



Point 9 de l'ordre du jour

CX/PR 14/46/10
Mars 2014

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE PESTICIDES

Quarante-sixième session

Nanjing, République populaire de Chine, 5 - 10 mai 2014

AVANT-PROJET DE DIRECTIVES SUR LES CRITERES DE PERFORMANCE SPECIFIQUES POUR LES METHODES
D'ANALYSE VISANT A DETERMINER LES RESIDUS DE PESTICIDES

(Préparé Par le groupe de travail électronique (GTE) dirigé par les États-Unis d'Amérique) (à l'étape 4)

Les membres Codex et observateurs désireux de soumettre leurs commentaires à l'étape 3 sur le présent document (voir Annexe I) y compris les éventuelles implications que cela représente pour leurs intérêts économiques, sont priés de le faire conformément à la *Procédure uniforme pour l'élaborations de normes Codex et textes apparentés* (Manuel des procédures de la Commission du Codex Alimentarius) et ce avant le **20 avril 2014**. Les commentaires doivent être adressés:

à:

Mme Lifang DUAN
Institute for the Control of Agrochemicals
Ministry of Agriculture
Room 906, No. 18 building
Maizidian Street, Chaoyang District,
Beijing, 100125, P.R. China
Fax: +86-10-59194252
Email: ccpr@agri.gov.cn

Avec copie au:

Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius,
Programme mixte FAO/Oms sur les normes
alimentaires,
Viale delle Terme di Caracalla,
00153 Rome, Italie
Fax: + 39 06 5705 5609
Email: codex@fao.org

GÉNÉRALITÉS

1. La 45^{ème} session du Comité sur les résidus de pesticides (CCPR) (Mai 2013) est convenue de commencer de nouveaux travaux sur la directive sur les critères de performances spécifiques pour les méthodes d'analyse visant à déterminer les résidus de pesticides. En prenant cette décision le Comité est convenu d'établir un groupe de travail électronique présidé par les États-Unis et coprésidé par la Chine et travaillant uniquement en langue anglaise¹.
2. La 36^{ème} session de la Commission du Codex Alimentarius (CAC) (Juillet 2013) a approuvé la proposition telle que présentée par le CCPR².
3. Le document est fondé sur base des deux rondes de commentaires envoyés aux présidents par les membres du GTE. La liste des participants du GTE est jointe en Annexe II.

¹ REP13/PR, par. 140 et Annexe XII.

² REP13/CAC, Annexe VI.

AVANT-PROJET DE DIRECTIVES SUR LES CRITERES DE PERFORMANCE SPECIFIQUES POUR LES METHODES D'ANALYSE VISANT A DETERMINER LES RESIDUS DE PESTICIDES DANS LES ALIMENTS

DÉFINITIONS

Analyte: La substance chimique recherchée ou déterminée dans un échantillon

Analyte de protection: Composés interagissant fortement avec les sites actifs dans le système chromatographique gazeux (GC), donc une dégradation décroissante, absorption, ou les deux des analytes co-injectés.

Méthode de confirmation: Une méthode fournissant des informations complémentaires en accord avec un résultat précédent. Idéalement, un sous-échantillon différent est analysé par une méthode impliquant un mécanisme chimique différent de celui utilisé dans la première analyse, et une des méthodes répond aux critères d'identification d'analyte avec un degré de certitude au niveau recherché.

Détermination: Résultat quantitatif d'une méthode, mais qui ne répond pas encore aux critères d'identification ou de confirmation.

Faux positif: Un résultat erroné indiquant que la concentration d'analyte est présente ou dépasse une valeur spécifiée.

Faux négatif: Un résultat erroné indiquant que la concentration d'analyte n'est pas présente ou ne dépasse pas une valeur spécifiée.

Identification: Procédure de détermination sans ambiguïté de l'identité chimique d'un pesticide ou métabolite dans des situations expérimentales ou analytiques.

Résidus détectés: Résidus, identifiés dans un produit, résultant d'un usage spécifique d'un pesticide, de la consommation par un animal ou d'une contamination environnementale dans le champ, par opposition aux résidus identifiés sur des échantillons dopés en laboratoire.

Interférent: tout phénomène chimique ou physique pouvant interférer ou perturber (interrompre) une réaction ou un procédé.

Limite de détection (LOD): La concentration réelle nette ou quantité de l'analyte dans le matériau devant être analysé qui conduira, avec une probabilité $(1-\beta)$, à la conclusion que la concentration ou la quantité de l'analyte dans le matériau analysé est plus importante que dans le matériau blanc.

Limite de quantification (LOQ): Une caractéristique de performance de méthode généralement exprimée en termes du signal ou de la valeur de la mesure (réelle) qui produira des estimations ayant un écart type relatif (RSD) spécifié, généralement de 10 pour cent (ou 6 pour cent).

Matrice: Le matériau ou l'élément échantillonné pour des études de résidus de pesticides.

Blanc de matrice: Matériau d'échantillon contenant une concentration non détectable des analytes concernés.

Etalon correspondant à la matrice: Solutions mères préparées dans un extrait de matrice similaire à celui de l'échantillon à analyser qui compense l'influence de la matrice et une éventuelle interférence.

Limite maximale de résidu (LMR): Concentration maximale d'un résidu autorisée légalement ou reconnue comme acceptable dans ou sur un aliment, un produit agricole ou un aliment pour animaux telle qu'établie par le Codex ou une autorité de régulation nationale. Le terme tolérance utilisé dans certains pays est, dans la majorité des cas, synonyme de LMR (Normalement exprimée en mg/kg de poids frais).

Méthode multi-résidus: Méthode analytique mesurant simultanément plusieurs résidus de pesticides

Méthode quantitative: Une méthode capable de produire des résultats de concentration d'analyte (déterminant) avec justesse et précision conformément aux critères établis.

Écart type relatif (RSD): C'est l'écart type, divisé par la valeur absolue de la moyenne arithmétique, exprimé en pourcentage. Il fait référence à la précision de la méthode. S'agissant d'un seul laboratoire, la précision est exprimée en terme de répétabilité (RSD_r) et de reproductibilité (RSD_{wR}) dans le laboratoire.

Écart type relatif de la répétabilité (RSD_r): La précision de la mesure d'un analyte, obtenue en utilisant la même méthode sur le(s) même(s) échantillon(s) dans un seul laboratoire pendant un bref délai, au cours duquel il n'y aura pas de différences dans les matériaux et équipements utilisés et/ou les analystes impliqués n'ont pas changé.

Écart type relatif de la reproductibilité dans un laboratoire relative (RSD_{wR}): La précision de mesure d'un analyte obtenue en utilisant la même méthode sur des échantillons différents, dans un seul laboratoire, sur une longue période, au cours de laquelle il y a des différences dans les matériaux, équipements utilisés et/ou les analystes impliqués peuvent être différents.

Répétabilité: Pour une méthode analytique, la proximité d'un accord entre les résultats des mesures sur un matériau d'essai identique sujet aux conditions suivantes: même analyste, même instrumentation, même endroit, mêmes conditions d'usage, répétition sur une brève durée.

Reproductibilité: Pour une méthode analytique, la proximité d'un accord entre les résultats des mesures sur un matériau d'essai identique là où des mesures individuelles sont effectuées dans des conditions changeantes telles que: autres analyste, instruments, lieu, conditions d'usage et temps.

Limite de détection chromatographique (SDL): La limite de détection chromatographique d'une méthode de chromatographie qualitative est la concentration la plus faible pour laquelle il a été démontré qu'un certain analyte peut être détecté (pas nécessairement en répondant sans équivoque aux critères d'identification) dans au moins 95 pour cent des échantillons (par exemple un taux de faux négatif de 5 pour cent est accepté).

Méthode de détection: Une méthode qui répond aux critères prédéterminés visant à détecter la présence d'un analyte ou d'une classe d'analytes au niveau ou au-dessus du niveau de la concentration concernée.

Sélectivité: La sélectivité fait référence à la mesure dans laquelle la méthode peut être utilisée pour déterminer des analytes particuliers dans des mélanges ou matrices sans interférence de la part d'autres éléments de même comportement. Certaines autorités réglementaires utilisent le terme « spécificité » pour faire référence à la sélectivité.

Sensibilité: Quotient du changement dans l'indication d'un système de mesure et le changement correspondant dans la valeur de la quantité mesurée.

Spécificité: La capacité du détecteur à fournir des signaux qui identifient effectivement l'analyte. (GC-MS avec EI est un système de détermination non sélectif capable de haute spécificité. La masse de haute résolution MS et MSⁿ peut à la fois être fortement sélective et fortement spécifique).

CHAMP D'APPLICATION

1. L'objectif de ce document d'orientation est de décrire les critères de performance des méthodes d'analyse des résidus de pesticides dans les produits destinés à l'alimentation humaine et animale. Il traite des caractéristiques/paramètres dont devraient disposer les méthodes analytiques afin de donner confiance au niveau international dans la méthode qui produira des résultats précis pour évaluer les résidus, soit pour des programmes nationaux, soit pour le commerce international.
2. Ce document est applicable aux méthodes pour les résidus simple, multiples ou résidus multiples de classe multiple (MRMs) en vue d'analyser des composés cibles dans les produits alimentaires, y compris les résidus de pesticides apparentés et/ou leur métabolites et produits de dégradation dans les produits alimentaires, selon la définition du résidu.
3. Dans le présent document, une MRM est considéré comme étant une méthode qui peut déterminer trois analytes ou plus dans la même classe de produits chimiques ou dans plus d'une classe de pesticides. Cette orientation couvre les analyses qualitatives (détection, identification, confirmation) et quantitative, chacune requérant des performances différentes de la méthode. Il faut remarquer qu'une MRM validée peut être utilisée pour déterminer des analytes lorsque les caractéristiques de performance pour une analyse quantitative ont été complètement validées, mais devrait se limiter aux analytes pour lesquels il n'y a pas de validation complète.

PRINCIPES POUR LA SÉLECTION ET LA VALIDATION DES MÉTHODES

IDENTIFICATION DES EXIGENCES POUR LES METHODES

Champ d'application de la méthode

4. L'objectif recherché d'une méthode est généralement défini dans un exposé sur le *champ d'application* qui définit les analytes (résidus), les matrices et la plage de concentration à laquelle s'applique la méthode. Il explique aussi si la méthode a pour objectif de faire une détection, une quantification, une identification et/ou une confirmation des analytes.
5. La LMR et exprimée en termes de « définition du résidu », ce qui peut inclure un composé apparenté, un métabolite majeur, une somme de parents et/ou métabolites, ou une réaction de produit formée à partir des résidus pendant l'analyse. Les méthodes analytiques de résidus doivent être capables de mesurer tous les éléments de la définition du résidu.
6. La sélection des méthodes est discutée dans CAC/GL 40-1993, Directives pour une bonne pratique de laboratoire en matière d'analyse de résidus de pesticides.

Mise en œuvre d'autres directives de la Commission du Codex Alimentarius

7. La Commission du Codex Alimentarius a publié une directive pour les laboratoires impliqués dans les essais de produits alimentaires destinés à l'importation/exportation, qui recommande que lesdits laboratoires doivent:
 - (a) Utiliser des procédures internes de contrôle de qualité telles que décrites dans « Directives harmonisées pour le contrôle de qualité interne dans les laboratoires d'analyse de produits chimiques »;
 - (b) Participer à des programmes d'essais d'aptitude pour l'analyse de produits alimentaires confirmant l'exigence reprise dans « le protocole international harmonisé pour les essais d'aptitude des laboratoires d'analyse (chimique) »;
 - (c) Être en conformité avec les critères généraux pour les laboratoires d'essais repris dans le guide ISO/IEC 17025:2005 « Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais »; et

- (d) Si disponible, utiliser des méthodes qui ont été validées conformément aux principes fournis par la Commission du Codex Alimentarius.

8. Les méthodes doivent être utilisées dans le cadre du système de gestion de la qualité de laboratoire approuvé et reconnu internationalement, qui est cohérent avec les principes repris dans le document pour l'évaluation de la qualité (QA) et le contrôle de qualité (QC) mentionnés plus haut. Les performances doivent continuellement être suivies par le Système de gestion de la qualité en place dans le laboratoire.

Méthode de validation et adéquation à l'usage

9. Le processus d'une méthode de validation a pour objectif de démontrer qu'une méthode convient à l'usage. Ceci signifie qu'une fois aux mains d'un analyste bien formé utilisant l'équipement et les matériaux spécifiés, et suivant les procédures décrites dans la méthode, des résultats fiables et cohérents peuvent être obtenus dans les limites statistiques spécifiés pour l'analyse d'un échantillon. La validation doit spécifier l'analyte (identité et concentration), traduisant l'effet de matrice, et fournir une caractérisation statistique des résultats de récupération. Lorsque l'on suit le protocole de la méthode, en utilisant des étalons d'analyse appropriés, un analyste professionnel doit obtenir des résultats dans les limites de performances établies sur le même échantillon de matériau ou un équivalent dans tout laboratoire ayant une expérience dans la détection des résidus.

RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE PERFORMANCE DEVANT ÊTRE CARACTÉRISÉS ET DÉFINIS POUR LES MÉTHODES ANALYTIQUES

10. Les exigences générales pour les caractéristiques de performance individuelle pour une méthode sont reprises ci-dessous et proviennent des directives harmonisées IUPAC pour la validation des méthodes d'analyse par un seul laboratoire.

A. APPLICABILITE

Après validation, la documentation doit contenir les informations suivantes en plus de toute spécification de performance:

- identité de l'analyte, y compris la spécification si approprié (par exemple, "arsenic total");
- gamme de concentration couverte par la validation (par exemple, "0–50 ppm");
- spécification de la gamme de matrices du matériau d'essai couvert par la validation (par exemple, "fruits de mer");
- protocole décrivant l'équipement, les réactifs, la procédure (y compris la variation permise par les instructions spécifiées, par exemple « chaleur à 100 ± 5 °C pour 30 ± 5 min »), étalonnage et procédures de qualité ainsi que toute précaution de sécurité exigée; et
- application prévue et exigences en matière d'incertitude critique (par exemple, « l'analyse de l'aliment en vue de détection (incertitude type $u(c)$ du résultat c devrait être inférieure à $0,1 \times c$). »).

B. SELECTIVITE

De façon idéale, la sélectivité devrait être évaluée pour tout interférant important pouvant être présent. Il est particulièrement important de détecter les interférents qui pourraient, sur les produits chimiques principaux, réagir au test. Par exemple, des essais colorimétriques pour l'ammoniaque pourraient raisonnablement réagir aux amines aliphatiques primaires. Il peut être impraticable d'examiner ou de tester chaque interférant potentiel; lorsque c'est le cas, il est recommandé que l'on contrôle les cas potentiels probables. Comme principe général, la sélectivité devrait être suffisamment bonne pour ignorer toute interférence. Dans de nombreux types d'analyses, la sélectivité est essentielle pour une évaluation qualitative fondée sur l'importance des essais ou autrement des essais appropriés pour les interférents.

C. ETALONNAGE ET LINEARITE

À l'exception de graves erreurs dans la préparation de l'étalonnage des matériaux, les erreurs d'étalonnage sont généralement (mais pas toujours) un élément mineur du budget total d'incertitude, et peuvent en général être subsumées sans danger dans d'autres catégories. Par exemple, les erreurs aléatoires résultant de l'étalonnage font partie du biais de série qui est estimé comme étant un tout, alors que les erreurs systématiques de cette source peuvent apparaître comme étant un biais de laboratoire, de même estimées comme étant un tout. Néanmoins, il existe plusieurs caractéristiques d'étalonnage qui sont utiles de connaître au début de la méthode de validation, parce qu'elles affectent la stratégie du développement optimal de la procédure. Dans cette classe on trouve des questions telles que savoir si la fonction d'étalonnage (a) linéaire, (b) passe par l'origine et (c) n'est pas affectée par la matrice du matériau d'essai. Les procédures décrites ici se rapportent aux études d'étalonnage pour la validation, ce qui est nécessairement plus rigoureux que l'étalonnage entrepris au cours d'une analyse de routine. Par exemple, une fois qu'il est établi au moment de la validation qu'une fonction d'étalonnage est linéaire et passe par l'origine, une stratégie d'étalonnage beaucoup plus simple peut être utilisée pour un usage de routine (par exemple, un concept à deux points répétés). Les erreurs provenant de cette stratégie d'étalonnage plus simple seront normalement subsumées dans un niveau d'erreur supérieur en vue d'une validation.

Linéarité et interception

La linéarité peut être testée de façon informelle en examinant un tracé des résidus produit par une régression linéaire des réactions sur les concentrations dans un étalonnage approprié. Toute courbe suggère un manque de compatibilité du à une fonction d'étalonnage non linéaire. Malgré son usage actuel très répandu en tant qu'indication de qualité de compatibilité, le coefficient de corrélation est trompeur et inapproprié en tant que test de linéarité et ne devrait dès lors pas être utilisé.

Des mesures de reproduction sont nécessaires pour fournir une estimation d'erreur pure s'il n'y a pas d'estimation indépendante. En l'absence de directive spécifique, il faut appliquer ce qui suit (pour un étalonnage linéaire univariable):

- Il doit y avoir au moins six étalonnages type;
- Les étalons type doivent être espacés de façon égale sur la gamme de concentration recherchée
- la gamme doit comporter 0–150 pour cent ou 50–150 pour cent de la concentration qui devrait être trouvée, selon celui qui convient le mieux; et
- Les étalons type doivent être analysés au moins en double, et de préférence en triple ou plus de manière aléatoire.

Essai pour l'effet général de matrice

Un essai pour l'effet général de matrice peut être effectué en appliquant la méthode d'adjonction d'analyte (aussi appelé adjonctions standards) à une solution d'essai dérivée d'un matériau d'essai typique. L'essai doit être effectué de manière à fournir la même dilution finale que celle produite par la procédure normale, et la gamme d'adjonctions doit comporter la même gamme que celle de la validation de l'étalonnage défini dans la procédure. Si l'étalonnage est linéaire, les valeurs de pente de la fonction habituelle d'étalon et le tracé des adjonctions d'analyte peuvent être comparées pour voir s'il y a d'importantes différences. Une absence d'importance signifie que l'on ne détecte pas d'effet général de matrice. Si l'étalonnage n'est pas linéaire, une méthode plus complexe est nécessaire pour un test d'importance mais une comparaison visuelle à des concentrations égale suffira généralement. L'absence d'importance dans ce test signifiera souvent que l'effet de variation de matrice (section I) sera également absent.

D. JUSTESSE ET RECUPERATION

La justesse est l'accord le plus proche entre un résultat de test et la valeur de référence acceptée de la propriété mesurée. La justesse est établie quantitativement en terme de « biais », plus le biais est faible plus grande est la justesse. Le biais est typiquement déterminé en comparant la réaction de la méthode à un matériau de référence dont la valeur connue est assignée au matériau. Le test d'importance est recommandé. Lorsque l'incertitude dans la valeur de référence n'est pas négligeable, l'évaluation des résultats doit tenir compte de l'incertitude du matériau de référence ainsi que de la variabilité statistique.

E. PRECISION

La précision est la proximité de l'accord entre des résultats d'essais indépendants obtenus dans les conditions stipulées. Il est généralement spécifié en terme d'écart type et d'écart type relatif. La distinction entre la précision et le biais est fondamentale, mais dépend du niveau auquel le système analytique est vu. Donc, du point de vue d'une simple détermination, tout écart affectant l'étalon pour la série (run) doit être considéré comme un biais. Du point de vue de l'analyste révisant le travail d'un an, le biais de série sera différent chaque jour et agira comme une variable aléatoire avec une précision associée. Les conditions stipulées pour l'estimation de la précision tiennent compte de cette différence de point de vue.

Pour une validation par un seul laboratoire, deux ensembles de conditions important: (a) précision dans les conditions de répétabilité et (b) précision dans les conditions de « run-to-run ». Il importe que les valeurs de précision soient représentatives de conditions d'essai probables. D'abord, la variation des conditions entre les « runs » (séries) doit représenter ce qui se passerait normalement dans un laboratoire utilisant une méthode de routine. Par exemple, les variations dans les lots de réactifs, les analystes et les instruments doivent être représentatives. Deuxièmement, le matériau d'essai utilisé doit être typique en termes de matrice et (de façon idéale) l'état de broyage, des matériaux que l'on peut probablement rencontrer dans une application de routine.

La précision varie très souvent avec la concentration d'analyte. Des hypothèses typiques sont (i) qu'il n'y a pas de changement dans la précision du niveau d'analyte, ou (ii) que l'écart type est proportionnel au, ou dépendant linéairement du, niveau d'analyte. Dans les deux cas, l'hypothèse doit être vérifiée si l'on s'attend à ce que le niveau d'analyte varie substantiellement (soit plus de 30 pour cent de sa valeur centrale).

Les données de précision peuvent être obtenues pour des conditions différentes en plus d'une répétabilité minimale et les conditions entre les séries indiquées ici, et il peut être approprié d'obtenir des informations supplémentaires. Par exemple, il peut être utile pour l'évaluation des résultats, ou pour améliorer la mesure, de disposer d'une indication d'un opérateur séparé et des effets de série, les effets entre les jours ou endéans le jour, ou la précision que l'on peut obtenir en utilisant un ou plusieurs instruments. Une série de concepts différents et de techniques d'analyse statistique disponible et un concept expérimental prudent sont fortement recommandés dans de telles études.

F. GAMME

La gamme validée est l'intervalle de la concentration d'analyte au sein de laquelle la méthode peut être considérée comme étant validée. Il importe de comprendre que cette gamme n'est pas nécessairement identique à la gamme utile de l'étalonnage. Alors que l'étalonnage peut couvrir une large gamme de concentration, le reste de la validation (et généralement beaucoup plus important en terme d'incertitude) couvrira une gamme plus restreinte. Dans la pratique, la majorité des méthodes sera validée à seulement un ou deux niveaux de concentration. La gamme validée peut être considérée comme une extrapolation raisonnable de ces points sur l'échelle de concentration.

G. LIMITE DE DETECTION (LOD)

En termes généraux, la LOD est la quantité la plus faible de concentration d'analyte dans l'échantillon d'essai pouvant de façon fiable être distinguée de zéro. Pour les systèmes analytiques pour lesquels la gamme de validation ne l'inclut ou ne l'approche pas, la limite de détection ne doit pas faire partie d'une validation.

Malgré l'apparente simplicité de l'idée, toute la question de la limite de détection est pleine des problèmes repris ci-dessous:

- Il existe plusieurs approches conceptuelles possibles sur le sujet, chacune fournissant une définition quelque peu différente de la limite.

Les tentatives entreprises pour clarifier la question semblent apporter une plus grande confusion.

- Bien que chacune de ces approches dépende d'une estimation de la précision au niveau zéro de concentration ou proche, il n'est pas clair si cela doit être considéré comme suggérant des conditions de répétabilité ou d'autres conditions pour l'estimation.
- A moins qu'une quantité démesurée de données ne soit collectée, les estimations de la limite de détection seront sujettes à une assez grande variation aléatoire
- Les estimations de la limite de détection sont souvent biaisées vers le bas en raison de facteurs opérationnels.
- Des interférences statistiques se rapportant à la limite de détection dépendent de l'hypothèse de normalité, ce qui peut être mis en doute à de faibles concentrations.

H. LIMITE DE DETERMINATION OU LIMITE DE QUANTIFICATION (LOQ)

Il est parfois utile d'exprimer une concentration en dessous de laquelle la méthode analytique ne peut pas fonctionner avec une précision acceptable. Parfois la précision est arbitrairement définie comme étant 10 pour cent RSD, parfois la limite est prise tout aussi arbitrairement comme un multiple fixe (typiquement 2) de la limite de détection. Cependant, pour la validation l'usage de ce type de limite n'est pas recommandé ici.

Il est préférable d'exprimer l'incertitude de la mesure comme une fonction de la concentration et de comparer cette fonction avec un critère d'adéquation pour l'objectif convenu entre le laboratoire et le client ou l'utilisateur final des données.

I. SENSIBILITE

La sensibilité d'une méthode est le gradient de la fonction d'étalonnage. Comme il est en général arbitraire en fonction des instruments, il n'est pas utile dans la validation (toutefois il peut être utile dans les procédures de garantie de qualité pour tester si les performances d'un instrument sont suffisamment en conformité avec une norme satisfaisante.)

J. ROBUSTESSE

La robustesse d'une méthode analytique est la résistance au changement dans les résultats produits par une méthode analytique lorsque des écarts mineurs sont fait dans les conditions expérimentales décrites dans la procédure. Les limites pour les paramètres doivent être prescrites dans le protocole de la méthode (bien que cela n'ait pas toujours été fait par le passé), et de tels écarts admissibles, séparément ou sous quelque combinaison que ce soit, ne doivent pas produire de changement important dans les résultats. (Un « changement important » ici cela voudrait dire que la méthode ne puisse pas fonctionner dans les limites convenues d'incertitude définissant l'aptitude aux fins recherchées.) Les aspects de la méthode qui pourraient affecter les résultats doivent être identifiés, et leur influence sur les performances de la méthode doit être évaluée en utilisant des tests de robustesse.

Exemples des facteurs qui pourraient être soumis à un test de robustesse: changement dans l'instrument, l'opérateur ou la marque d'un réactif; la concentration d'un réactif; le pH d'une solution; la température de la réaction; la durée permise pour terminer un procédé, etc.

K. APTITUDE AUX FINS RECHERCHEES

L'Aptitude aux fins recherchées est la mesure dans laquelle la performance d'une méthode correspond aux critères convenus entre l'analyste et l'utilisateur final des données qui décrit les besoins de l'utilisateur final. Par exemple, les erreurs dans les données ne doivent pas avoir une importance telle qu'elles donnent lieu à des décisions incorrectes plus fréquemment que la faible probabilité définie, mais elles ne doivent pas être tellement petites que l'utilisateur final ait à faire des dépenses superflues. Le critère d'aptitude aux fins recherchées devrait être fondé sur certaines des caractéristiques décrites ici, mais qui seront en fin de compte exprimées en termes d'incertitudes acceptables combinées.

I. Variation de la matrice

La variation de la matrice, dans de nombreux secteurs, est une des sources les plus importantes mais moins reconnue d'erreur des mesures analytiques. Lorsque nous définissons le système analytique devant être validé en spécifiant, parmi d'autres choses, la matrice du matériau d'essai, il peut y avoir une série de variations considérables dans la classe définie. Pour citer un exemple extrême, un échantillon de la classe « sol » peut être composé d'argile, de sable, de chaux, de latérite (principalement Fe_2O_3 et Al_2O_3), tourbe etc., ou d'un mélange de ces éléments. Il est facile d'imaginer que chacun de ces types peut contribuer à un effet de matrice unique sur une méthode analytique comme par exemple l'absorption atomique spectrométrique. Si l'on ne dispose pas d'informations sur le type de sol à analyser, il y aura une incertitude supplémentaire dans les résultats en raison de cet effet variable de matrice.

Les incertitudes dues à la variation de matrice doivent être quantifiées séparément parce que l'on n'en tient compte nulle part ailleurs dans le procédé de validation. Les informations sont acquises en collectant des jeux de matrices représentatifs que l'on pourrait rencontrer dans le cadre de la classe définie, le tout avec des concentrations d'analyte dans la gamme appropriée. Les matériaux sont analysés conformément au protocole et le biais dans les estimations de résultat. Sauf si les matériaux d'essai sont des CRM (Matériaux de référence chimiques), le biais estimé devra en général être effectué au moyen d'estimation de surcharge et de récupération. L'incertitude est estimée par l'écart type des biais.

M. MESURE DE L'INCERTITUDE

L'approche officielle de l'estimation de l'incertitude de la mesure calcule une évaluation d'une incertitude de mesure à partir d'une équation, ou d'un modèle mathématique. Les procédures décrites comme méthode de validation sont conçues pour garantir que l'équation utilisée pour estimer le résultat, en tenant compte des erreurs aléatoires en tout genre, est l'expression valide reflétant tous les effets reconnus et substantiels en plus du résultat. Les directives pour l'estimation de l'incertitude des résultats sont fournies dans CAC/GL 59-2006

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES DE DÉTECTION

11. Les méthodes de détection sont généralement de nature soit qualitatives soit semi-quantitatives, avec pour objectif de faire la distinction entre les échantillons qui contiennent des résidus non détectables dépassant une valeur seuil (« négatifs ») de ceux qui peuvent contenir des résidus dépassant cette valeur (« potentiellement positifs »). La stratégie de validation se concentre dès lors sur l'établissement d'un seuil de concentration supérieur dont les résultats sont « potentiellement positifs », déterminant un taux fondé sur une statistique tant pour les résultats « faux positifs » que « faux négatifs », testant les interférences et établissant des conditions d'emploi appropriées. Les méthodes de détection doivent être vérifiées sur leur sélectivité et leur sensibilité. Elles peuvent être fondées sur des trousseaux de tests et leur sélectivité peut être augmentée lorsqu'un système de détection est utilisé après une séparation chromatographique ou autres séparation technique. Une autre approche est d'utiliser un contrôle qui implique des systèmes de détection basés sur la spectrométrie de masse automatisée, qui sont très sélectives. Ces méthodes offrent aux laboratoires des moyens rentables pour étendre leur portée analytique qui ont une faible probabilité de se retrouver dans les échantillons. Les analytes qui apparaissent plus fréquemment doivent continuer à être recherchés et mesurés en utilisant des méthodes quantitatives validées pour les résidus multiples.

12. La sélectivité des méthodes de détection doit être adéquate et capable de distinguer la présence du composé ciblé, ou groupe de composés, d'autres substances qui peuvent être présentes dans l'échantillon. Elle n'est en général pas aussi bonne que celle des méthodes quantitatives. Les méthodes de détection tirent souvent profit d'un dispositif structurel commun à un groupe ou une classe de composés et peuvent être basées sur l'inhibition de la croissance microbologique, des essais d'immunologie ou des réactions chromogènes qui peuvent identifier un composant de manière non équivoque. Les techniques de spectrométrie de masse sont également utilisées en vue d'une détection. La sélectivité d'une méthode de détection peut être augmentée lorsqu'elle est utilisée comme système de détection après une chromatographie ou une autre technique de séparation.

13. La validation d'une méthode de détection basée sur une limite de détection (SDL) peut se concentrer sur la détectabilité. Pour chaque groupe de produits, une validation basique doit impliquer l'analyse d'au moins 20 échantillons dopés au niveau de la SDL estimée. Les échantillons sélectionnés doivent représenter des catégories de produits multiples du groupe de produits, avec un minimum de deux échantillons pour chaque catégorie de produit et doivent être représentatifs de la portée prévue par le laboratoire. Des données de validation supplémentaires peuvent être collectées dans les données AQC continues et la vérification de performance de la méthode au cours de l'analyse de routine. La SDL de la méthode de détection qualitative est le niveau le plus bas auquel un analyte a été détecté (ne répondant pas nécessairement aux critères d'identification MS) dans au moins 95 pour cent des échantillons (par exemple un taux acceptable de 5 pour cent de faux négatifs).

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE DES METHODES QUANTITATIVES

14. La sélectivité est d'une importance particulière dans la définition des caractéristiques de performance des méthodes quantitatives utilisées dans les programmes de contrôle réglementaires pour les résidus de pesticides dans les produits alimentaires. La méthode doit fournir un signal sans interférences de la part des autres analytes et composés de la matrice qui pourraient être présents dans un échantillon ou un extrait d'échantillon. Les analyses chromatographiques basées sur les pics qui ne sont pas entièrement résolus proposent des résultats quantitatifs moins fiables. L'usage de détecteurs d'éléments spécifiques ou de différentes longueur d'onde de détection ou de détecteurs de masse sélectifs plus à même de distinguer un composé ou une structure particulière, combiné à une séparation chromatographique, améliore la sélectivité des méthodes quantitatives.

15. Les exigences pour la récupération d'une gamme de résidus de pesticides différents en une extraction augmente la possibilité de voir la sélectivité compromise en MRM par rapport à des méthodes mono analyte. Utiliser moins d'extraction sélective et des procédures de nettoyage devrait résulter en un matériel de matrice coextrait plus grand dans l'extrait final. La nature et les quantités d'un tel matériau coextrait peuvent varier sensiblement selon l'historique de l'échantillon individuel. C'est pourquoi, il est nécessaire d'être particulièrement soigneux lors de la fixation des critères concernant la précision et la justesse des MRM afin de garantir que la quantification ne sera affectée par l'interférence d'autres composés présents dans la matrice d'échantillon.

16. En plus de la sélectivité d'une méthode, la capacité d'une méthode à fournir un résultat quantitatif fiable, par exemple précision, doit être démontrée. Ceci consiste en deux facteurs:

- (a) La proximité du résultat avec la valeur réelle ou acceptée pour la concentration d'analyte présente dans l'échantillon, par exemple justesse (biais) du résultat, et
- (b) L'aptitude de la méthode à fournir des résultats identiques pour des essais répétés, exprimée en termes de fidélité (répétabilité et reproductibilité)

17. Les critères d'acceptabilité pour une méthode quantitative analytique doivent être prouvés à la fois dans des phases initiales et étendues de validation comme pouvant fournir des valeurs moyennes de récupération acceptables à chaque niveau de pic. Un minimum de cinq répliques est nécessaire (pour contrôler la récupération et la précision) au niveau LOQ ciblé ou limite de rapport de la méthode, et au moins un autre niveau plus élevé, par exemple, 2-10x le LOQ ciblé ou la LMR. Lorsque la définition du résidu inclut au moins deux analytes, dix même si possible, la méthode doit être validée pour tous les analytes inclus dans la définition du résidu. Des récupérations moyennes acceptables et leur répétabilité associée sont représentées dans le Tableau 1). La méthode LOQ est le niveau de pic le plus faible de la validation répondant aux critères d'acceptabilité de performance de cette méthode. Exceptionnellement lorsque la récupération est faible mais constante (par exemple démontrant une bonne précision) et la base est bien établie (par exemple en raison de la distribution de l'analyte dans une phase de partitionnement), une récupération moyenne inférieure à 70 pour cent peut être acceptable. Cependant, une méthode plus précise devrait être utilisée, si faisable. La reproductibilité dans le laboratoire (RSD_{WR}), qui peut être déterminée à partir de données continues de contrôle de qualité provenant d'analyses de routine, devrait être ≤ 30 pour cent, excluant toute contribution due à l'hétérogénéité de l'échantillon.

Tableau 1: Récupération moyenne et critères de précision pour les matrices végétales et animales

Niveau de concentration	Plage de récupération moyenne (%)	Précision, RSD (%)
$> 1 \mu\text{g/kg} \leq 0,01 \text{ mg/kg}$	60 - 120	30
$> 0,01 \text{ mg/kg} \leq 1 \text{ mg/kg}$	70 - 120	20
$> 0,1 \text{ mg/kg} \leq 1,0 \text{ mg/kg}$	70 - 110	15
$> 1 \text{ mg/kg}$	70 - 110	10

18. La précision d'une méthode peut être déterminée par l'analyse d'un matériau de référence certifié, par comparaison des résultats avec ceux obtenus en utilisant une autre méthode pour laquelle les paramètres de performance ont antérieurement été rigoureusement établis (généralement, une méthode ayant fait l'objet d'une étude en collaboration) ou par détermination de la récupération de l'analyte supplémenté dans un échantillon blanc connu. Cette dernière détermination de la précision en tant que récupération est fréquemment utilisée pour valider des méthodes pour les résidus de pesticides dans les denrées alimentaires, lorsque des matériaux de référence certifiés et méthodes validées par un essai inter-laboratoire ne sont souvent pas disponibles. La précision de la mesure est étroitement liée à l'erreur aléatoire (erreur de répétabilité ou erreur de reproductibilité au sein du laboratoire), erreur systématique (biais de la méthode analytique) et récupération de l'analyte (mesuré comme pourcentage de récupération). La récupération doit être évaluée sur les concentrations qui couvrent la portée analytique de la méthode. Pour l'interprétation des récupérations, il est nécessaire de reconnaître que l'analyte ajouté à un échantillon ne se comporte pas de la même manière que le même analyte biologique occasionné (résidu de pesticide). Dans de nombreux cas, la quantité d'un résidu occasionné qui est extraite (la fraction récupérée) est inférieure au total des résidus présents. Ceci peut être dû à des pertes au cours de l'extraction, à une liaison intercellulaire des résidus, à la présence de conjugués, ou à d'autres facteurs qui ne sont pas complètement représentés par les expériences de récupération effectuées avec des matrices en blanc supplémentées par un analyte. Pour des concentrations relativement élevées, les récupérations analytiques devraient approcher cent pour cent. Pour des concentrations plus faibles, particulièrement avec des méthodes impliquant une extraction intensive, isolation et phases de concentration, les récupérations peuvent être inférieures. En général, les données de résidus ne doivent pas être ajustées pour la récupération lorsque la récupération moyenne se situe entre 70 et 120 pour cent. Exceptionnellement, lorsque la récupération est faible mais constante (par exemple démontrant une bonne précision) et que la base en est bien établie (par exemple en raison de la distribution d'analyte dans la phase de partition, une récupération moyenne inférieure à 70 pour cent peut être acceptable. Cependant, une méthode plus précise devrait être utilisée, si faisable. Si les données de résidus sont ajustées pour la récupération, il faut en faire mention.

19. Les corrections de récupération doivent être conformes à l'orientation fournie par la Commission du Codex Alimentarius. Il est de la plus grande importance que toutes les données, lorsqu'elles sont rapportées, indiquent clairement (a) si des corrections de récupération ont été effectuées ou non et (b) au cas où une correction de la récupération a été effectuée, indiquer l'importance de la correction et la méthode dont elle a été dérivée. Ceci permettra d'obtenir des jeux de données directement comparables. Les fonctions de correction doivent être établies sur base de considérations statistiques appropriées, documentées, archivées et disponibles pour le client.

20. Les méthodes quantitatives sont généralement basées sur une comparaison de la réaction d'un analyte dans un échantillon avec la réaction d'un étalon de l'analyte en solution ou dans une matrice à des concentrations connues. Dans le développement et la validation d'une méthode, la courbe d'étalon doit être déterminée en premier lieu pour évaluer la réaction du détecteur pour les étalons de la gamme de concentrations de l'analyte recherché. Une amélioration de la matrice éventuelle ou des effets de suppression de coextraits, sur le système de chromatographie ou de réaction du système de détection doivent être abordés à la fois dans les méthodes fondées sur la chromatographie gazeuse (GC) et la chromatographie liquide (LC). Si approprié, le système de détection peut être étalonné en utilisant des solutions standards dans une matrice en blanc similaire à celle de l'échantillon à analyser (étalon adapté à la matrice) qui compense les effets de matrice et une éventuelle interférence acceptable. Une approche de remplacement pour compenser les effets de matrice dans les analyses GC est l'usage de protecteurs d'analyte qui sont ajoutés à la fois aux extraits d'échantillon et aux solutions d'étalon afin d'égaliser la réaction des pesticides dans les étalons solvants et les extraits d'échantillon. Lorsque aucun produit en blanc approprié n'est disponible pour la préparation des étalons adaptés à la matrice, la manière la plus efficace pour compenser les effets de matrice est l'utilisation d'addition d'étalon ou l'usage interne d'étalons d'analogues marqués. L'approche concernant l'addition d'étalon peut compenser les effets de matrice et aussi la récupération de la procédure analytique mais ne permet pas d'éviter des interférences chromatographiques. Pour l'utilisation de l'approche d'addition d'étalon, il est essentiel de garantir une réaction linéaire de la gamme de concentration examinée pour obtenir des résultats précis.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE DES METHODES POUR L'IDENTIFICATION D'ANALYTE

21. Le développement d'une méthode de confirmation séparée n'est généralement pas nécessaire lorsque la méthode originale est basée sur la spectrométrie de masse ou une autre technique hautement spécifique. Sur base du cas par cas, une confirmation supplémentaire peut être nécessaire, par exemple lorsque la première méthode est un dosage immunologique ou lorsque des détecteurs sélectifs, qui n'offrent qu'une spécificité limitée, sont couplés avec des techniques GC ou LC étant donné que leur usage, même en combinaison avec des colonnes de polarité différentes, ne permet pas une identification sans ambiguïté.

22. La sélectivité est primordiale pour les méthodes d'identification. La méthode doit être suffisamment sélective pour fournir une identification sans ambiguïté. La spectrométrie de masse couplée à une méthode de séparation chromatographique est une combinaison très puissante pour l'identification d'un analyte dans un extrait d'échantillon. Ce sont souvent les techniques sur lesquelles sont fondées les méthodes de confirmation. Elle fournit simultanément un temps de rétention, des taux ion/charge et une relative abondance (intensité) de données.

23. Il faut répondre aux critères d'identification de chromatographie MS/MS suivants dans un but de réglementation 1) le temps de rétention du pic d'analyte détecté doit avoir lieu avant 0,1 min du pic d'étalon de référence de l'analyte analysé simultanément; 2) les transitions ion différentes pour l'analyte doivent co-éluer avec des formes de pic similaires; 3) les rapports de zone de pic pour chaque transition ion doivent correspondre aux rapports de(s) étalon(s) de référence dans $\pm 10\%$ absolu pour une transition ou $\pm 20\%$ absolu pour deux transitions; 4) il faut que le réactif et la matrice en blanc montrent qu'ils sont sans report, contamination et/ou interférence dépassant un niveau appréciable; 5) les rapports signal/bruit pour les pics mesurés doivent être >3 ; 6) le signal doit dépasser le niveau du seuil d'intensité comparé au signal d'un étalon de référence approprié ou d'un contrôle intégrant le niveau recherché et 7) les transitions ions choisies en vue d'une identification doivent avoir un sens au niveau structurel/chimique.

24. Les méthodes fondées sur la spectrométrie de masse à haute résolution sont sensées offrir une plus grande fiabilité par le biais d'une mesure plus précise de la masse que celle pouvant être obtenue en utilisant des techniques de spectrométrie de masse de faible résolution. Différents types et modèles de détecteurs de spectrométrie de masse donnent lieu à des degrés de sélectivité différents qui sont en rapport avec la confiance en l'identification. Les exigences pour l'identification sont reprises au tableau 2. Celles-ci doivent être considérées comme des critères d'orientation pour l'identification et non pas comme des critères absolus visant à prouver la présence ou l'absence d'un composé.

Tableau 2: Exigences en matière d'identification pour différents types de spectromètres de masse

Mode MS	MS simple (résolution unité de masse)	MS simple (haute résolution/haute précision de masse)	MS/MS
Systèmes typiques (exemples)	Quadripôle, piège à ion, Temps de vol (time of flight TOF)	TOF, Orbitrap, FTMS, Secteur magnétique	Triple quadripôle piège à ion (ion trap) MS hybride (par exemple. Q-TOF, piège Q)
Acquisition	Full scan, Plage limitée m/z, Monitoring de l'ion sélectionné (SIM)	Full scan, Plage limitée m/z, Monitoring de l'ion sélectionné (SIM)	Monitoring de la réaction sélectionnée/multiple (SRM/MRM), full scan spectre ion produit
Exigences en matière d'identification	≥ 3 diagnostic ions, (comprenant de préférence un ion quasi moléculaire)	≥ 2 diagnostic ions (comprenant de préférence l'ion quasi moléculaire). Précision de la masse < 5 ppm. Au moins un fragment d'ion.	≥ 2 produits ions

25. L'abondance relative (intensité) ou ratios d'ions sélectifs (full-scan MS ou SIM) ou ions produits (Ms/Ms), exprimée comme ratio relatif à l'ion le plus intense (produit) doit correspondre à ceux de l'étalon type à des concentrations comparables et mesurées dans les mêmes conditions. Il peut être nécessaire d'utiliser les solutions d'étalonnage avec adaptation matricielle. Le Tableau 3 ci-dessous indique les tolérances maximales pour les ratios ion. Les tolérances indiquées dans le tableau 3 ne doivent pas être considérées comme des limites absolues et une interprétation automatique des données fondée sur les critères sans interprétation complémentaire par un analyste expérimenté n'est pas recommandée.

Tableau 3: Tolérances maximales (par défaut) recommandées pour les ratios ions utilisant différentes techniques de MS

Ration ion (ion le moins/le plus intense)	tolérance maximale (relative) pour GC-EI-MS	tolérance maximale (relative) pour LC-MS ⁿ , LC-MS, GC-MS ⁿ , GC-CI-MS
0,50-1,00	± 10%	± 30%
0,20-0,50	± 15%	± 30%
0,10-0,20	± 20%	± 30%
<0,10	± 50%	± 30%

26. Une fiabilité supplémentaire est fournie par l'usage de spectromètre de masse à haute résolution (ou une détection utilisant des spectromètres de masse d'une haute puissance de résolution, généralement > 20,000 FWHM) qui offrent une identification plus précise de la masse et peuvent être utilisés pour prévoir la composition élémentaire de chaque fragment. En plus, au moins un ratio ion doit aussi être mesuré pour éliminer la possibilité d'obtenir des fragments de la même masse provenant de composés isobariques ou de structure similaire.

27. Le temps de rétention minimum acceptable pour l'(es) analyte(s) examiné(s) doit être d'au moins deux fois le temps de rétention correspondant au volume vide de la colonne. Le temps de rétention de l'analyte dans l'extrait doit correspondre à celui de l'étalon type (peut nécessiter une adaptation matricielle) avec une tolérance de $\pm 0,2$ min, pour à la fois la chromatographie gazeuse et la chromatographie liquide. De plus grands écarts de temps de rétention sont acceptables lorsque, et le temps de rétention et la forme de pic de l'analyte, correspondent à ceux d'un IL-IS approprié, ou une preuve d'études de validation est disponible.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE DES METHODES DE CONFIRMATION

28. Pour les actions de mise en œuvre, la confirmation que les analytes sont présents dans les échantillons doit être faite par une seconde analyse, et une des méthodes de confirmation doit impliquer une identification d'analyte, généralement utilisant des techniques de MS. De plus, les méthodes de confirmation doivent utiliser des approches indépendantes fondées sur différents mécanismes chimiques, tels que les séparations chromatographiques liquide et gazeuse (LC et GC). Dans certaines situations, la confirmation par des laboratoires indépendants peut être appropriée. Des exemples de techniques analytiques pouvant convenir et répondre aux critères des méthodes analytiques de confirmation sont reprises au Tableau 4.

29. Lorsque des techniques chromatographiques sont utilisées pour le dépistage ou la confirmation, il est essentiel de fixer correctement les intervalles de temps de rétention. Il faut veiller à adapter les instruments correctement avant de commencer l'analyse; un système de test d'aptitude doit être effectué avant chaque lot d'analyse. La base de données des temps de rétention doit être adaptée aux conditions actuelles. Dans la phase 1, les intervalles de tolérance de 1,5 à 3 pour cent du temps de rétention absolu peuvent être appliqué pour un GC capillaire selon la forme du pic. Pour une confirmation du temps de rétention, les intervalles de tolérance absolus augmenteront à un temps de rétention supérieur. Les intervalles de tolérance doivent être inférieur à une seconde pour un RT de moins de 500 secondes Pour les temps de rétention situés entre 500 et 5000 secondes, un intervalle de 0,2% RRT est recommandé. Pour des temps de rétention supérieur, 6 secondes correspond à un intervalle approprié. Une orientation supplémentaire est fournie dans CAC/GL 56-2005, Directives sur l'usage de la spectrométrie de masse pour l'identification, la confirmation et la détermination quantitative de résidus.

Tableau 4: Exemples de méthodes de détection appropriée pour l'analyse de confirmation des substances, comme recommandés par la Consultation Miskolc

Méthode de détection	Critère
LC or GC et spectrométrie de masse	Si un nombre de fragments ions suffisant sont surveillés
LC-DAD	Si le spectre UV est caractéristique
LC – fluorescence	En combinaison avec d'autres techniques
2-D TLC – (spectrophotométrie)	En combinaison avec d'autres techniques
GC-ECD, NPD, FPD	Uniquement si combiné avec au moins deux techniques de séparation
Dérivatisation	Si ce n'était pas la méthode de premier choix
LC-immunogramme	En combinaison avec d'autres techniques
LC-UV/VIS (longueur d'ondes simple)	En combinaison avec d'autres techniques

Autres systèmes chromatographiques (appliquant des phases fixes et/ou mobiles de différente sélectivité) ou autres techniques

Références:

1	CAC/GL 64-1995	Protocole pour la conception, la conduite et l'interprétation des études de performance de méthodes
2	CAC/GL 40-1993 et ses révisions	Directives sur les bonnes pratiques de laboratoire pour l'analyse des résidus de pesticides.
3	CAC/GL 56-2005	Directives sur l'usage de la spectrométrie de masse (MS) pour l'identification, la confirmation et la déterminations quantitative des résidus
4	CAC/GL 59-2006	Directives sur l'estimation de l'incertitude des résultats
5	CAC/GL 72-2009	Directive sur la terminologie analytique
6	CAC/GL 49-2003	Directives IUCPA harmonisées pour la validation par un seul laboratoire des méthodes d'analyse © 2002, Union internationale de chimie pure et appliquées 74, 835-855
7	CAC/GL 27-1997	Directives pour l'évaluation de la compétence des laboratoires d'essais chargés du contrôle des importations et des exportations des denrées alimentaires.
8	CAC/GL 65-1997	Directives harmonisées relatives au contrôle interne de qualité des laboratoires de chimie analytique <i>Chimie pure et appliquée</i> , 67 (1995) 649-666
9	CAC/GL 71-2009	Directives pour la conception et la mise en œuvre d'un programme d'assurance national de réglementation de la sécurité alimentaires concernant les risques liés à l'usage de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments destinés à l'alimentation humaine.
10	CAC/GL 37-2001	Directives harmonisées IUCPA pour l'usage des information de récupération dans la mesure analytique. <i>Chimie pure et appliquées</i> , vol. 71, pages 337-348, 1999.
11	SANCO/12571/2013	Procédures analytique de contrôle et de validation SANCO pour l'analyse de résidus de pesticides dans les produits destinés à l'alimentation humaine et animale actualisation SANCO/12495/2011
12	ENV/JM/MOMO(2007)17	Document d'orientation sur les méthodes analytiques des résidus de pesticides. Publications de l'OCDE sur l'hygiène et la sécurité de l'environnement, séries sur les essais et l'évaluation, N. 72, séries sur les pesticides n. 39.
13	ENV/JM/MONO(2009)30	Directive de l'OCDE sur la définition des résidus
14	SANCO/825/00 rev 8.0 (16/11/2010)	« Document d'orientation sur les méthodes analytiques des résidus de pesticides »
15	UICPA Sélectivité dans la chimie analytique	Chimie sélective et analytique, Union international de chimie pure et appliquée, Vol. 73 n. 8,m pages 1381-1386, 2001.
16	UICPA Glossaire des termes se rapportant aux pesticides	Glossaire des termes se rapportant aux pesticides. Union internationale de la chimie pure et appliquée. Vol. 68, No.5, pages 1167-1193, 1996
17	ISO VIM	ISO, vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de métrologie (VIM)
18	S.J. Lehotay et. al.	Identification et confirmation des résidus de produits chimiques dans les produits alimentaires par chromatographie, spectrométrie de masse et autres techniques. Tendances en chimie analytique Vol 27, n. 11, pages 1070-1090, 2008

LISTE DES PARTICIPANTS**Président:**

Dr. Parthapratim (Pat) Basu
 Alternate US Delegate to CCPR
 US Department of Agriculture,
 Food Safety Inspection Service, OPHS
 Washington, DC 20250
 1200 Independence Ave., SW
 Tel: 202-690-6558
 Fax: 202-690-2364
 Email: pat.basu@fsis.usda.gov

Coprésident:

Dr. Canping Pan
 Professor
 China Agricultural University
 Tel: 0086-10-62731978
 Email: panc@cau.edu.cn <<mailto:panc@cau.edu.cn>>

AUSTRALIA / AUSTRALIE

Ian Reichstein
 Director, National Residue Survey
 Department of Agriculture, Fisheries and Forestry
 Email: ian.reichstein@daff.gov.au

CANADA / CANADÁ

Donna Grant
 Supervising Chemist, Calgary Laboratory - Pesticide
 Residues Unit
 Canadian Food Inspection Agency
 Email: donna.grant@inspection.gc.ca

Dr. Jian Wang
 Research Scientist, Research & Development
 Calgary Laboratory
 Canadian Food Inspection Agency
 Email: jian.wang@inspection.gc.ca

CHILE / CHILI

Mrs. Soledad Ferrada
 International Negotiations Subdepartment Chief
 Email: soledad.ferrada@sag.gob.cl

CHINA / CHINE

Gong Yong
 Professor
 Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of
 Agriculture
 Tel: 0086-10-59194077
 Email: Gongyong@agri.gov.cn

COSTA RICA

Roger Ruiz Zapata
 Tel: (506) 2549-3538
 Email: ruiiz@sfe.go.cr

Giannina Lavagni Bolaños
 Tel: (506) 2549-1494
 Email: glavagni@meic.go.cr

DENMARK / DANEMARK / DINAMARCA

Anne K. Lykkeberg, Senior Researcher
 Division of Food Chemistry
 Technical University of Denmark
 National Food Institute
 Mørkhøj Bygade 19
 Building A
 DK - 2860 Søborg
 Denmark
 Direct +45 35887077
 Email: alyk@food.dtu.dk

EUROPEAN UNION / UNION EUROPÉENNE / UNIÓN EUROPEA

Ms Almut Bitterhof
 F101 04/054
 B – 1049 Brussels
 Tel +32 229-86758
 Email: Almut.bitterhof@ec.europa.eu

László Bura
 Senior scientific officer
 EFSA
 Scientific Evaluation of Regulated Products
 Pesticides Unit
 43126 Parma
 Via Carlo Magno 1/A
 Italy
 Tel: +390521036827
 Email: laszlo.bura@efsa.europa.eu

FINLAND / FINLANDE / FINLANDIA

Ms Kati Hakala
 Senior Researcher
 Finnish Food Safety Authority
 Toxicology Section
 Email: kati.hakala@evira.fi

FRANCE / FRANCIA

Mrs Florence GERAULT
Ministry of Agriculture
Email: florence.gerault@agriculture.gouv.fr

Mr Frederic HOMMET
French National Food, Environment and Work Safety Agency
Email: frederic.hommet@anses.fr

Mrs Laurence DELAIRE
Common Laboratory Service
Email: Laurence.DELAIRE@scl.finances.gouv.fr

Mrs Martine CUARTERO
Common Laboratory Service
Email: Martine.CUARTERO@scl.finances.gouv.fr

GERMANY / ALLEMAGNE / ALEMANIA

Dr. Nadja Buchner
Federal Office of Consumer Protection and Food Safety
Diedersdorfer Weg 1
12277 Berlin
Germany
Email: Nadja.Buchner@bvl.bund.de

Dr. Jochen Heidler
Federal Institute for Risk Assessment
Max-Dohrn-Straße 8-10
10589 Berlin
Germany
Email: Jochen.Heidler@bfr.bund.de

GREECE/ GRÈCE / GRECIA

Dr. George Miliadis, Head Research Scientist
Head of Pesticides Residues Laboratory
National Reference Laboratory
Benaki Phytopathological Institute
7 Eklis Street, Kifissia, Athens 145 61, GREECE
Tel: +302108180365
Fax: +302108078324
Email: g.miliadis@bpi.gr

INDIA / INDE

Dr. A. K. Adhikari
Director
Central Food Laboratory
3, Kyd Street, Kolkata, 700016
India
Tel: +91-98309 77789
Email: cfcal@gmail.com

Dr. P. Nagaraj
Scientist B
Spices Board's Chennai Quality Evaluation Laboratory
Chennai, India
Email: nagaraj.p@nic.in

Dr. K. K. Sharma
Network Coordinator
All India Network Project on Pesticide Residues
Indian Agricultural Research Institute
New Delhi, India
Email: kksaicrp@yahoo.co.in

ITALY / ITALIE / ITALIA

Dr.ssa Patrizia Pelosi
Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Ambiente e Connessa
Prevenzione Priamia – Reparto Antiparassitari
Viale Regina Elena, 299-00161 Roma
Tel: +39 06 4993 2519
Email: patrizia.pelosi@iss.it

Dr.ssa Roberta Aloï
Ministero della Salute
Dipartimento della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza
alimentare e degli organi collegiali
per la tutela della salute
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e
la nutrizione
Ufficio VII - Prodotti fitosanitari|
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma
Italy
Tel: +39 06 5994 6243
Email: ro.aloi@sanita.it

JAMAICA / JAMAÏQUE

Mr. Colin Cooper
Environmental Health Specialist
Food Safety & Protection
Environmental Health Unit
Ministry of Health|
2-4 King Street
Kingston
Tel: 1876-9671275; 317-7979(C)
Fax: 1876-9671280
Email: Cooperco@moh.gov.jm / collin.cooper96@gmail.com

JAPAN / JAPON / JAPÓN

Ms. Asako OGAWA
Assistant Director
Standards and Evaluation Division, Department of Food
Safety, Ministry of
Health, Labour and Welfare
Email: codexj@mhlw.go.jp

Dr. Satoru NEMOTO
Section Chief
Division of Foods, National Institute of Health Sciences
Email: nemoto@nihs.go.jp

Mr. Yoshiyuki TAKAGISHI
Section Chief
Agricultural Chemicals Office
Plant Products Safety Division
Food Safety and Consumer Affairs Bureau
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
1-2-1 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8950, Japan
Email: yoshiyuki_takagishi@nm.maff.go.jp /
codex_maff@nm.maff.go.jp

Mr. Kazuyoshi KOJIMA
 Director, Precision Management
 Planning and Coordination Department
 Food and Agricultural Materials Inspection Center
 (Incorporated Administrative Agency)
 Saitama Shintoshin National Government Building Kensato
 BLDG.
 2-1, Shintoshin, Chuo-ku, Saitama-shi, Saitama 330-9731
 JAPAN
 Email: kazuyoshi_kojima@nm.famic.go.jp

KENYA

Lucy M. Namu
 Principal Analytical Chemist and Technical Personal
 Assistant to the Managing Director
 Kenya Plant Health Inspectorate Service
 Email: lnamu@kephis.org

NETHERLANDS / PAYS-BAS / PAÍSES BAJOS

Henk A. van der Schee
 Dutch Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)
 Catharijnesingel 59
 3511 GG Utrecht
 Postbus 43006
 3540 AA Utrecht
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)88 223 33 33
 Mobile: +31 (0) 6 15036231
 Email: Henk.van.der.Schee@VWA.NL

PERU / PÉROU / PERÚ

Ing. Mirna Zuzunaga Bedón
 Especialista de la Subdirección de Inocuidad Agroalimentaria
 Miembro Titular de la Comisión Técnica sobre Residuos de
 Plaguicidas
 SENASA
 Email: mzuzunaga@senasa.gob.pe

M.V. Patricia Bardales Abanto
 Médico Veterinario
 Especialista en ciencia de los alimentos
 Certificaciones y Registro Sanitario
 Dirección General de Salud Ambiental – DIGESA
 Email pbardales@digesa.minsa.gob.pe /
patrimaba@hotmail.com

PHILIPPINES / FILIPINAS

Maria Lourdes De Mata
 Chair, Sub-Committee on Pesticide Residue and
 Officer-in Charge, Laboratory Services Division
 Bureau of Plant Industry
 Email: maloudm2012@gmail.com / lsdbpi@yahoo.com

REPUBLIC OF KOREA / RÉPUBLIQUE DE CORÉE / REPÚBLICA DE COREA

Korean Contact Point
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: codexkorea@korea.kr

Young-Wook Son (Representative)
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: s9918@korea.kr

Moon-Ik Chang
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: 1004@korea.kr

Chan-Hyeok Kwon
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: chkwon@korea.kr

Moo-Hyeog Im
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: imh0119@korea.kr

RUSSIAN FEDERATION / FÉDÉRATION DE RUSSIE / FEDERACIÓN DE RUSIA

Konstantin Eller
 Head of Laboratory
 Email: eller@ion.ru

SUDAN / SOUDAN / SUDÁN

Nour Elsayed Mukhtar
 Pesticide Residue Specialist.
 Mobile No: +249912367908
 Email: nourssmo2009@hotmail.com

SWITZERLAND / SUISSE / SUIZA

Mr Henri Diserens
 Email: henri.diserens@rdls.nestle.com

THAILAND / THAÏLANDE / TAILANDIA

Ms Prapassara Pimpan
 Senior Expert in Pesticides
 Department of Agriculture, Ministry of Agriculture and
 Cooperatives
 50 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak,
 Bangkok 10900 Thailand
 Tel: + 662 579 3577 ext.2310
 Fax: + 662 561 4695
 Email: ppimpan04@yahoo.com cc: codex@acfs.go.th

Mrs. Kanokporn Atisook
 Medical Scientist, expert level
 Bureau of Quality and Safety of Food, Department of Medical
 Sciences,
 Ministry of Public Health
 88/7 Moo 4 Tiwanon Road, Tambon Talad Kwan Amphur Muang
 Nonthaburi 11000, Thailand.
 Tel: + 662 951 0000 ext. 99602
 Fax: + 662 951 1021
 Email: katisook@yahoo.com, cc: codex@acfs.go.th

UNITED STATES OF AMERICA / ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE / ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Mr. William Donovan
 US Environmental Protection Agency
 OCSP/HED/RABV
 Washington, DC 20460
 Tel: 202-690-6558
 Email: donovan.william@epa.gov

Ms. Caitrin Martin
Agricultural Scientific Analyst
Int'l Regulations & Standards Division
Office of Scientific & Technical Affairs
USDA Foreign Agricultural Service
Rm. 5934 South Building
Tel: 202-720-5461
Email: caitrin.martin@fas.usda.gov

Young H. Lee, Ph.D.
Regulatory Scientist
U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Nutrition
5100 Paint Branch Pkwy (HFS-317)
College Park, MD 20740
Tel: 301-436-1943
Fax: 301-436-2632
Email: young.lee@fda.hhs.gov

URUGUAY

Susana Franchi
Institution: Laboratorio de Residuos - Ministerio de
Ganadería Agricultura y Pesca
Av. Millán 4703
Email: sfranchi@mgap.gub.uy

Lucia Alcarraz
Laboratorio Tecnológico del Uruguay
(Ministerio de Industria, Energía y Minería)
Avda Italia 6201
Email: lalcarra@latu.org.uy

INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION (IDF)

Dr. Harrie van den Bijgaart
Operations Manager Laboratories
Qlip N.V.
Oostzeestraat 2a, P.O. Box 119
NL-7200 AC Zutphen
Netherlands
Tel: +31 88 754 7010
Email: bijgaart@qlip.nl

Hans Tober
MUVA Kempton
Ignaz Kiechle Strasse, 20-22
87437 Kempton / Allgä
Germany
Tel: +49 831 5290 385
Fax: +49 831 5290 199
Email: Hans.Tober@muva.de

Mrs. Aurélie Dubois
IDF Standards Officer
International Dairy Federation (FIL-IDF)
Silver Building
Bd. Auguste Reyers 70/B
1030 Brussels
Belgium
Tel: +32 2 325 67 45
Fax: +32 2 325 6741
Email: adubois@fil-idf.org