	8
3.2. Résultats du projet THYREOMERK.....	10
3.3. Résultats des plans de contrôles	13
4. Conclusions.....	14
5. Recommandations.....	15
Références	16
Membres du Comité scientifique	18
Conflit d'intérêts.....	18
Remerciement	18
Composition du groupe de travail.....	19
Cadre juridique	19
Disclaimer	19

Résumé

Question

Dans le cadre du plan de contrôle de l'AFSCA sur les substances thyrostatiques (agents antithyroïdiens – substances A2 aux termes de la Directive 96/23/CE maintenant remplacée par le Règlement 2017/625), il est demandé au Comité scientifique de réévaluer la limite d'action de 10 µg/L (ou ppb) pour le thiouracile dans l'urine de bovins, telle que reprise dans l'avis rapide 12-2011 du SciCom (remis à la suite d'un cas de dépassement isolé).

Le thiouracile est un thyrostatique et son utilisation est interdite chez les animaux de rente en raison de ses potentielles propriétés cancérigènes et tératogènes. Le thiouracile entraîne une prise de poids par rétention d'eau dans les tissus (notamment les muscles) en conséquence de l'inhibition de la production des hormones thyroïdiennes. Les résidus de thiouracile dans l'urine peuvent faire suspecter une utilisation illégale pour l'engraissement (administration exogène), mais peuvent aussi résulter de l'ingestion via les aliments (origine alimentaire) de plantes crucifères (*Brassicaceae*). Il est important pour l'interprétation correcte de la présence de résidus de thiouracile dans l'urine de prendre en compte ce dernier élément.

Méthode

Cet avis se base sur l'opinion d'experts, sur les données de la littérature scientifique, sur les résultats du projet Thyreomerk (RF 12/6260) subventionné par la Recherche contractuelle du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, sur les données du plan de contrôle de l'AFSCA et des résultats de son Unité Nationale d'Enquête (UNE) ainsi que sur les résultats de synthèse des rapports de l'EFSA sur la surveillance des résidus de médicaments vétérinaires et des autres substances chez les animaux vivants et les produits animaux.

Conclusions

Au vu des nouvelles données scientifiques, des nouvelles connaissances scientifiques en provenance du projet Thyreomerk et de ceux des plans de contrôle belge et européens, le Comité scientifique estime que la limite d'action pour le thiouracile dans l'urine de bovin peut être portée à 30 µg/L (ppb) afin de prendre en compte les nouvelles connaissances sur la présence naturelle de thiouracile dans l'urine bovine (origine alimentaire) et de détecter de manière plus ciblée l'utilisation frauduleuse de cette substance.

Summary

Opinion 05-2020 of the Scientific Committee instituted at the FASFC on the reassessment of the action limit for thiouracil in cattle urine.

Terms of reference

Within the framework of the control plan of the FASFC on thyrostatic substances (anti-thyroid agents - A2 substances under the terms of Directive 96/23/EC now replaced by Regulation 2017/625), the Scientific Committee is asked to re-assess the action limit of 10 µg/L (or ppb) for thiouracil in bovine urine, as included in the rapid advice 12-2011 of the SciCom (given following an isolated case of non-conformity).

Thiouracil is a thyrostatic drug and its use is prohibited in livestock because of its potential carcinogenic and teratogenic properties. Thiouracil causes weight gain by water retention in tissues (especially muscles) as a result of the inhibition of thyroid hormone production. Thiouracil residues in urine may give rise to suspicion of illegal use for fattening (exogenous administration) but may also result from ingestion via food (food origin) of cruciferous plants (*Brassicaceae*). It is important for the correct interpretation of the presence of thiouracil residues in urine to take the latter into account.

Method

This opinion is based on experts opinion, on data from the scientific literature, on results of the Thyreomerk project (RF 12/6260) funded by the Contractual Research of the FPS Public Health, Safety of the Food Chain and Environment, on data from the control plan of the FASFC and on results of its National Investigation Unit as well as on EFSA reports on the monitoring of residues of veterinary medicinal products and other substances in live animals and animal products.

Conclusions

Taking into account the new scientific data, new scientific knowledge from the Thyreomerk project and from the Belgian and European control plans, the Scientific Committee considers that the action limit for thiouracil in bovine urine can be increased to 30 µg/L (ppb) in order to take into account the new knowledge on the natural occurrence of thiouracil in bovine urine (food origin) and to detect the fraudulent use of this substance as targeted as possible.

1. Termes de référence

1.1. Question

Dans le cadre du plan de contrôle de l'AFSCA sur les substances de type A2 (aux termes de la Directive 96/23/CE maintenant remplacée par le Règlement 2017/625), il est demandé au Comité scientifique de réévaluer la limite d'action de 10 µg/L (ou ppb), pour le thiouracile dans l'urine de bovins, telle que reprise dans l'avis rapide 12-2011 du SciCom (remis à la suite d'un cas de dépassement isolé).

1.2. Dispositions législatives

Règlement 2017/625 du Parlement européen et du Conseil du 15 mars 2017 concernant les contrôles officiels et les autres activités officielles servant à assurer le respect de la législation alimentaire et de la législation relative aux aliments pour animaux ainsi que des règles relatives à la santé et au bien-être des animaux, à la santé des végétaux et aux produits phytopharmaceutiques.

Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Directive 96/23/CE du Conseil du 29 avril 1996 relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits.

Directive 96/22/CE du Conseil, du 29 avril 1996, concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β-agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE

Décision 2002/657/CE de la Commission du 12 août 2002 portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats.

Décision 98/179/CE de la Commission du 23 février 1998 fixant les modalités de prise d'échantillons officiels pour la recherche de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits

Décision 97/747/CE de la Commission du 27 octobre 1997 fixant les niveaux et fréquences de prélèvement d'échantillons prévus par la directive 96/23/CE du Conseil en vue de la recherche de certaines substances et de leurs résidus dans certains produits animaux.

1.3. Méthode

Cet avis se base sur l'opinion d'experts, sur les données de la littérature scientifique, sur les résultats du projet Thyreomerk (RF 12/6260) subventionné par la Recherche contractuelle du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, sur les données du plan de contrôle de l'AFSCA et des résultats de son Unité Nationale d'Enquête (UNE) ainsi que sur les résultats de synthèse des rapports de l'EFSA sur la surveillance des résidus de médicaments vétérinaires et des autres substances chez les animaux vivants et les produits animaux.

1.4. Définitions et abréviations

Les définitions ci-dessous sont reprises du document « Inventaire des actions et des limites d'action et propositions d'harmonisation dans le cadre des contrôles officiels - Partie 1 : Contaminants chimiques, résidus et additifs (version 13) » de l'AFSCA.

CC α = limite de décision : Limite à laquelle et au-delà de laquelle il est permis de conclure avec une probabilité d'erreur alpha qu'un échantillon est non conforme.

Limite d'action : la limite définie par la Direction Générale Politique de Contrôle, le cas échéant validée par le Comité scientifique de l'AFSCA s'il n'y a pas de norme officielle et en cas de dépassement de laquelle une action doit être entreprise.

Limite maximale en résidus (MRL – Maximum Residue Limit) : une concentration maximale du résidu d'une substance autorisée dans ou sur les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux. Pour les pesticides, elle est fixée sur la base des bonnes pratiques agricoles et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables. Pour les médicaments vétérinaires, le niveau de concentration autorisé est déterminé sur base de la toxicité¹.

Non-conformité :

- quand cela porte sur la vérification d'une norme, d'une teneur maximale, d'une limite d'action ou d'un seuil d'action : le dépassement de la teneur maximale, de la limite d'action ou du seuil d'action par la concentration mesurée d'un analyte tenant compte de l'incertitude de mesure ;
- quand cela porte sur la vérification d'une norme, d'une teneur minimale : la concentration mesurée de l'analyte, tenant compte de l'incertitude de mesure est inférieure à la teneur minimale ;
- quand cela porte sur la teneur garantie : la concentration mesurée de l'analyte, tenant compte de l'incertitude de mesure, s'écarte de la teneur garantie, cette déviation est plus grande que les tolérances qui sont d'application.

Résidus : les reliquats, y compris les substances actives, les métabolites et/ou les produits issus de la dégradation ou de la réaction des substances actives utilisées actuellement ou par le passé.

Seuil d'action (ou seuil d'intervention) : le seuil au-delà duquel il convient de déterminer la source de la contamination et de prendre des mesures pour la réduire ou la supprimer.

Valeur seuil : concentration en résidus au-delà de laquelle une origine naturelle peut être exclue.

CRL	<i>Community Reference Laboratory</i> (Laboratoire de référence communautaire, ancien EURL)
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> (Autorité européenne pour la sécurité des aliments)
EURL	<i>European Reference Laboratory</i> (laboratoire européen de référence)
PCCB	Direction Générale de la Politique de contrôle de l'AFSCA
ppb	Partie par billion
UNE	Unité Nationale d'Enquête
TU	ThioUracile

¹ Le thiouracile n'étant pas autorisé, il n'y a pas de limite maximum de résidu pour cette substance.

Vu la réunion du groupe de travail du 9 décembre 2019 et la séance plénière du Comité Scientifique du 20 mars 2020,

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

2. Contexte

Le thiouracile (TU) fait partie des thyrostatiques, classés « A2 » (« Agents antithyroïdiens ou thyrostatiques ») aux termes de la Directive 96/23/CE du Conseil du 29 avril 1996 relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits (maintenant remplacée par le Règlement (UE) 2017/625). Le terme « thyrostatique » est utilisé pour faire référence à un groupe complexe de substances qui perturbent la fonction thyroïdienne, avec comme conséquence une diminution de la production d'hormones triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) (De Brabander 1984 ; Courtheyn *et al.*, 2002). Le 2-thiouracil est un composé avec une activité inhibitrice importante sur la thyroïde (Le Bizec *et al.*, 2011).

Lors de l'emploi de thyrostatiques au cours de l'engraissement des animaux, un gain de poids lié à une augmentation du volume de remplissage du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à une rétention d'eau dans les tissus (notamment les muscles) peut être obtenu suite à l'inhibition de la production d'hormones thyroïdiennes (Pinel *et al.*, 2006; Vanden Bussche *et al.*, 2011c). Ceci conduit à la production de viande de moins bonne qualité. Il s'agit d'une fraude dans la mesure où de l'eau est vendue au prix de la viande. De plus, il y a un danger pour la santé du consommateur de ces viandes dans la mesure où les résidus de thyrostatiques peuvent être cancérigènes et tératogènes (à hautes doses) pour l'homme. Le TU est d'ailleurs classé par l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) dans le groupe de substances 2B (l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme ; IARC, 2001).

L'emploi illicite de thyrostatiques à fins d'engraissement des animaux est interdit en Belgique depuis 1974 (Arrêté royal du 12/04/1974). En Europe, les substances thyrostatiques sont interdites d'usage comme médicament vétérinaire chez les animaux de rente depuis 1981 en raison de leurs potentielles propriétés cancérigènes et tératogènes (Directive 81/602/CE, actuellement Directive 96/22/CE). En ce qui concerne la détection du TU, il n'a toutefois pas été établi de limite de performance minimale requise (LPMR), de limite maximale de résidus (LMR, *a fortiori* dans le cas du TU puisqu'il ne s'agit pas d'une substance autorisée) ou de valeur de référence (« *reference point for action* », RPA).

La spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide est la méthode analytique de choix pour l'identification et la quantification des thyrostatiques. Les laboratoires de références de l'Union Européenne (*European Union Reference Laboratories – EURLs*, anciennement CRL's pour *Community Reference Laboratories*) ont recommandé en 2007 une concentration maximale de 10 µg/L (ou ppb) pour le TU et les autres thyrostatiques dans les urines et la thyroïde (EURL, 2007). Cette concentration maximale est encore utilisée aujourd'hui de limite d'action en Belgique.

Dans le cadre des monitoring nationaux, la détection occasionnelle de TU dans les urines de bovins (voir EFSA 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019), à des niveaux variant de 1 à 30 µg/L, a soulevé la question d'une potentielle origine alimentaire de la substance (Pinel *et al.*, 2006 ; Vanden Bussche *et al.*, 2009). Certains végétaux de la famille des crucifères sont en effet connus pour contenir des substances appelées goitrigènes (substances qui perturbent

l'activité de la glande thyroïde, les glucosinolates par exemple), qui peuvent diminuer l'absorption d'iode par la thyroïde et la conversion de T4 en T3. Lors de détection de faibles concentrations de TU dans les urines, la question de la discrimination entre une origine alimentaire ou exogène de la substance doit être posée. Ceci avait également été souligné dans l'avis rapide 12-2011 du SciCom (SciCom, 2011). L'EURL pour la détection des substances de type A2 (Wageningen Food Safety Research, WFSR, ex-RIKILT, Pays-Bas) a récemment recommandé d'élever la concentration maximale à 30 µg/L (EURL, 2014). Des états membres appliquent déjà cette recommandation dans leur plan de contrôle.

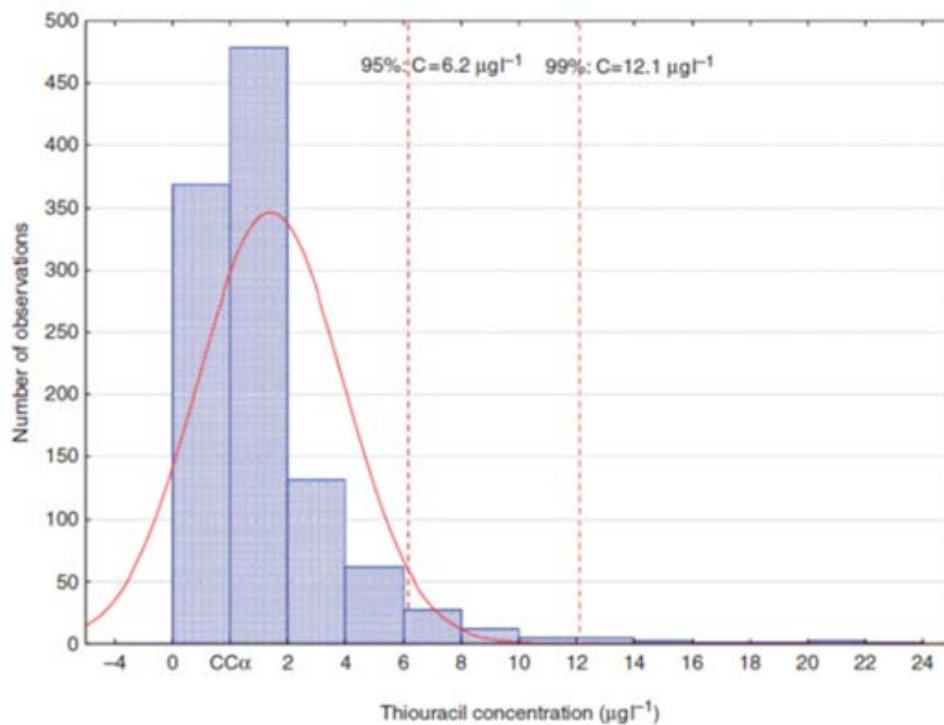
3. Avis

3.1. Données provenant de la littérature scientifique

3.1.1. Détection de thiouracile dans des échantillonnages urinaires de bovins

En 2006, le LABERCA, laboratoire de référence pour la France, a analysé 1.098 échantillons d'urines de bovins en vue de détecter la présence éventuelle de TU (Le Bizec *et al.*, 2011). Cette molécule n'a pas été détectée dans 32% des échantillons. Dans les 68% restants, les concentrations variaient entre la limite de décision CC α (la CC α du laboratoire de référence français pour le TU rapportée au moment de l'étude est <0,7 µg/L) et 22,5 µg/L. Les valeurs moyennes et médianes étaient de 1,4 et 0,3 µg/L, et la distribution des résultats ne suivait pas la loi normale. La concentration au 95ème et au 99ème percentile étaient de respectivement 6,2 µg/L et 12,1 µg/L. Concernant l'âge, les concentrations en TU mesurées chez les veaux (< 6 mois) étaient plus élevées que chez les bovins adultes. Concernant le sexe, les concentrations en TU mesurées chez les bovins femelles étaient plus élevées que chez les bovins mâles. Cette étude prouvait donc que des valeurs supérieures à 10 µg/L de TU urinaire pouvaient être détectées chez une certaine proportion de bovins sans que ceux-ci n'aient subi d'administration exogène de TU.

Figure 1 : Profil de détection du thiouracile (sous forme d'histogramme de fréquence suivant des classes de concentration) dans des urines de bovins originaires de France (n=1.098) (Le Bizec *et al.*, 2011).



3.1.2. Origine alimentaire de composés de type thiouracile dans l'urine des bovins

Pinel et collaborateurs (2006) ont étudié l'influence d'une alimentation à base de crucifères sur l'occurrence de résidus de TU dans l'urine de bovins adultes. De faibles concentrations en TU de 3 à 7 et de 2 à 9 µg/L ont été mesurées dans l'urine collectée après consommation de choux et de colza, respectivement. Pinel et collaborateurs (2006) ont démontré par cette étude que la présence de TU dans les urines chez des bovins adultes ayant ingéré des crucifères pourrait laisser croire à tort à l'utilisation illégale de thyrostatiques.

Van den Bussche et collaborateurs (2011, 2011b) ont montré que du TU pouvait être détecté chez des porcs, des bovins, des petits ruminants, mais aussi chez des chiens et des volontaires humains non-traités. Ils ont également montré que des composés végétaux pouvaient être convertis en TU par hydrolyse par la myrosinase et que cela pouvait expliquer les détections de TU chez les animaux.

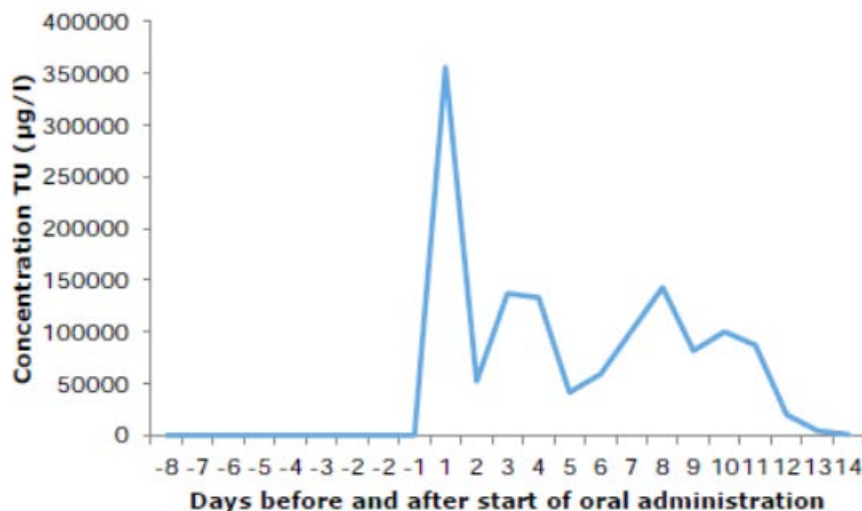
Les arguments les plus récents proviennent de Kiebooms et collaborateurs (2012, 2014) qui ont montré par des études *in vitro* modélisant le tractus gastro-intestinal de bovins et de porcins que du TU pouvait être formé à hauteur de 3,5 à 31 µg/L (bovins) ou de 3,6 à 26 µg/L (porcins) lors de la digestion de crucifères. L'activité du microbiote intestinal était impliquée dans cette formation.

3.1.3. Profil d'administration exogène de thiouracile

Des données publiées (EURL, 2014) et non encore publiées (M. Blokland, communication orale ; S. Sterk communication personnelle) de l'EURL Wageningen Food Safety Research (WFSR, ex-RIKILT) montrent que des concentrations urinaires plus élevées sont rapidement

atteintes après administration de TU *per os* à des bovins (5 g/animal et par jour). Ces niveaux ont aussi été observés dans le cadre du projet Thyreomerk après administration d'1 g de TU par jour pendant 1 semaine aux animaux (voir ci-dessous). Lors des expérimentations de l'EURL, des biomarqueurs potentiels ont été identifiés (comme le 6-méthyl-2-thiouracile). Ces métabolites n'ont pas été détectés chez les animaux du groupe contrôle, ni chez les animaux du groupe ayant reçu une ration riche en colza (S. Sterk, communication personnelle). Bien que ces métabolites soient prometteurs en termes de discrimination pour une utilisation illégale de TU ou une possible origine alimentaire, ils doivent encore être validés sur des échantillons non conformes provenant des programmes de contrôle de routine.

Figure 2 : Profil d'excrétion urinaire du thiouracile chez un bovin (jeune génisse) traité quotidiennement avec 2 capsules de 2,5 g de thiouracile par jour de j0 à j14 (EURL, 2014).



3.2. Résultats du projet THYREOMERK

Le projet THYREOMERK (RF12/6260), subventionné par la Recherche contractuelle du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, a été mené par l'Université de Gand durant la période de 2013-2016. L'un des objectifs de ce projet était de déterminer une concentration maximale pour la présence naturelle (origine alimentaire) de TU dans les urines de ruminants et de porcins. Au moyen d'une analyse rétrospective de données issues du programme de contrôle national de différents pays de l'UE, des données relatives au TU dans l'urine de 3.894 bovins, 85 petits ruminants et 654 porcs ont été collectées. Les données obtenues ont été soumises à des analyses statistiques, ce qui a donné lieu à la détermination de concentrations maximales correspondant aux 95^e et 99^e percentiles. Les données ont été évaluées par espèce (bovins, petits ruminants, porcs) au niveau européen mais également par État membre (voir figure 3). Cette évaluation statistique a été publiée en 2015 (Wauters et al., 2015). Il en a résulté un 99^e percentile de 18,2 µg/l (CI 95% : [15,5-20]) de TU d'origine endogène dans l'urine de bovins et de 13,5 µg/l pour l'urine de porcs. Pour les bovins, en Belgique et aux Pays-Bas, les 99^e percentiles des concentrations en TU indépendamment de leur origine (alimentaire ou éventuellement exogène) s'élevaient respectivement à 67,5 µg/l et 26,4 µg/L (voir aussi les tableaux I et II pour résultats statistiques plus complets).

Figure 3 : Profils de détection du thiouracile (sous forme d'histogramme de fréquence suivant des classes de concentration) dans les urines de différentes espèces, de différentes classes d'âge ou de populations de bovins d'origine géographiques différentes. (a) bovins des différents pays européens inclus dans l'étude ; (b) petits ruminants ; (c) porcs ; (d) bovins des Pays-Bas ; (e) bovins de Belgique ; (f) bovins de France ; (g) bovins du Royaume-Uni ; (h) bovins de Norvège ; (i) bovins de Pologne. Source : Rapport du projet Thyreomerk (RF12/6260).

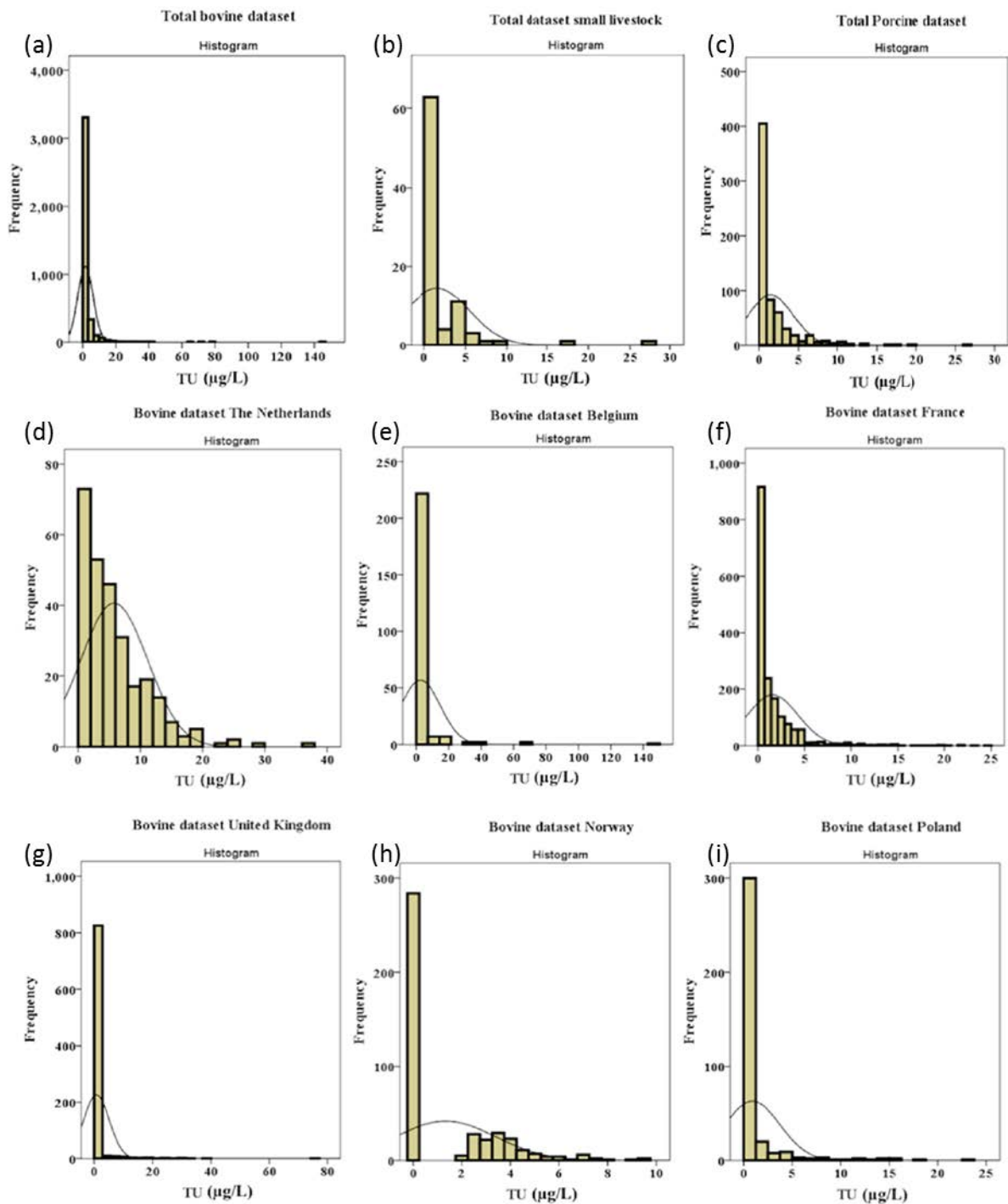


Tableau I : Résultats statistiques abrégés du projet Thyreomerk (RF12/6260) concernant la détection de thiouracile dans l'urine de bovins suivant l'âge et le sexe des animaux.

	n	Moyenne ($\mu\text{g TU/L urine}$)	95 ^e percentile ($\mu\text{g TU/L urine}$)	95% CI ($\mu\text{g TU/L urine}$)	99 ^e percentile ($\mu\text{g TU/L urine}$)	95% CI ($\mu\text{g TU/L urine}$)
Bovins (toutes classes d'âge et de sexe confondues)	3.894	1,7	8,1	[7,2-8,9]	18,2	[15,5-20,0]

Tableau II : Résultats statistiques du projet Thyreomerk (RF12/6260) concernant la détection de thiouracile dans l'urine de bovins suivant leur origine géographique (Wauters et al., 2015).

	member state					
	The Netherlands	Belgium	France	United Kingdom	Norway	Poland
n	273	244	1718	871	432	356
mean ($\mu\text{g/L}$)	5.8	2.4	1.6	0.8	1.4	0.9
median ($\mu\text{g/L}$)	4.3	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0
SD ($\mu\text{g/L}$)	5.4	12.0	2.7	4.4	2.5	2.8
min ($\mu\text{g/L}$)	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}
max ($\mu\text{g/L}$)	36.4	145	25	77	29.7	23.1
\leq CC _{α} (%)	46.2	89.8	37.1	94.7	65.7	81.2
\leq RC ^a (%)	81.3	93.0	97.8	97.2	99.5	97.2
95% percentile	15.5	14.8	6.2	4.5	5.57	5.24
[95% CI] ^b ($\mu\text{g/L}$)	[13.5–18.3]	[7.6–29.7]	[4.5–7.1]	[0–7.1]	[4.5–6.2]	[3.9–8.9]
99% percentile	26.4	67.5	14.3	21.56	9.2	15.5
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[18.8–36.4]	[29.0–145.0]	[12.0–16.6]	[13.7–31.0]	[6.9–9.4]	[11.9–20.3]
	Gender					
	France		Norway		Poland	
	male	female	male	female	male	female
n	625	1015	166	218	122	231
mean ($\mu\text{g/L}$)	2.0	1.4	1.2	1.5	0.9	0.9
median ($\mu\text{g/L}$)	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
SD ($\mu\text{g/L}$)	3.2	2.4	2.0	2.1	2.6	3.0
min ($\mu\text{g/L}$)	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}
max ($\mu\text{g/L}$)	25.0	22.1	9.4	8.8	18.2	23.1
\leq CC _{α} (%)	42.2	33.1	71.1	60.1	79.5	82.3
\leq RC (%)	97.3	98.0	100	100	97.5	97.0
95% percentile	7.7	5.0	5.5	5.1	5.0	5.9
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[5.8–9.5]	[4.4–6.7]	[4.4–6.7]	[4.4–6.9]	[3.5–10.4]	[3.5–11.7]
99% percentile	18.0	13.5	9.4	7.9	16.9	15.5
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[13.6–20.3]	[10.7–14.8]	[6.3–9.4]	[6.9–8.8]	[8.8–18.1]	[12.3–23.1]
	Age					
	France					
	<6 months	6–12 months	12–24 months	>24 months		
95% percentile	8.8	5.7	7.9	6.2		
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[6.1–18.0]	[4.5–8.9]	[5.1–9.9]	[4.7–7.9]		
99% percentile	22.3	9.4	12.4	13.5		
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[19.8–25.0]	[7.3–9.5]	[10.0–14.3]	[10.8–14.7]		

^aRC = recommended concentration. ^bCI = confidence interval.

D'autre part, le projet a montré par des expérimentations *in vivo* que les concentrations urinaires de TU atteintes chez les animaux traités avec du TU étaient extrêmement élevées (des valeurs de 12.000 μg de TU/L d'urine ont été constatées pour les concentrations les plus élevées) comparativement à celles pouvant être mesurées chez des animaux nourris avec une ration riche en colza (voir les résultats du projet Thyreomerk pour le détail de l'évolution des concentrations au cours du temps et suivant les conditions – mais on peut difficilement

comparer ce qui est fait dans le cadre d'une expérimentation et lors d'un usage illégal). Ces résultats ont aussi fait l'objet d'une publication (Wauters, 2017).

3.3. Résultats des plans de contrôles

3.3.1. Résultats des plans de contrôles de l'AFSCA et de l'Unité Nationale d'Enquête.

Les analyses de TU sur les prélèvements provenant du plan de contrôle annuel et des enquêtes de l'UNE sont réalisées au laboratoire de Gentbrugge (FLVVG). En 2017, du TU a été retrouvé dans 32 échantillons d'urine bovine en quantités supérieures ou égales à 10 µg/L et seul un échantillon d'urine présentait des quantités supérieures à 30 µg/L. En 2018, des quantités supérieures à 10 µg/L ont été mesurées dans 23 échantillons d'urine mais aucun échantillon d'urine ne contenait plus de 30 µg/L de TU (FLVVG, communication personnelle). Au cours de la période 2017-2018, aucune des actions de suivi entreprises par l'AFSCA, consistant en une enquête de l'UNE (avec, entre autres, échantillons additionnels chez les animaux, sur les aliments et les mélanges préparés) réalisée dans les exploitations desquelles provenaient les échantillons suspects au laboratoire (« non-conformité de laboratoire », c.-à-d. > 10 µg/L), n'a permis de mettre en évidence une administration exogène de TU (UNE, communication personnelle).

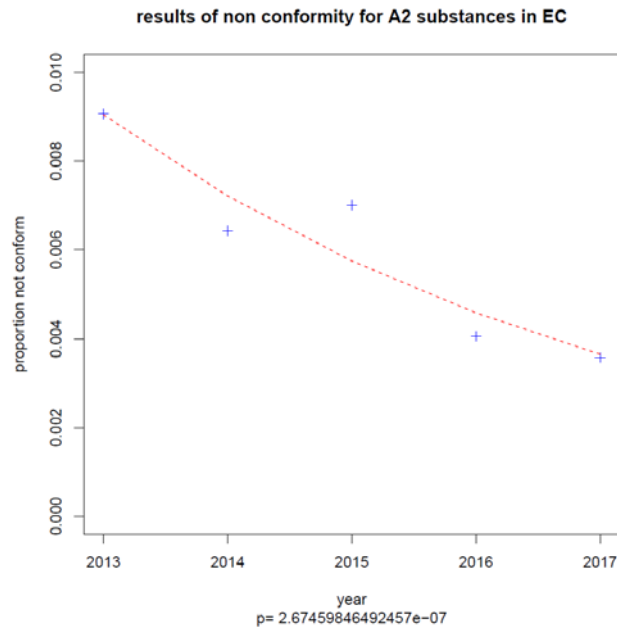
En 2019, au cours de la période précédant la rédaction de cet avis, les résultats suivants en TU dans l'urine de bovins ont été obtenus par l'Unité Nationale d'Enquête : Sur 77 échantillons au total (sur un total de 407 échantillons prélevés par l'AFSCA pour l'analyse des thyroïdostatiques : 343 thyroïdes et 64 urines), 42 échantillons présentaient des concentrations variant entre 0 et 10 µg/L (« conformes »), 33 échantillons ont été mesurés entre 10 et 30 µg/L (soit 94% des 35 « non-conformités de laboratoire », également rapportées comme « non-conformités selon la Décision 2002/657/CE ») et 2 au-dessus de 30 µg/L (soit 6% des 35 « non-conformités de laboratoire ») (UNE, communication personnelle).

L'évaluation du programme d'analyses de l'AFSCA concernant les substances interdites dans la chaîne alimentaire (dossier SciCom 2018/13) a été rapportée dans l'avis 20-2019 du Comité scientifique (SciCom, 2019). Dans cet avis, aucune tendance significative pour les analyses non-conformes en substances A2 réalisées au cours des années 2012 à 2017 n'a été constatée.

3.3.2. Rapports de l'EFSA sur la surveillance des résidus de médicaments vétérinaires et des autres substances chez les animaux vivants et les produits animaux

De l'analyse des chiffres rapportés à l'EFSA par les différents états membres pour la surveillance des résidus de médicaments vétérinaires et des autres substances chez les animaux vivants et les produits animaux, il se confirme une diminution des non-conformités pour les résidus de substances A2 au cours des années 2013 à 2017 (figure 4). Ils doivent être cependant pris en compte avec précaution car la stratégie de rapportage peut varier d'un état membre à l'autre suivant la concentration maximale prise en compte (10 ou 30 µg/L) ou l'interprétation après enquête de terrain sur la suspicion de laboratoire.

Figure 4 : Tendence des proportions de non-conformités pour les substances de type A2 (dont le thiouracile) dans les résultats des plans de contrôle des états membres communiqués à l'EFSA (p : valeur de significativité pouvant être donnée à la tendance inférée, une valeur inférieure à 0,01 étant considérée comme significative).



4. Conclusions

Le Comité scientifique a pris connaissance d'un certain nombre de nouveaux éléments concernant l'interprétation de la présence de TU dans l'urine de bovins, à savoir :

- de nouvelles évidences de la littérature : les concentrations urinaires bovines en TU peuvent être sporadiquement supérieures à 10 µg/L sans qu'il y ait mise en évidence d'administration exogène, des résidus TU ont été mis en évidence dans les urines d'animaux suite à l'ingestion d'aliments riches en crucifères ;
- des résultats du projet Thyreomerk : le 99^e percentile des concentrations urinaires en TU chez des populations de bovins européens est supérieur à 10 µg/L mais inférieur à 30 µg/L (18,2 µg/L, CI 95% : [15,5-20]), les concentrations urinaires en TU sont largement supérieures à 100 µg/L chez des animaux traités avec du TU (administration exogène);
- des résultats tant du plan de contrôle de l'AFSCA et de son Unité Nationale d'Enquête que des résultats de synthèse des rapports de l'EFSA sur la surveillance des résidus de médicaments vétérinaires et des autres substances chez les animaux vivants et les produits animaux : des détections sporadiques de concentrations urinaires bovines en TU supérieures à 10 µg/L ont été constatées sans qu'il y ait mise en évidence d'administration exogène suite à une enquête de terrain.

Le Comité scientifique recommande donc que la limite d'action pour le TU dans l'urine de bovin soit élevée à 30 µg/L (ppb), conformément à la recommandation de l'EURL, afin de prendre en compte les nouvelles connaissances sur la présence naturelle de TU dans l'urine bovine (origine alimentaire) et de détecter ainsi de manière plus ciblée l'utilisation frauduleuse de cette substance.

En cas de concentration urinaire en TU supérieure à 30 µg/L, le Comité scientifique est d'avis qu'il convient de tenir compte d'une fenêtre de concentrations comprenant des valeurs supérieures à 30 µg/L avant de bloquer une exploitation d'où proviennent les échantillons suspects. Il est recommandé d'y réaliser d'abord une enquête supplémentaire. Certains niveaux de concentrations peuvent en effet encore être compatibles avec les valeurs extrêmes pour une origine alimentaire qui peuvent être constatées dans une population bovine (voir le 99e percentile des concentrations urinaires de TU chez les bovins belges – 67,5 µg/L (IC95% : [29-145])). Au-delà de 100 µg/L (qui est proposé par l'EURL), le Comité scientifique estime qu'une origine exogène (administration frauduleuse et illégale de TU) doit être suspectée.

5. Recommandations

Le Comité scientifique est d'avis que le statut donné à l'échantillon par le laboratoire lorsqu'une concentration urinaire de TU entre 30 et 100 µg/L a été mesuré (actuellement « non-conformités de laboratoire » ou « non-conforme selon la Décision 2002/657/CE ») devrait plus clairement exprimer que l'échantillon est uniquement suspect d'administration exogène à ce stade (pouvant encore se situer dans les valeurs extrêmes de l'excrétion urinaire de TU après ingestion d'une alimentation riche en crucifères chez des bovins). Ce qui implique des mesures de gestion différentes que lorsqu'un échantillon est mesuré au-delà de 100 µg/L. Ceci devrait aussi faciliter l'interprétation et l'analyse des résultats du plan de contrôle en termes de conformité et de non-conformités à l'étape du laboratoire (c-à-d avant l'étape de l'enquête) ainsi que leur communication.

Constatant les difficultés rémanentes pour la discrimination entre origines exogène et alimentaire du TU lorsque sa concentration se situe entre 30 et 100 µg/L dans l'urine des bovins, le Comité scientifique recommande de poursuivre des études de recherche pouvant mener à la détermination d'un biomarqueur ou d'un métabolite discriminant.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr. E. Thiry (Se)

Bruxelles, le 23/03/2020.

Références

- Courtheyn D., Le Bizec B., Brambilla G., De Brabander H.F., Cobbaert E., de Wiele A.V., Vercammen J., De Wasch K. (2002).** Recent developments in the use and abuse of growth promoters. *Anal Chim Acta.* 473:71–82.
- De Brabander H.F. (1984).** Bepalingsmethoden voor thyreostatica in biologisch materiaal. Ph D thesis Ghent University.
- EFSA (2019).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2017 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2019:EN-1578. 88 pp.
- EFSA (2018).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2016 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2018:EN-1358. 75 pp.
- EFSA (2017).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2015 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA Supporting publication 2017:EN-1150. 69 pp.
- EFSA (2016).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2014 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA Supporting publication 2016:EN-923. 70 pp.
- EFSA (2015).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2013 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2015:EN-723. 69 pp.
- EURL (2014).** Reflection Paper: 'Natural growth promoting substances in biological samples'. Presence - and formation - of hormones and other growth promoting substances in food producing animals. Current approaches for enforcement and research needs for full implementation in residue control.
- EURL (2007).** European Union of Reference Laboratory guidance document: EURL's view on state of the art analytical methods for national residue control plans. Available from: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/crlguidance2007.pdf>
- IARC (2001).** Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some Thyrotropic Agents Volume 79. 763 pp.
- Kiebooms J.A., Wauters J., Vanden Bussche J., Houf K., De Vos P., Van Trappen S., Cleenwerck I., Vanhaecke L. (2014).** Thiouracil-Forming Bacteria Identified and Characterized upon Porcine In Vitro Digestion of Brassicaceae Feed. *Appl Environ Microbiol.* 80:7433-42.
- Kiebooms J.A., Vanden Bussche J., Hemeryck L.Y., Fievez V., Vanhaecke L. (2012).** Intestinal microbiota contribute to the endogenous formation of thiouracil in livestock. *J Agric Food Chem.* 60:7769-76.
- Le Bizec B., Bichon E., Deceuninck Y., Prévost S., Monteau F., Antignac J-P., Dervilly-Pinel G. (2011).** Toward a criterion for suspect thiouracil administration in animal husbandry. *Food additives and Contaminants, Vol. 28. N° 7.* 840-847.

- Pinel G., Mathieu S. Cesbron N., Maume D., De Brabander H. F., Andre F., B. Le Bizec. (2006).** Evidence that urinary excretion of thiouracil in adult bovine submitted to a cruciferous diet can give erroneous indications of the possible illegal use of thyrostats in meat production. *Food Additives and Contaminants*; 23(10): 974–980.
- SciCom (2011).** Avis rapide 12-2011 du SciCom du 25/11/2011. Présence de thiouracil dans un échantillon d'urine de bovin (dossier SciCom 2011/26). Disponible à l'adresse : http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2011/ documents/AVISRAPIDE12-2011_FR_DOSSIER2011-26.pdf
- Vanden Bussche J. Kiebooms J. A. L., De Clercq N. Deceuninck Y., Le Bizec B., De Brabander H. F., Vanhaecke L. (2011).** Feed or Food Responsible for the Presence of Low-Level Thiouracil in Urine of Livestock and Humans? *Journal of agricultural and Food Chemistry*. 59, 5789-5792.
- Vanden Bussche J, Vanhaecke L, Deceuninck Y, Wille K, Bekaert K, Le Bizec B, De Brabander HF. (2011b).** Ultra-high performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry detection of naturally occurring thiouracil in urine of untreated livestock, domesticated animals and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 28:166-72.
- Vanden Bussche J. (2011c).** Analytical Approaches To Unravel The Semi-Endogenous Status Of Thiouracil. Ph D Thesis Ugent.
- Vanden Busche J., Noppe H., Verheyden K., Wille K., Pinel G., Le Bizec B., De Brabander H.F. (2009).** Analysis of thyrostats: A history of 35 years *analytica chimica acta* 637, 2–12.
- Wauters J., Van Meulebroek L., Fichant E., Delahaut P., Vanhaecke L. (2017).** Discrimination between Synthetically Administered and Endogenous Thiouracil Based on Monitoring of Urine, Muscle, and Thyroid Tissue: An in Vivo Study in Young and Adult Bovines. *J Agric Food Chem*. 65:6231-6239.
- Wauters J. Vanden Bussche J., Bizec B.L., Kiebooms J.A., Dervilly-Pinel G., Prevost S., Wozniak B., Sterk S.S., Grønningen D., Kennedy D.G., Russell S., Delahaut P., Vanhaecke L. (2015).** Toward a new European threshold to discriminate illegally administered from naturally occurring thiouracil in livestock. *J Agric Food Chem*. 63:1339-46.

Présentation du Comité scientifique institué auprès de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif institué auprès de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique : Secretariat.SciCom@afscab.be

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

S. Bertrand*, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau**

* membre jusque mars 2018

** membre jusque juin 2018

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt n'a été relevé.

Remerciement

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis ainsi que les deux deep readers (C. Saegerman et P. Spanoghe) pour sa relecture.

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé des membres suivants :

Membres du Comité scientifique :	P. Delahaut (rapporteur), S. De Saeger, M. Eeckhout, M.-L. Scippo
Experts externes :	S. Croubels (UGent), E. Daeseleire (ILVO), L. Vanhaecke (UGent)
Gestionnaire de dossier :	A. Mauroy

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres suivants de l'administration (à titre d'observateurs) : C. Rettigner (AFSCA), P. Torfs (AFSCA), M. Van de Wiele (AFSCA)

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire, approuvé par le Ministre le 8 juin 2017.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.