

commission du codex alimentarius



ORGANISATION DES NATIONS
UNIES POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTÉ



BUREAU CONJOINT: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Point 9 de l'ordre du jour

CX/RVDF 04/15/7-Add.1
Octobre 2004

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Quinzième session

Washington, DC (zone métropolitaine), États-Unis d'Amérique, 26- 29 octobre 2004

AVANT-PROJET DE PARTIE II RÉVISÉE « CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES MÉTHODES D'ANALYSE EN VUE DU CONTRÔLE DES RÉSIDUS » DES DIRECTIVES CODEX POUR LA MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME DE CONTRÔLE RÉGLEMENTAIRE DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Observations soumises par l'Argentine, la Communauté européenne, les États-Unis d'Amérique, le Venezuela et l'AOAC International

ARGENTINE

L'Argentine voudrait remercier le Secrétariat du Comité de lui avoir permis de formuler ces commentaires concernant ce document.

L'Argentine recommande d'éliminer la définition et l'usage du terme « spécificité » et de n'utiliser que le terme « sélectivité », tel que défini par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) et le CCMAS au paragraphe 69 du document Alinorm 04/27/23.

La définition de l'UICPA pour la sélectivité est la suivante : *SÉLECTIVITÉ (EN ANALYSE) : Qualitative : La mesure dans laquelle d'autres substances interfèrent avec la détermination d'une substance selon une procédure donnée* [Compendium of Chemical Technology de l'UICPA, 1987]

Le paragraphe 69 du document Alinorm 04/27/23, EXAMEN DE LA TERMINOLOGIE ANALYTIQUE UTILISÉE PAR LE CODEX DANS LE MANUEL DE PROCÉDURE, déclare ce qui suit :

Spécificité

69) La Délégation de l'Autriche a noté que la définition de la « spécificité » était fort semblable à celle de la « sélectivité » et que son application créait une certaine confusion, en particulier parce que la « spécificité » définie au Codex ne comprenait pas les mots « de comportement semblable » qui étaient pourtant nécessaires pour obtenir et supprimer les effets des substances de matrice. Le Comité a été informé des publications récentes sur l'approche statistique pour l'estimation de la sélectivité, sur la base de la définition de l'UICPA. Comme la « sélectivité » était bien définie par l'UICPA, le Comité a été d'accord pour supprimer la définition de « spécificité » et de ne se référer dans le futur qu'à la « sélectivité » comme définie par l'UICPA.

COMMUNAUTE EUROPEENNE

La Communauté européenne soutient les principes généraux du document considérant la qualité et l'applicabilité des méthodes analytiques devant être utilisées dans le contrôle des résidus. Cependant, le document contient plusieurs répétitions et redondances ; il pourrait dès lors être considérablement raccourci sans perdre pour autant son aspect détaillé. Cela rendrait par ailleurs le document plus lisible si les définitions expliquées et utilisées dans le document étaient reprises dans un glossaire ou dans une liste. Les définitions pour les différents types de méthodes (déterminative, de dépistage et de confirmation, etc.) devraient être incluses dans une telle liste.

Des chevauchements avec le document CX/RVDF 04/15/7 *Directives du Codex pour la mise en place d'un programme de contrôle réglementaire des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments* devraient également être évités (voir plus particulièrement les points 1, 2, 3, 38, 39-42) et les « *Considérations relatives à la mise au point de méthodes* » ne rentrent pas, selon nous, dans le cadre de ce document (point 16).

Le résultat des discussions de *l'Atelier technique conjoint FAO/OMS sur les résidus des médicaments vétérinaires sans DJA/LMR* (Bangkok, 24 – 26 août 2004) devrait être considéré avant de rédiger à nouveau les points 6 et 38.

La Communauté européenne peut soutenir le principe de validation des méthodes par un laboratoire unique (points 15 et 43).

Points 4 et 8 : Nous convenons que les méthodes d'analyse utilisées dans les programmes de contrôle réglementaire devraient correspondre à l'objectif recherché. L'objectif des parties individuelles des programmes réglementaires diffère, en particulier en ce qui concerne le type et le niveau de détail de l'information qu'ils visent. Les exigences pour les méthodes d'analyse dépendront par conséquent du type de programme réglementaire dans lequel elles sont employées (par ex. *Programmes de vérification système* ou *Programmes ciblés*, voir page 7 de CX/RVDF 04/15/7).

Point 5 et 42 : Nous n'excluons pas totalement les méthodes de dépistage qui ne fournissent pas des informations sur la structure des résidus tels que les « *épreuves sur lame* » reliant les modèles d'inhibition de la prolifération bactérienne à des antimicrobiens spécifiques. Cependant, ici, la méthode détermine le résultat et comment il est communiqué (par ex. *inhibition de la prolifération observée*). Par conséquent, ces méthodes doivent être décrites en détail, convenues et mises en œuvre dans le strict respect de la documentation afin de produire des résultats acceptables et comparables. Elles peuvent également être utilisées seules mais les procédures devraient permettre la réfutation de résultats « positifs » lorsque les preuves contraires sont apportées.

Point 11 : Si des méthodes historiques particulières doivent être acceptées, les critères doivent être mieux définis. Il n'est pas très évident de savoir ce qu'il advient lorsque les « *performances des méthodes ont été démontrées par leur utilisation avec succès dans différents laboratoires au fil du temps* ».

Point 27 : Bien que le *Performance Test Program* de l'AOAC constitue une procédure fiable pour valider les tests de dépistage, une norme internationale ne devrait pas dépendre exclusivement des programmes d'un fournisseur unique. Nous estimons qu'il serait plus approprié que les performances requises d'une méthode de dépistage (par ex. le pourcentage maximum de faux résultats) soient définies.

Des détails supplémentaires sont nécessaires pour fournir une orientation permettant aux laboratoires d'identifier clairement ce que le Codex Alimentarius considère comme acceptable. Il devrait par exemple y avoir une indication de ce qu'est la *sensibilité requise* (point 20), quelles informations combinées sont nécessaires pour faire une déclaration de sensibilité (point 20 et 26), ce que serait un *niveau d'intérêt* approprié (point 24 et 31) et ce que serait un *niveau acceptable de performance* (point 22).

ÉTATS-UNIS

Les États-Unis remercient le Canada pour la préparation de ce document. Nos commentaires visent à accélérer l'avancement du document afin qu'il soit intégré dans le Volume 3 du Codex Alimentarius mis à jour lorsque les autres composants principaux seront disponibles.

Commentaires spécifiques

Paragraphe 1. Les États-Unis suggèrent d'insérer à la ligne 2 « importants pour le contrôle des résidus ou réglementaire » afin d'assurer que les considérations des méthodes soient axées sur des analyses d'un marqueur spécifique ou d'une série de métabolites plutôt que sur des méthodes pour des résidus qui ne sont peut-être pas connus ou étudiés.

Paragraphe 3. Il est bien évident que plusieurs laboratoires de contrôle des résidus peuvent développer leurs propres procédures et ne pas choisir tout simplement une méthode dans la liste des méthodes disponibles. Par conséquent, nous suggérons d'ajouter « et/ou développent » après « il faut que les programmes de contrôle des résidus identifient et choisissent d'utiliser » aux lignes 5 et 6.

Paragraphe 4. Nous suggérons qu'une référence aux définitions de limite de détection et limite de quantification soit faite aux paragraphes 30 et 31.

Paragraphe 6. Il existe des raisons autres que toxicologiques pour ne pas établir une DJA ou recommander des LMR. Nous suggérons d'ajouter « ou d'autres facteurs pertinents » après « toxicologie » à la ligne 3.

Paragraphe 28. Bien que riche en informations et prescriptions concernant la concentration spécifique dans un but de fortification, il conviendrait d'envisager une série de limites sans être trop spécifique, telle que 30-250% de la LMR, offrant ainsi une certaine flexibilité aux laboratoires. Ensuite, il existe certaines ambiguïtés concernant les courbes standard de matrice. Nous tenons à signaler que ceci n'est pas une approche communément soutenue par la FDA-CVM.

Paragraphe 29. À la ligne 2, changez « qualité » par « quantité » de la substance à analyser qui sera déterminée.

Paragraphe 31. Le texte fait référence au tableau 1 mais celui-ci n'est pas inclus dans le document.

Enfin, les États-Unis estiment qu'une section sur les sources des normes de référence pourrait être fort utile. Savoir où trouver les normes est important pour tous les laboratoires de contrôle réglementaire.

Nous estimons que ces points ne sont pas d'une importance capitale et soutenons par conséquent l'avancement du document.

VENEZUELA

En ce qui concerne le document susmentionné, le Venezuela désire soumettre les commentaires suivants :

- a) Au paragraphe 2, le terme « **résidu zéro** » devrait être supprimé et remplacé par « **résidus indétectables** ».
- b) Au paragraphe 2, **le texte**, « ...pour les autres applications des méthodes d'analyse des résidus de médicaments vétérinaires et de substances apparentées dans les aliments » **devrait être supprimé et remplacé par** le texte « ...pour les méthodes de détection des résidus et de substances apparentées ».

AOAC INTERNATIONAL

Section 4. Le Comité devrait souligner qu'il semble y avoir une limite naturelle de la quantification, comme le montrent Thompson et Lowthian J. AOAC Intl. (1997) **80**, 676-679, à environ 8 ppb (ug/kg). Un accord entre les laboratoires en dessous de cette concentration n'est pas possible à moins qu'un effort démesuré soit consacré à l'analyse, comme c'est le cas pour les dioxines. Les prix commerciaux pour l'analyse de la dioxine répondant aux exigences de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) et de l'UE sont de l'ordre de 1000 dollars par échantillon et un temps de réponse de deux semaines. Cet objectif économique est en vigueur depuis plus de 10 ans et il est peu probable que les « capacités de détection analytique » se développent pour englober des concentrations inférieures. Comme l'indique l'Avant-projet pour les exigences en dessous de la limite naturelle, « la limite de quantification et la linéarité de la réponse dans une fourchette d'analyse étendue deviennent des considérations importantes ».

Pour travailler dans ce domaine, cependant, il est nécessaire de surmonter la tendance naturelle des chimistes analysant les résidus de censurer leurs résultats en dessous de la limite de quantification et de la limite de détection en signalant « inférieur à la limite de quantification [ou limite de détection] » ou en attribuant des valeurs fractionnaires arbitraires inférieures aux limites de quantification et de détection à ces faibles valeurs. Le travail sur les résidus doit être accompagné d'instructions pour rapporter les signaux analytiques transformés en concentrations tels qu'ils sont lus sur la courbe (positif, négatif ou neutre) et permettre grâce à la loi des moyennes de fournir une relativement bonne estimation de la valeur réelle.

Section 6. Pour ces méthodes où la détection et la confirmation de la présence de la substance sous forme de résidu sont de première importance, la capacité du laboratoire à fournir des informations fiables ne peut être vérifiée que par la présentation des données de performances correspondantes prouvant l'aptitude dans l'examen de matériaux de dépistage inconnus et l'existence d'un programme continu d'assurance qualité. De tels programmes sont coûteux et il est peu probable que les autorités réglementaires aient des budgets capables de prendre en charge de telles exigences. Les licences, le contrôle de distribution et l'audit sont sans doute des moyens plus abordables et efficaces de contrôler les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments que les méthodes d'analyse basées sur les limites de détection et les limites de quantification.

Section 8 – 15. Ces sections visent à justifier l'usage de méthodes moins validées mais ne sont pas accompagnées d'une analyse économique prouvant qu'elles ont un meilleur rapport qualité/prix. Toutes les méthodes dans le domaine des LMRMV présentent généralement une variabilité de l'ordre de 20 à 30% entre les laboratoires. Elles impliquent l'acquisition et la maintenance d'instruments sensibles et coûteux dont les coûts avoisinent les 10^5 – 10^6 dollars américains et qui sont manipulés par des scientifiques et des techniciens dans les tranches de revenu les plus élevées. Les coûts des autres équipements, fournitures et réactifs sont en augmentation constante. L'UE a préparé une méthodologie pour le lancement d'un programme visant à contrôler les mycotoxines qui requiert des équipements moins chers que les médicaments vétérinaires. Un rapport sur les coûts et résultats de ce programme pourrait fournir une base pour la justification du programme sur les médicaments vétérinaires ou pourrait suggérer d'appliquer des outils de contrôle pour « assurer un approvisionnement alimentaire sûr et sain ». La chimie analytique pratique sans doute des prix qui l'excluent du marché réglementaire. Plusieurs articles ont été publiés dans *The Analyst* au cours des dernières années avec le soutien du gouvernement britannique sur la mise au point de méthodes d'analyse économiques d'outils chimiques analytiques.

Section 16-38. Les considérations relatives à la mise au point de méthodes et à la performance de celles-ci devraient être accompagnées de considérations financières, ainsi que de la nécessité d'un programme de contrôle des résidus. Les chimistes analytiques sont bien conscients des exigences de mise au point de méthodes et de performance des méthodes d'analyse mais ont accordé peu d'intérêt au temps et aux coûts. Les autorités réglementaires ne devraient pas participer à l'évaluation de l'efficacité du contrôle analytique. Le temps écoulé entre la collecte de l'échantillon jusqu'à la présentation des résultats n'a jamais été considéré dans l'évaluation de la performance de la méthode.

Section 39-42. Les méthodes de dépistage sont conseillées en fonction de leur capacité à rapidement éliminer la nécessité de tester plusieurs échantillons négatifs. De telles méthodes sont inévitablement utilisées dans un domaine de grande variabilité et sont susceptibles de fournir de nombreux résultats faux positifs et faux négatifs. Leur utilisation devrait être accompagnée d'une évaluation portant sur la sécurité du médicament. Quel est le danger potentiel de la publication involontaire d'un faux négatif ?

Section 43-49. Excellente déclaration de principes. Elle devrait être complétée de considérations administratives et financières.