



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Vingt-et-unième session

Minneapolis, Minnesota, États-Unis d'Amérique, 26 - 30 août 2013

**AVANT-PROJET DE DIRECTIVES SUR LES CRITÈRES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES
D'ANALYSE MULTI-RÉSIDUS (ANNEXE AU DOCUMENT CAC/GL 71-2009) (N01-2011)**

Observations à l'étape 3 présentées par :

Le Brésil, le Chili, le Costa Rica, l'Union européenne, le Pérou, les Philippines et les États-Unis d'Amérique

BRÉSIL

Le Brésil remercie le Canada et le Royaume-Uni d'avoir fourni le rapport du GT-e et tient à souligner les travaux accomplis par le GT-e et l'amélioration globale du document depuis sa toute première version.

Observations particulières

Annexe 1

Le Brésil estime que compte tenu des définitions des **Principes de mesure** [VIM3-2012 §2.4], de la **méthode de mesure** [VIM3-2012§2.5] et du **Procédé de mesure** [VIM3-2012 §2.6] (à noter que ces deux derniers termes sont également définis dans le [CAC/GL/72-2009] en parfait accord avec les définitions fournies dans le [VIM3-2012]), le terme à utiliser dans le document n'est pas « méthode d'analyse », mais **procédure d'analyse**. Tout changement dans la méthode d'analyse peut également modifier ses propriétés métrologiques et la rendre impropre aux fins prévues. Pour cette raison, nous recommandons de remplacer les expressions « méthode d'analyse » ou « méthode » par **procédure analytique** ou **procédure**, respectivement, lorsque ces termes ne figurent pas dans la mention du titre d'un autre document.

Paragraphe 4 (c) (ii)

(c) Fiabilité des résultats

(i) Recouvrement

(ii) ~~Exactitude (véracité, biais)~~ **Justesse**

(iii) Précision et incertitude des mesures

(iv) Analyse de la robustesse, y compris l'identification des points de contrôle critiques et des points d'arrêt possibles

Justification : Le Brésil estime qu'au point (ii), le terme employé devrait se limiter à « justesse », car selon les définitions de [VIM3 2012 § 2.13], les termes de justesse et de précision sont couverts par la définition du terme précision, comme il est souligné dans la note 2 de [VIM3 2012 § 2.13] : *Le terme « exactitude de la mesure » ne doit pas être employé pour désigner la justesse de la mesure, et le terme « précision de la mesure » ne doit pas être utilisé pour désigner l'« exactitude de la mesure », laquelle se rapporte cependant à ces deux concepts.*

Paragraphe 12

Le Brésil demande des éclaircissements sur la nature des « **six différentes sources de matière vierge** », au paragraphe 12, et s'il s'agit ou non de tissus provenant de six différents animaux et qui seront obtenus à chaque étude de validation menée par les laboratoires.

CHILI

Le Chili appuie l'avancement des travaux concernant l'Avant-projet de Directives sur les critères de performance des méthodes d'analyse multi-résidus.

Nous proposons néanmoins de réviser la version espagnole traduite du document au complet, car tant la formulation du texte que la terminologie technique utilisés pourrait porter à confusion puisque les termes techniques diffèrent de la terminologie standard., par exemple,

au paragraphe 10, analytes fortifiés est traduit par « analitos fortalecidos », alors que le terme à utiliser est « **analitos fortificados** ».

au paragraphe 12, *matrice témoin* est traduit dans certaines sections par « matriz objetivo », alors qu'elle devrait être traduite par « **matriz blanco** ».

I. Observations particulières

Observation 1. Nous proposons de placer la dernière partie de la phrase au début de la phrase. Cela éclaircirait le sens du texte

du paragraphe 5. **Afin d'éviter les répétitions dans cette Annexe, seules les différences à considérer pour un analyte unique seraient signalées.** Le lecteur devrait comprendre que les caractéristiques de performance énumérées au paragraphe 4 devraient être définies et mesurées pour chaque analyte répertorié dans le champ d'application de la méthode multi-résidus pleinement optimisée. Esto se logra mejor luego de que se ha determinado que el desarrollo y/o modificación del método ha sido finalizado y que el método analítico no estará sujeto a ningún algún cambio o modificación adicional. [Cette remarque s'applique uniquement à la version espagnole]. À cet égard, les concepts sont très similaires à ceux décrits dans le document CAC/GL 71-2009, aux paragraphes 160-181, concernant les caractéristiques de performance d'un analyte dans une méthode visant un seul analyte. Pour éviter les répétitions, seules les différences émanant de la considération de l'analyte unique seront mises en évidence dans la présente annexe.

Observation 2. Le début du paragraphe manque de clarté; nous demandons de préciser le bien-fondé de ce paragraphe.

Paragraphe 6 : Il est à prévoir que le besoin de dépistage efficace des résidus d'une variété de médicaments vétérinaires dans une matrice alimentaire complexe fera que les MRM feront grimper le risque d'interférence par d'autres substances présentes dans la matrice de l'échantillon par rapport aux méthodes à analyte unique. Dès lors que la MMR sert à l'analyse de différentes matrices ou d'une matrice provenant de plusieurs espèces, le risque augmente. Compte tenu de la fonctionnalité des quatre MMR énoncées dans le document CX/RVDF 13/21/7 et comme il était mentionné précédemment, il faudrait insister sur les caractéristiques de performance relatives à la capacité de dépistage et à la sélectivité lorsqu'on examine la performance des MMR.

Observation 3. Au paragraphe 8, nous demandons de préciser à quoi il est fait référence, et quels sont les médicaments vétérinaires dont l'usage n'est pas approuvé.

Nous demandons aussi d'identifier le fondement du taux de sélectivité des MMR énoncées dans le paragraphe, parce que ces méthodes sont plus rigoureuses que celles présentées dans le document CAC/GL 71-2009 (par. 162) pour un analyte unique.

Paragraphe 8 : Les méthodes de dépistage des médicaments vétérinaires homologués doivent démontrer un taux de sélectivité de 95 pour cent avec un intervalle de confiance de 95 pour cent, et un taux de sensibilité de 90 pour cent avec un intervalle de 95. Pour des raisons liées à la réglementation, ces méthodes de dépistage peuvent tolérer un petit nombre de « faux positifs », car tout échantillon « positif / positif présumé / positif suspect » doit être reporté afin d'être soumis à une analyse confirmatoire et/ou quantitative supplémentaire servant à vérifier la présence du résidu suspect. Pour tous les autres médicaments vétérinaires dont l'usage n'est pas autorisé, cette annexe peut fournir l'information requise pour faciliter les décisions sur les critères de performance qui doivent éventuellement être élaborés.

Observation 4. Selon le sens de ce paragraphe, la responsabilité entière incombe à l'analyste; nous proposons donc d'ajouter une phrase à la fin dans le but de tenir compte des autres facteurs qui influencent les résultats.

Paragraphe 14 : L'analyste doit décider lui-même de la marche à suivre pour identifier un résidu de façon certaine; il s'efforcera tout particulièrement de choisir une méthode permettant d'amoindrir les effets des substances perturbatrices. **Le laboratoire et l'équipement devraient être compatibles avec les normes requises pour ces types de détermination.** En fin de compte, il incombe à l'analyste de faire des choix, de

fournir des données à l'appui et d'interpréter les résultats en fonction des principes scientifiques et en posant un jugement informé (6).

COSTA RICA

De manière générale, nous approuvons le document. Nous pensons également qu'il est très important d'harmoniser les caractéristiques de performance des méthodes multi-résidus pour effectuer le suivi des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale destinés à la consommation. Néanmoins, nous aimerions recommander qu'au lieu d'utiliser « six sources différentes », on devrait préconiser « trois sources différentes », car nous jugeons que ce nombre est suffisant.

Également, il importe de préciser et d'expliquer la possibilité d'utiliser la capacité de détection ($cc\beta$) et la limite de décision.

UNION EUROPÉENNE

L'Union européenne et ses États membres (EMUE) sont reconnaissants au groupe de travail électronique dirigé par le Royaume-Uni et le Canada pour ses travaux sur les caractéristiques de performance des méthodes multi-résidus.

L'EMUE approuve l'essentiel du texte proposé de l'Annexe 1 au document CX/RVDF 13/21/7. En général, cette version du texte est beaucoup plus simple comparativement à sa première version élaborée il y a quelques années; elle comporte des directives claires et raisonnées pour les MMR, sans trop entrer dans les détails. Cependant, l'UEEM aimerait signaler quelques observations et soulever des questions, comme suit :

Paragraphe 6

Le problème n'est pas le risque croissant d'interférence entre la matrice de l'échantillon et les autres substances, mais le risque présenté par diverses interférences sur les différents analytes, et par les interactions entre les analytes eux-mêmes en particulier lors de la validation de méthodes multi-résidus impliquant un grand nombre d'analytes (env. >100).

Paragraphe 11

Nous ne voyons pas bien comment la valeur « 10 ug/kg » est dérivée. Comment cette valeur est-elle justifiée?

Paragraphe 20

Le paragraphe 189 du document CAC/GL 71-2009 ne décrit pas l'application des substances pour la validation, mais simplement l'application utilisée pour obtenir plus d'information sur les interactions biologiques lors de l'analyse. L'application des substances au processus de validation d'ensemble ne semble pas possible dans le cas des MMR.

Même si on choisit un nombre restreint de substances à analyser, la substance doit être caractérisée au moins par des tests d'homogénéité et de stabilité des analytes dans la matrice. L'application de ces substances à des fins de validation semble envisageable en théorie uniquement.

Les échantillons obtenus, comme les substances de référence produites à l'interne ou les substances de référence certifiées conviennent mieux au contrôle continu d'une méthode validée.

PÉROU

La Commission technique sur les résidus de médicaments vétérinaires n'a pas d'observations à formuler au sujet du document CX/RVDF 13/21/7 « Avant-projet proposé de Directives sur les critères de performance des méthodes d'analyse multi-résidus (Annexe au CAC/GL 71-2009) (N01-2011) ».

PHILIPPINES

Les Philippines reconnaissent les efforts du Groupe de travail électronique (GT-e) chargé de réviser la version provisoire du rapport sur les critères de performance applicables aux méthodes d'analyse multi-résidus qui a été présentée à la vingtième session et qui devrait former une annexe aux Directives pour la conception et la mise en œuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments (CAC/GL 71-2009) et d'élaborer un protocole de validation générique pour les méthodes d'analyse multi-résidus.

Après avoir passé en revue cette version provisoire, les Philippines proposent ce qui suit :

1) De réitérer leur proposition, à savoir :

Référence	Changement proposé	Justification
Paragraphe no 9	Les critères d'identification des valeurs seuil des méthodes de dépistage sont fournis dans le document CAC/GL 71-2009 (paragraphe 163) et dans les documents tels que les lignes directrices CRL de l'UE sur la validation des méthodes de dépistage de résidus de médicaments vétérinaires (4).	La formulation du texte ne convient pas.
Paragraphe no 4.c.iii	(iii) Précision et incertitude des mesures (iv) Incertitude des mesures	La précision et l'incertitude des mesures sont deux notions distinctes

2) Les critères de performance devraient s'appliquer à toutes les technologies et à toutes les méthodes; et

3) Il faudrait disposer de plus de références/documents sur les analyses de dépistage et la validation des caractéristiques des méthodes multi-résidus.

Par conséquent, nous recommandons l'avancement du document à l'étape 5/8 en tenant compte des propositions susmentionnées.

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Les États-Unis tiennent à remercier le Royaume-Uni et le Canada pour avoir présidé ce groupe de travail électronique et apprécient l'occasion qui leur est donnée de présenter leurs observations sur la version la plus récente des Caractéristiques de performance des MMR.

À la vingtième session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF), tenue à San Juan, Puerto Rico, (du 7 au 11 mai 2012), le Comité a convenu d'établir un groupe de travail électronique.

Le mandat de ce groupe de travail est le suivant :

- Réviser la version provisoire du rapport sur les critères de performance applicables aux méthodes d'analyse multi-résidus qui a été présentée à la vingtième session pour former une annexe aux *Directives pour la conception et la mise en oeuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments* (CAC/GL 71-2009); et
- Élaborer un protocole de validation générique pour les méthodes multi-résidus.

Les États-Unis aimeraient modifier le libellé du paragraphe 8 de l'annexe proposée afin qu'il cadre plus étroitement avec les Directives (CAC/GL 71-2009), tel qu'indiqué dans nos observations ci-dessous.

OBSERVATIONS PARTICULIÈRES

8. Les méthodes de dépistage des médicaments vétérinaires homologués doivent démontrer un taux de sélectivité de ~~95 %~~ **90 pour cent** avec un intervalle de confiance de 95 pour cent **à la plus faible concentration qu'une méthode permet de dépister avec certitude, dans des limites statistiques déterminées, habituellement** ~~un taux de 90 % avec un intervalle de confiance de 95 pour cent~~. Pour des raisons liées à la réglementation, ces méthodes de dépistage peuvent tolérer un petit nombre de « faux positifs », car tout échantillon « positif / positif présumé / positif suspect » doit être reporté afin d'être soumis à une analyse confirmatoire et/ou quantitative supplémentaire servant à vérifier la présence du résidu suspect. Pour tous les autres médicaments vétérinaires dont l'usage n'est pas autorisé, cette annexe peut fournir l'information requise pour faciliter les décisions sur les critères de performance qui doivent éventuellement être élaborés.

9. Les critères d'identification des valeurs seuil des méthodes de dépistage sont fournis dans le document CAC/GL 71-2009 (paragraphe 163) et dans les documents tels que les lignes directrices CRL de l'UE sur la

validation des méthodes de dépistage de résidus de médicaments vétérinaires (4) **Type I Validations of Chemistry Methods, FSIS Laboratory-wide SOP LW-0050.00 (9) and Validation of CVDR Test Methods CVDR-S-0027.08 (2011/06) (10).**

21. D'autres protocoles peuvent être utilisés pour la validation des MMR, avec les adaptations nécessaires selon la situation précise. Par exemple, à titre indicatif, les laboratoires communautaires de référence de l'UE ont publié un guide (4) sur la validation des méthodes de dépistage des résidus de médicaments vétérinaires, et le document SANCO (SANCO 12495/2011) décrit une validation de méthode et des procédures de contrôle de qualité pour l'analyse des résidus de pesticides dans les aliments et les produits d'alimentation animale (8), **par le US FSIS dans Laboratory-wide SOP LW-0050.00 (9) et par le Canada dans Validation of CVDR Test Methods CVDR-S-0027.08 (2011/06) (10).**