



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)**

(Rapport du Groupe de travail électronique du CCRVDF chargé des méthodes d'analyse multi-résidus)

Les gouvernements et les organisations internationales qui souhaitent formuler des observations sur l'Avant-projet de directives sur les critères de performance des méthodes d'analyse multi-résidus (voir Annexe 1) sont invités à le faire **au plus tard le 30 juin 2013** comme suit : Les observations devront être transmises, par courrier électronique de préférence, au U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service - US Department of Agriculture, Room 4861 South Building, 14th Independence Ave., SW - Washington, DC, 20250 États-Unis; adresse électronique: CCRVDF-USSEC@fsis.usda.gov, avec copie au Secrétaire, Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie; adresse électronique : Codex@fao.org.

Veillez noter que seules les observations écrites présentées avant la date limite indiquée ci-dessus seront compilées, traduites et mises à la disposition des autres membres avant la tenue de la 21^e session du CCRVDF.

Format de présentation des observations : Afin de faciliter la compilation des observations et la préparation des documents d'observations, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont priés de soumettre leurs observations selon les directives décrites à l'Annexe 2 du présent document.

Introduction

1. 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 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
- Élaborer un protocole de validation générique pour les méthodes multi-résidus.

Délibérations du groupe de travail électronique

2. Le groupe de travail a travaillé principalement par messagerie électronique; l'échange d'observations et de documents a été facilité par la création d'un forum électronique à l'initiative du Royaume-Uni. Le présent document reflète les commentaires et les points de vue des pays et des organisations qui suivent : Australie, Brésil, Canada, France, Allemagne, Pays-Bas, Suisse, Royaume-Uni, Uruguay et États-Unis d'Amérique.

Débat

3. Le groupe de travail électronique a décidé tôt dans le processus que l'annexe au document CAC/GL 71-2009 devrait être élaborée et simplifiée à partir de documents déjà examinés par le CCRVDF. Le GT a jugé qu'il serait trop difficile à ce stade d'élaborer un protocole de validation générique pour les méthodes d'analyse multi-résidus et qu'il conviendrait plutôt d'insérer des renvois à plusieurs directives nationales ou régionales, lesquelles serviraient à informer les personnes souhaitant valider ces méthodes pour leurs propres fins.

Recommandations

4. Le Comité est invité à examiner l'Avant-projet d'annexe au CAC/GL 71-2009 (Annexe 1) en vue de sa modification et de son avancement, le cas échéant.

ANNEXE 1

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

(à l'étape 3 de la procédure)

**ANNEXE C : CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES MULTI-RÉSIDUS (MMR)
POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

	Paragraphes
Objectif	1
Champ d'application	2-3
Résumé des paramètres de performance à caractériser et à définir pour les méthodes d'analyse multi-résidus	4
Caractéristiques de performance des méthodes d'analyse multi-résidus	5-6
Caractéristiques de performance des méthodes de dépistage	7-9
Caractéristiques de performance des méthodes quantitatives	10-13
Caractéristiques de performance des méthodes de confirmation	14-18
Validation de la MMR pleinement caractérisée	19-21
Tableau 1	
Glossaire	
Abréviations	

Objectif

1. Le but de cette Annexe est de décrire les caractéristiques/paramètres de performance que devrait présenter une méthode multi-résidus pour respecter le niveau de reconnaissance internationale en ce qui concerne de produire des résultats appropriés lors de l'évaluation de résidus de médicaments vétérinaires, soit pour des programmes nationaux ou dans le commerce international. Les applications des méthodes d'analyse peuvent inclure le dépistage, la quantification ou la confirmation, chacune ayant des exigences de performance précises.

Champ d'application

2. Ces Directives s'appliquent aux méthodes multi-résidus (MMR) servant à analyser tous les résidus de médicaments vétérinaires et les substances susceptibles d'être utilisées comme des médicaments vétérinaires. Parmi ces substances figurent certains pesticides ayant une application vétérinaire et pouvant être présents sous forme de résidus dans les denrées. Des directives sur la validation des méthodes d'analyse multi-résidus applicables aux pesticides à usage autre que vétérinaire sont fournies dans le document CAC/GL 40-1993 : *Directives concernant les bonnes pratiques de laboratoire en matière d'analyse des résidus de pesticides*.

3. Aux fins de la présente annexe, les MMR sont considérées comme étant des méthodes comprenant au moins trois analytes de la même catégorie ou plus d'une catégorie de médicaments vétérinaires. Ces MMR peuvent servir à analyser des échantillons pour le dépistage de résidus de médicaments vétérinaires ainsi qu'à réaliser des analyses quantitatives et confirmatoires. Ce document traite donc des trois types de situation. Il convient de mentionner qu'une MMR validée peut inclure certains analytes dont les critères de performance des analyses quantitatives ont été pleinement validés, tandis que d'autres analytes ne respectent pas les critères de précision ou de récupération des analyses quantitatives ni les exigences applicables aux données nécessaires à la confirmation de présence du résidu. Toutefois, ces analytes doivent être clairement identifiés dans la méthode et ne doivent pas être utilisés à ces fins jusqu'à ce qu'ils aient été validés et/ou que leur pertinence soit attestée (1).

Résumé des paramètres de performance à caractériser et à définir pour les méthodes d'analyse multi-résidus

4. Les paramètres caractéristiques (2) suivants doivent être mesurés pour chaque analyte et pour chaque matrice à l'étude : -

(a) Sélectivité

- (i) Absence d'interférences - tous les analytes ciblés sont élucidés par la chromatographie
- (ii) Effets de la matrice – caractérisés et mesures correctives appliquées
- (iii) Paramètres de réponse du détecteur qualitatifs, quantitatifs et/ou confirmatoires déterminés (et la capacité de détection ($CC\beta$) pour les analyses de dépistage lorsque cette information est fournie ci-dessous pour couvrir les valeurs seuil)

(b) Calibration

- (i) Sensibilité
- (ii) Fourchette d'étalonnage
- (iii) Fonction d'étalonnage
- (iv) LD et LQ, et/ou limite de décision ($CC\alpha$) et capacité de détection ($CC\beta$)

(c) Fiabilité des résultats

- (i) Récupération
- (ii) Exactitude (véracité, biais)
- (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

(d) Stabilité des analytes

- (i) Stabilité de l'analyte dans les extraits d'échantillon et les solutions de référence
- (ii) Stabilité de l'analyte lors du traitement et de l'analyse de l'échantillon
- (iii) Stabilité de l'analyte durant la congélation et sous l'effet répété de gel-dégel

(e) Études de résidus avérés (si les matériaux appropriés sont disponibles)

- (i) Vérifier que les résidus dépistés sont effectivement extraits sous forme d'analytes enrichis
- (ii) Vérifier les performances des étapes comprises dans la méthode pour libérer des résidus liés (3)
- (iii) Vérifier la cohérence de la récupération et de la précision

Caractéristiques de performance des méthodes d'analyse multi-résidus

5. Il faut savoir que les caractéristiques de performance énumérées au paragraphe 4 doivent être définies et mesurées pour chaque analyte répertorié dans le champ d'application de la méthode multi-résidus pleinement optimisée. Il est préférable de procéder de la sorte une fois qu'il a été déterminé que l'élaboration et/ou la modification de la méthode est complète et que la méthode ne subira plus d'autres changements ou modifications. 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.

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 MMR 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. Il faut donc porter une attention particulière aux caractéristiques de performance liées à la capacité de détection et à la sélectivité lorsque l'on considère les performances des MMR.

Caractéristiques de performance des méthodes de dépistage

7. Les méthodes de dépistage sont généralement de nature qualitative ou semi-quantitative et couvrent souvent plusieurs analytes, espèces et matrices. Ces méthodes ont pour objectif de faire la distinction entre des échantillons ne contenant pas de résidus en quantité dépassant un seuil donné (échantillons « négatifs ») et des échantillons qui peuvent contenir des résidus dépassant ce seuil (échantillons « positifs »).

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 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 / positive suspect » doit être reporté afin d'être soumis à une analyse confirmatoire et/ou quantitative supplémentaire dans le but de 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).

Caractéristiques de performance des méthodes quantitatives

10. La nécessité de recouvrer un éventail de résidus de médicaments vétérinaires en une seule extraction augmente le risque d'erreur de sélectivité des MMR par rapport aux méthodes à un seul analyte. Le recours à une extraction moins sélective ainsi que les procédures de nettoyage peuvent entraîner la présence de substances de matrice non intentionnelles dans l'extrait final. La nature et les quantités de ces substances extraites de manière fortuite peuvent varier sensiblement selon l'historique de l'échantillon. Il faut donc porter une attention particulière lors de la définition des critères de précision et de vérocité des MMR afin que l'interférence d'autres composés présents dans la matrice de l'échantillon ne nuise pas à la quantification. Il est recommandé que les MMR utilisées pour justifier les LMR du Codex respectent les normes de performance, en ce qui concerne la vérocité et la précision, figurant dans le tableau 1 du document CAC/GL 71-2009. Afin d'assurer la prise en considération des effets des différents échantillons lors de l'évaluation des performances par rapport à ces critères, il est recommandé de fonder les décisions au sujet de ces paramètres sur des mesures prises dans au moins six différentes sources de matériaux d'échantillons témoins. Il faut utiliser la précision intermédiaire de récupération des analytes enrichis dans ces différents échantillons pour les besoins de comparaison avec les critères du tableau 1 du document CAC/GL 71-2009, plutôt que la précision de répétabilité.

11. Toutefois, si aucune indication n'est disponible au sujet de la concentration cible d'un analyte spécifique, on peut utiliser une valeur découlant d'une évaluation des risques pour la santé publique, plutôt que les limites de détection des instruments d'analyse disponibles. Il est suggéré d'adopter une valeur provisoire dans la fourchette de 1 à 10 µg/kg, pourvu que l'on dispose d'une confiance raisonnable d'absence d'incidence toxicologique significative, en attendant d'obtenir des directives plus formelles.

12. Avec les méthodes d'analyse des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, il est de plus en plus courant de baser la détermination quantitative sur une courbe type préparée en ajoutant une norme à un matériau de matrice à blanc représentatif connu avant de procéder à l'extraction de l'analyte à un éventail de concentrations appropriées couvrant la valeur recherchée. Le recours à une telle courbe standard assortie à la matrice pour l'étalonnage intègre par définition une correction de récupération dans les résultats d'analyse obtenus, mais cette façon de faire peut aussi introduire un nouveau biais lié au comportement de la matrice à blanc utilisée pour tracer la courbe standard. Il est recommandé de déterminer la vérocité des méthodes utilisant des courbes d'étalonnage avec adaptation matricielle en utilisant au moins six sources de substance témoin pour chaque matrice pour laquelle la méthode est validée.

13. La consultation Miskolc menée en 1999 (5) a reconnu que des approches alternatives pourraient être appliquées à la validation des méthodes. Les approches considérées comprenaient les termes Limite de décision ($CC\alpha$) et capacité de détection ($CC\beta$). Ces deux paramètres intègrent une marge d'incertitude liée à la mesure.

Caractéristiques de performance des méthodes de confirmation

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. 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).

15. Les conditions de performance des méthodes de confirmation utilisant la spectrométrie de masse à chromatographie en phase gazeuse (GC-MS) à basse résolution et la spectrométrie de masse à chromatographie liquide (LC-MS) énumérées dans le tableau 2 du document CAC/GL 71-2009 ont élargies afin d'inclure les situations où l'intensité ionique relative est inférieure à 10 pour cent. Dans ces conditions, une intensité d'ions relative de 50 pour cent entre le standard et l'échantillon est acceptable (7).

16. Le tableau 1 de la présente annexe énumère le nombre de points d'identification (IP) obtenus pour un ensemble de techniques et fournit les critères nécessaires et suffisants pour l'analyse confirmatoire. En règle générale, il faut avoir au moins quatre points d'identification afin de respecter les critères de performance reconnus pour les méthodes réglementaires. Par conséquent, la combinaison d'un ion précurseur et de deux ions produits apporte les quatre points d'identification nécessaires si des instruments SM/SM à faible résolution sont utilisés dans une méthode confirmatoire.

17. Indépendamment de la résolution du spectromètre de masse, au moins un coefficient ionique doit également être mesuré pour éliminer la possibilité que des fragments de la même masse résultent de composés isobares de structure similaire. Les temps de rétention, ou mieux encore, des temps de rétention relatifs doivent également être déterminés pour éviter le risque de fausses identifications lors de l'utilisation des spectromètres de masse à haute résolution.

18. L'utilisation des spectromètres de masse à haute résolution à secteur non magnétique se répand et les coûts de cette méthode diminuent. Lorsque ce type d'appareil est utilisé, on suggère de fonder la confirmation des composés sur la grande précision de masse et sur le pouvoir de résolution du spectromètre de masse.

Validation de la MMR pleinement caractérisée

19. La détermination des paramètres figurant au paragraphe 4 pour tous les analytes et matrices énumérés dans le champ d'application d'une MMR permettra de réaliser une évaluation objective de la pertinence de la méthode d'analyse dans un programme de contrôle réglementaire. Concernant les méthodes de dépistage, les analytes dont les paramètres de performance mesurés sont obtenues dans une série d'essais de validation dans lequel ≥ 90 pour cent des mesures prises à chaque combinaison d'analyte/matrice/comboinaison pourraient être jugés acceptables aux fins de la méthode.

20. Dans le paragraphe 189 du document CAC/GL 71-2009, on recommande d'utiliser des substances obtenues de manière biologique pour la caractérisation et la validation des méthodes d'analyse, si possible, mais le coût de production de ces substances pour la validation de chaque analyte d'une MMR pourrait s'avérer trop élevé. Néanmoins, s'il s'avère économiquement faisable d'administrer plusieurs médicaments vétérinaires à un animal destiné à l'alimentation humaine, les substances peuvent être produites pour quelques analytes soigneusement choisis et représentatifs de classes et/ou de groupes de médicaments en fonction de leur prévalence d'usage et du risque de présence de résidus au-delà des LMR établies. La concentration cible devrait être proche de la LMR ou de la concentration attendue.

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). Des documents semblables ont été publiés par le FSIS aux États-Unis (9) et par l'ACIA au Canada (10).

Tableau 1 : Exemples du nombre de points d'identification obtenus pour un ensemble de techniques et combinaisons correspondantes (n = nombre entier)

Technique	Source de l'identification	Nombre de points d'identification (PI)
CG-SM (EI ou CI)	n ions caractéristiques	n
CG-SM (EI +CI)	2 (EI) + 2 (CI)	4
CG-SMEI ou CG-SMCI (2 dérivés)	2 (dérivés A) + 2 (dérivés B)	4
CL-SM	n ions caractéristiques	n
CG-SM/SM	1 ion précurseur + 2 ions produits	4
CL-SM/SM	1 ion précurseur + 2 ions produits	4
CG-SM/SM	2 ions précurseurs, chacun avec 1 ion produit	5
CL-SM/SM	2 ions précurseurs, chacun avec 1 ion produit	5
CL-SM/SM/SM	1 précurseur, 1 ion produit et 2 ions produits de 2ème génération	5,5
HRMS	n	2n
CG-SM et CL-SM	2 + 2	4
CG-SM et SGRH	2 + 1	4
CL-SGRH/SM et CG-SGRH/SM	1 ion précurseur + 2 ions produits	6

GLOSSAIRE

Ce glossaire comprend uniquement les termes non définis dans les « Directives sur la terminologie analytique », CAC/GL 72-2009.

Résultat négatif	Résultat indiquant que l'analyte n'est pas présent à ou au-dessus de la concentration étalonée la plus basse. (Voir aussi Limite de détection dans CAC/GL 72-2009)
Méthode de confirmation	Méthode qui fournit des informations complètes ou complémentaires permettant d'identifier l'analyte avec un degré acceptable de certitude [à la limite acceptée ou au niveau qui intéresse l'analyste].
Limite de décision (CCα)	Limite à laquelle il peut être décidé que la concentration de l'analyte présent dans un échantillon dépasse effectivement cette limite, avec une probabilité d'erreur de α (faux positif).
Capacité de détection (CCβ)	C'est la concentration effective la plus faible de l'analyte pouvant être détectée, identifiée et quantifiée dans un échantillon avec une erreur β (faux négatif).
Résidus d'origine	Résidus d'un analyte dans une matrice provenant de la voie par laquelle les résidus à l'état de traces devraient normalement parvenir, par opposition aux résidus provenant de l'enrichissement d'échantillons en laboratoire. Appelés aussi résidus météorisés.
Matrice	Matériau ou composant échantillonné à des fins d'analyse, à l'exclusion de l'analyte.
Matrice témoin	Échantillon dans lequel les analytes recherchés ne sont pas détectables.
Méthode	Série d'opérations depuis la réception d'un échantillon à analyser jusqu'à la production du résultat final.

Méthode multi-résidus, MMR	Méthode convenant pour l'identification et la quantification d'une gamme d'analytes, habituellement dans un certain nombre de matrices différentes, et comprenant au moins trois analytes de la même catégorie ou plus d'une catégorie de médicaments vétérinaires dans son champ d'application.
Résultat positif présomptif ou suspect	Résultat laissant supposer la présence de l'analyte à une concentration à ou au-dessus de la concentration étalonnée la plus basse.
Résultat positif	Résultat indiquant que l'analyte est présent à une concentration à ou au-dessus de la concentration étalonnée la plus basse.
Méthode quantitative	Méthode pouvant donner des résultats, exprimés en valeurs numériques dans des unités appropriées, avec une exactitude et une précision appropriées à l'objectif. Le degré d'exactitude et de précision doit être conforme aux critères spécifiés dans le tableau 1 du document CAC/GL 71-2009.
Préparation de l'échantillon	Procédé utilisé, si nécessaire, pour convertir l'échantillon de laboratoire en une prise d'essai, en enlevant les parties ne servant pas pour l'analyse.
Transformation de l'échantillon	Le (ou les) procédé(s) (par exemple découpage, broyage, mélange) utilisés pour rendre la portion d'essai suffisamment homogène pour ce qui concerne la distribution de l'analyte, avant le retrait de la partie à analyser.
Méthode de dépistage	Méthode utilisée pour détecter la présence d'un analyte ou d'une classe d'analytes à ou au-dessus de la concentration la plus faible recherchée.

ABRÉVIATIONS

CI	Ionisation chimique
CIMS	Spectrométrie de masse à ionisation chimique
EI	Ionisation de l'électron
EIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électronique
CG	Chromatographie en phase gazeuse
CG-SM	Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse
CG-SM/SM	Chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse en tandem
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
IP	Point d'identification
CL-SM	Chromatographie liquide - spectrométrie de masse
CL-SM/SM	Spectrométrie de masse en tandem par chromatographie liquide
LRMS	Spectrométrie de masse à faible résolution
LMR	Limite maximale de résidus
MMR	Méthode multi-résidus
MS	Spectrométrie de masse

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vocabulaire international de métrologie - Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM3-2012), 3e édition, 2008, version contenant des corrections mineures, JCGM 200:2012 (E/F). Disponible au : http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf
2. Fajgelj, A & Ambrus, A. Principles and Practices of Method Validation, Royal Society of Chemistry, 2000
3. Glossaire de termes. Annexe de la 35^e session conjointe FAO/OMS sur les normes alimentaires du Codex Alimentarius, Rome Italie 2-7 juillet 2012.
<http://www.codexalimentarius.net/vetdrugs/data/reference/glossary.html>
4. Lignes directrices CRL de l'UE sur la validation des méthodes de dépistage des médicaments vétérinaires.
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/Guideline_Validation_Screening_en.pdf
5. Directives harmonisées de l'UICPA sur la validation de méthodes d'analyse par un laboratoire unique CAC/GL 49-2003 [Pure Applied Chemistry 74 (5), 835-855 (2002)]
6. Bethem, R., Boison, J. O., Gale, J., Heller, D., Lehotay, S., Loo, J., Musser, J., Price, P., & Stein, S. Establishing the Fitness for Purpose of mass spectrometric methods. J.Amer. Society for Mass Spectrometry 14 (5), 528-541 (2003).
7. Milman, BL. Identification of compounds. Trends in Analytical Chemistry 24 (6), 493-508 (2005).
8. Method validation and quality control procedures for pesticide residues analysis in food and feed. SANCO 12495/2011.
9. Type I Validations of Chemistry Methods. FSIS Laboratory-wide SOP LW-0050.00
10. Validation of CVDR Test Methods CVDR-S-0027.08 (2011/06)

Annexe 2**CONSEILS GÉNÉRAUX SUR LA PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS**

Afin de faciliter la compilation des observations et la préparation des documents d'observations, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont priés de soumettre leurs observations sous les intitulés suivants :

- (i) Observations générales
- (ii) Observations particulières

Les observations particulières devraient comprendre une référence à la section pertinente et/ou au paragraphe du document auquel les observations renvoient.

Lorsqu'il est proposé de modifier un paragraphe particulier, les membres et les observateurs sont priés de fournir leur proposition d'amendement avec une justification correspondante. Les nouveaux libellés devraient être présentés en **caractères gras/soulignés** et les passages supprimés devraient être présentés en ~~caractères barrés~~.

Pour faciliter le travail des secrétariats qui compilent les observations, les membres et observateurs sont priés de s'abstenir d'utiliser des caractères ou un surlignage en couleur car les documents sont imprimés en noir et blanc, et de ne pas utiliser la fonction de suivi des modifications, car celles-ci peuvent être perdues quand des observations sont copiées et collées dans un document consolidé.

Afin de réduire le volume de travail de traduction et d'économiser du papier, les membres et observateurs sont priés de ne pas reproduire le document en entier, mais seulement les parties du texte pour lesquelles le changement et/ou l'amendement est proposé.