



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE PESTICIDES

47^e session

Pékin, République populaire de Chine, 13 - 18 avril 2015

COMMENTAIRES sur L'AVANT-PROJET DE DIRECTIVES SUR LES CRITÈRES DE PERFORMANCE
SPÉCIFIQUES POUR LES MÉTHODES D'ANALYSE VISANT À DÉTERMINER LES RÉSIDUS DE
PESTICIDES à l'étape 3

Soumis par le Canada, le Chili, la Colombie, le Costa Rica, El Salvador, l'Union européenne, le Japon, le Pérou et l'Union africaine

Canada

- 1) Page 3, Point 5. Indiquer le nom entier pour LMR soit Limite maximale de résidu (LMR).
 - 2) Page 7, Point 29. Donner une référence généralement acceptée pour test de robustesse en ajoutant à la fin du paragraphe « la robustesse peut être évaluée au moyen de l'approche de Youden ».
- Référence: W.J. Youden; Steiner, E.H.; « Manuel de statistique de l'association AOAC des chimistes analytiques officiels », 1975, p. 33 ff.
- 3) Page 10 Point 45. Pour plus de clarté, ajouter (résolution d'unité de masse) après chromatographie-MS/MS.

Chili**I. Commentaires d'ordre général**

Le Chili appuie les progrès réalisés dans les travaux concernant l'avant-projet de directives sur les critères de performance spécifiques pour les méthodes d'analyse visant à déterminer les résidus de pesticides.

En ce qui concerne le contenu des directives, il est important que les définitions des termes soient alignées sur d'autres directives Codex établies par le Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage (CCMAS), telles que CAC/GL 72-2009 et CAC/GL 54-2004.

De même, il pourrait être important d'inclure dans l'avant-projet un tableau synoptique des critères, comme celui du guide SANCO, afin d'indiquer clairement ce que sont les critères requis pour chaque paramètre de validation. Ce tableau pourrait inclure les paramètres suivants : linéarité, effet de matrice, limite de quantification, spécificité, authenticité, précision (RSDr), précision (RSDR) et robustesse en définissant pour chacun des paramètres « quoi/comment » et le « critère ». Par exemple, pour la LOQ, « quoi/comment » correspondrait au niveau le plus faible auquel il peut être prouvé que l'authenticité et la précision sont adéquates et le « critère » \leq LMR.

Il faudrait tenir compte du fait que CCMAS et d'autres Comités travaillent dans le domaine des critères pour la validation multianalyte.

II. Commentaires spécifiques**OBJECTIF**

Commentaire 1. Il est suggéré d'ajouter « produits destinés à l'alimentation animale » dans le paragraphe 1.

1. L'objectif de ce document de directives 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 permettant de donner une confiance scientifique acceptable dans les méthodes analytiques en ce qui concerne la précision/l'exactitude des résultats permettant une évaluation fiable des résidus de pesticides pour le suivi domestique et/ou le commerce international.

Justification: Le champ d'application de cette directive serait de permettre son utilisation pour les produits destinés à l'alimentation humaine et animale conformément à la ligne suivie dans ce Comité et d'autres Comités du Codex.

CHAMP D'APPLICATION

Commentaire 2. Il est proposé d'inclure le terme « méthodes multi-classe »

2. Ce document est applicable aux méthode simple, **multi-classes** et multirésidus (MRMs) pour analyser les composés ciblés dans les produits alimentaires y compris les résidus de pesticides apparentés et/ou leurs métabolites et leurs produits de dégradation dans les produits alimentaires selon la définition de résidu.

Justification: Il s'agit d'une terminologie fréquemment utilisée.

Commentaire 3. Il est suggéré d'inclure « diagnostic et enquête »

2. Dans ce document, une MRM est définie comme étant une méthode pouvant déterminer trois analytes ou plus dans la même classe chimique ou dans plus d'une classe de pesticide. Cette directive couvre les analyses qualitative (**diagnostic**, la détection, **l'inspection**, l'identification, la confirmation) et quantitative, chacune ayant ses propres exigences de performance spécifiques. Dans des objectifs qualitatifs, la méthode de validation implique l'analyse de ≥ 20 matériaux blancs différents par matrice et matrices dopées au seuil de signalement pour évaluer les taux minima de faux positifs et faux négatifs.

Justification: Pour être cohérent avec les définitions susmentionnées.

PRINCIPES POUR LA SÉLECTION ET LA VALIDATION DES MÉTHODES

Identification des exigences des méthodes

Commentaire 4. Il est suggéré d'insérer une introduction avant le titre Identification des exigences pour les méthodes

PRINCIPES POUR LA SÉLECTION ET LA VALIDATION DES MÉTHODES

Pour sélectionner et valider une méthode analytique, les exigences auxquelles elle doit répondre doivent être établies, en tenant compte des aspects suivants :

Identification des exigences pour les méthodes

Justification: Optimiser la compréhension de cette section.

Commentaire 5. Une nouvelle formulation est suggérée pour le paragraphe 4 :

~~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. Il explique aussi si la méthode a pour objectif de faire une détection, une quantification, une identification et/ou une confirmation des analytes.~~

4. L'objectif de la méthode est défini par les analytes, matrices et plage de concentration pour lesquels elle s'applique de façon satisfaisante, en indiquant si l'objectif est une détection, une quantification, une identification et/ou une confirmation des analytes.

Justification: Cette modification est considérée comme étant nécessaire pour avoir une meilleure compréhension du paragraphe.

Commentaire 6. Une nouvelle formulation est suggérée pour le paragraphe 5 :

~~5. La LMR est 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 de résidus pendant l'analyse. De façon idéale, les méthodes analytiques de résidus doivent être capables de mesurer tous les éléments de la définition du résidu.~~

5. Connaître la LMR de l'analyte recherché.

Remarque : La LMR est 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 de résidus pendant l'analyse. De façon idéale, les méthodes analytiques de résidus doivent être capables de mesurer tous les éléments de la définition du résidu.

Justification: Ce qui importe est que le critère pour valider une méthode est de connaître la LMR. Le reste du paragraphe est une explication de ce que l'on entend par LMR pour une validation, c'est pourquoi il est proposé de noter ce paragraphe comme une remarque.

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

Commentaire 7. Une nouvelle formulation est suggérée pour le paragraphe 7 :

~~7. La Commission du Codex Alimentarius (CAC) 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 les « 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) ;~~
- e. ~~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 disponibles, utiliser des méthodes qui ont été validées conformément aux principes fournis par la CAC.~~

7. Méthodes de validation interne ; celles-ci doivent être développées pour fournir la preuve qu'une méthode dessert l'objectif pour lequel elle doit être utilisée. En ce sens il faut tenir compte d'autres directives du Codex :

- a. **« Directives harmonisées pour le contrôle de qualité interne dans les laboratoires d'analyse de produits chimiques » ;**
- b. **« Protocole international harmonisé pour les essais d'aptitude des laboratoires d'analyse (chimique) » ;**
- c. **« Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais » ;**

Justification: La proposition a pour objectif une simplification et une amélioration de la compréhension

Commentaire 8. Il est suggéré d'inclure les paragraphes suivants après le paragraphe 7 :

8. Déterminer quelles sont les matrices représentatives et, dans la validation, utiliser une matrice représentative de cette catégorie (par exemple : catégorie « Baies », matrice validée petits fruits, la framboise pourrait être utilisée pour une telle analyse). Lorsque la méthode est appliquée de manière routinière pour une grande variété de matrices, des validations supplémentaires peuvent être effectuées avec les données obtenues au cours du travail de routine (comme pourcentage moyen de récupération, étalonnages).

9. Sensibilité requise de la méthode.

10. Si la méthode analytique répond à tous les critères de validation représentés dans les contrôles de qualité analytique, elle permettra une extrapolation de la validation pour tous les analytes présents dans la matrice d'étude

Justification: Dans la procédure de validation, la partie se rapportant au contenu du paragraphe devrait faciliter le choix des matrices basé sur la variabilité de sa composition, se référant aux groupes de matrices conformément à la quantité d'eau, de graisse et de glucides.

Commentaire 9. Il est proposé de supprimer le paragraphe 8 :

~~8. Les méthodes doivent être utilisées dans le cadre du système de gestion de la qualité de laboratoire approuvé et reconnu internationalement suivant un guide tel que ISO/IEC 17025, 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.~~

Justification: Le but de la directive n'est pas de définir le cadre dans lequel quelles méthodes seront utilisées.

Validation de la méthode

Commentaire 10. Il est suggéré de supprimer l'actuel paragraphe 9 et d'insérer les paragraphes suivants après le paragraphe 10 suggéré dans le commentaire 8 :

~~9. Le processus de validation d'une méthode 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 spécifiées pour l'analyse d'un échantillon. La validation doit spécifier l'analyte (identité et concentration), traduisant les effets de matrice, et fournir une caractérisation statistique des résultats de récupération et indiquer si le taux de faux positifs et négatifs peut être accepté comme minimum. 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 performance établies sur le même échantillon de matériau ou un échantillon équivalent dans tout laboratoire ayant de l'expérience dans la détection des résidus. Pour garantir que la validation de la méthode reste appropriée avec le temps, la méthode doit continuellement être évaluée au moyen d'un contrôle de compétence de routine.~~

11. La procédure de validation de la méthode a pour objectif de démontrer qu'une méthode convient. Ceci signifie que lorsqu'un essai est réalisé par un analyste professionnel utilisant l'équipement et les matériaux spécifiés et respectant les procédures décrites dans la méthode, des résultats précis et cohérents peuvent être obtenus dans le cadre des limites statistiques spécifiées pour l'analyse d'échantillon.

12. La méthode analytique doit démontrer dans la validation, sa capacité à fournir des valeurs de récupération dans le niveau d'enrichissement convenant audit produit représentatif avec une plage de 70-120% avec un RSD de répétabilité $\leq 20\%$ pour tous les éléments recherchés. Il existe des cas où l'utilisation de méthodes multirésidus peut donner des récupérations débordant de la gamme attendue et qui pourraient être acceptables. Exceptionnellement, les analytes ayant un faible taux de récupération $\leq 70\%$, mais montrant de façon cohérente une bonne exactitude, avec une base bien établie (par exemple : distribution du pesticide en deux phases hétérogènes), pourraient être acceptés en tenant compte d'une reproductibilité de laboratoire $\leq 20\%$.

13. Les méthodes de détection sont généralement soit de nature qualitative soit de nature semi-quantitative, avec pour objectif de distinguer les échantillons qui ne contiennent pas de résidus détectables au-dessus d'une valeur limite (« négatifs ») de ceux qui peuvent contenir des résidus supérieurs à cette valeur (« potentiellement positifs »). C'est pourquoi la stratégie de validation se concentre sur l'établissement d'un seuil de concentration au-dessus duquel les résultats sont « potentiellement positifs », déterminant un taux statistique basé à la fois sur les résultats « faux positifs » et « faux négatifs », recherchant des interférences et établissant les conditions d'utilisation appropriées. Les méthodes de détection doivent être contrôlées sur leur sélectivité et leur sensibilité. Elles peuvent être basées sur des kits de test et leur sélectivité peut être augmentée lorsqu'un système de détection est utilisé après une chromatographie ou d'autres techniques de séparation. Une autre approche consiste à utiliser des méthodes de détection impliquant des systèmes de détection fondés sur la spectrométrie de masse automatisée, ce qui est très sélectif. Ces méthodes offrent aux laboratoires des moyens rentables permettant d'étendre leur portée analytique à des analytes ayant un faible potentiel de présence dans les échantillons. Les analytes apparaissant plus fréquemment doivent continuellement être recherchés et mesurés en utilisant des MRM quantitatives validées.

14. La validation d'une méthode de détection basée sur une limite de détection (LOD) peut se concentrer sur la détectabilité. Pour chaque groupe de produits, une validation de base doit impliquer l'analyse d'au moins 20 échantillons dopés à la LOD estimée. Des échantillons sélectionnés doivent représenter des catégories de produits multiples du groupe de produits, avec un minimum de deux échantillons différents pour chaque catégorie de produits et doivent être représentatifs du champ d'application souhaité du laboratoire. Des données supplémentaires de validation peuvent être collectées à partir des données QG courantes et de la vérification des performances de la méthode au cours de l'analyse de routine. La LOD de la méthode de détection qualitative est le niveau le plus bas auquel un analyte a été détecté (pas nécessairement conformément aux critères d'identification MS) dans au moins 95% des échantillons (soit un taux de faux négatif acceptable de 5 pour cent)

Justification: améliorer le contenu de la directive.

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

Commentaire 11. Il est suggéré de modifier le titre de cette section :

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

PARAMÈTRES DE PERFORMANCE POUR LES MÉTHODES ANALYTIQUES

Justification: Ce titre exprime mieux le contenu de cette partie de la directive.

C. ÉTALONNAGE ET LINÉARITÉ

Commentaire 12. Il est suggéré de modifier les actuels paragraphes 13 et 14 :

~~13. 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 généralement 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 qu'il est utile 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 est (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.~~

~~14. En général, l'utilisation d'une régression linéaire pondérée ou d'une fonction quadratique pondérée est recommandée plutôt qu'une simple régression linéaire pour la partie inférieure par milliard ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de détermination du niveau de concentration.~~

Il existe certaines caractéristiques d'étalonnage qu'il est bon de connaître au début d'une 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 est (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.

14. En général, l'utilisation d'une régression linéaire pondérée ou d'une fonction quadratique pondérée est recommandée plutôt qu'une simple régression linéaire pour la partie inférieure par milliard ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de détermination du niveau de concentration.

Justification: Ce qui est proposé pour élimination n'apporte rien à la clarté du document et pourrait même être trompeur.

E. ESSAI POUR L'EFFET GÉNÉRAL DE MATRICE

Commentaire 13. Il est proposé de supprimer ce sous-titre :

~~E. ESSAI POUR L'EFFET GÉNÉRAL DE MATRICE~~

Justification: Parce que son contenu fait partie du sous-titre D. LINÉARITÉ ET INTERCEPTION

JUSTESSE ET RÉCUPÉRATION

Commentaire 14. Il est suggéré de remplacer le titre de l'actuel paragraphe F :

~~F. JUSTESSE ET RÉCUPÉRATION~~

JUSTESSE

Justification: Récupération est une façon déterminer la justesse et ne devrait donc pas être mentionnée dans le titre.

Commentaire 15. Il est suggéré de remplacer les actuels paragraphes 19 et 20 :

~~19. 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.~~

~~20. La récupération fait référence à la proportion de l'analyte au point de détermination final, suivant son adjonction (généralement à un blanc d'échantillon) immédiatement avant l'extraction, généralement exprimée en tant que pourcentage. La récupération de routine se rapporte à la (aux) détermination(s) réalisée(s) avec l'analyse de chaque lot d'échantillons.~~

19. 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 généralement 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.

20. La récupération fait référence à la proportion d'analyte restant au point de détermination final, suivant son adjonction (généralement à un blanc d'échantillon) immédiatement avant l'extraction, généralement exprimée en tant que pourcentage. La récupération de routine se rapporte à la (aux) détermination(s) réalisée(s) avec l'analyse de chaque lot d'échantillons.

Justification: Le paragraphe 19 est simplifié parce que le terme « Justesse » est déjà repris dans les définitions. Tenant compte du fait que le concept de « récupération » est repris dans le paragraphe 20, il est proposé d'insérer sa définition en Annexe I, conformément à la Directive CAC/GL 72-2009.

I. LIMITE DE QUANTIFICATION (LOQ)

Commentaire 16. Il est proposé de supprimer les actuels paragraphes 26 et 27 :

~~26. — La définition communément acceptée de LOQ est la concentration à laquelle le rapport signal/bruit est 10. Ceci représente une fiabilité de 95% (19 fois sur 20) qu'un analyte sera déterminé à cette concentration. La LOQ n'est qu'une estimation parce que la détermination précise de la LOQ requiert de nombreuses analyses d'échantillons dopés et de blancs de matrice pour déterminer de façon précise le rapport signal/bruit, ce qui est un exercice infructueux parce que la LOQ change de jour en jour en fonction de l'état de l'instrument. Certaines directives de validation demandent de vérifier la LOQ pour répondre aux critères de performance de la méthode par le biais d'expériences dopées à la LOQ, mais un meilleur terme d'utilisation de ce concept est le niveau de validation le plus bas (LVL). Par ailleurs, la quantification des analytes ne doit pas être faite en dessous du niveau étalon le plus bas (LCL) dans la même séquence analytique. Le rapport signal/brut (S/N) au niveau LCL doit être ≥ 10 (conc. \geq LOQ), ce qui peut être établi comme un contrôle approprié pour chaque séquence analytique. Une matrice dopée de contrôle de qualité peut aussi être incluse dans chaque séquence pour vérifier que la limite de signalisation est atteinte dans l'analyse (un niveau d'action est généralement plus grand que LCL). En essence, le point de validation n'est pas pour déterminer la LOQ, mais pour démontrer que la concentration la plus basse rapportée répondant au besoin d'une analyse sera égale ou supérieure à la LOQ.~~

27. — Il est préférable d'essayer d'exprimer l'incertitude de la mesure en tant que fonction de la concentration et de comparer cette fonction au moyen d'un critère d'aptitude aux fins recherchées, convenu entre le laboratoire et le client ou l'utilisateur des données.—

Et les remplacer par :

26. La LOQ est généralement seulement une estimation parce que la détermination précise de la LOQ demande beaucoup d'analyses d'échantillons dopés et de blancs de matrice afin de déterminer avec précision le rapport signal/bruit, ce qui est généralement un exercice infructueux étant donné que la LOQ change de jour en jour en fonction de l'état de l'instrument. Certaines directives de validation demandent que la LOQ soit vérifiée pour répondre aux critères de performance de la méthode par le biais d'expériences dopées à la LOQ, mais un meilleur terme d'utilisation de ce concept est le niveau de validation le plus bas (LVL). Par ailleurs, la quantification des analytes ne doit pas être faite en dessous du niveau étalon le plus bas (LCL) dans la même séquence analytique. Le rapport signal/bruit (S/N) au niveau LCL doit être ≥ 10 (conc. \geq LOQ), ce qui peut être établi comme un contrôle approprié pour chaque séquence analytique. Une matrice dopée de contrôle peut aussi être incluse dans chaque séquence pour vérifier que la limite de signalisation est atteinte dans l'analyse (un niveau d'action est généralement plus grand que LLCL). En essence, le point de validation n'est pas pour déterminer la LOQ, mais pour démontrer que la concentration la plus basse rapportée répondant au besoin d'une analyse sera égale ou supérieure à la LOQ.

27. Il est préférable d'essayer d'exprimer l'incertitude de la mesure en tant que fonction de la concentration et de comparer cette fonction avec un critère d'aptitude aux fins recherchées, convenu entre le laboratoire et le client ou l'utilisateur des données.

Justification: Améliore la formulation ; dans le paragraphe 26, la définition de la LOQ devrait être supprimée.

Commentaire 17. Il est suggéré de supprimer le paragraphe L existant et de le déplacer sous l'actuel paragraphe M :

L. APTITUDE AUX FINS RECHERCHÉES

M. MESURE DE L'INCERTITUDE

Aptitude aux fins recherchées

31. L'Aptitude aux fins recherchées est la mesure dans laquelle la performance d'une méthode décrit les besoins de l'utilisateur final et correspond aux critères convenus entre l'analyste et l'utilisateur final des données. 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 petites au point 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.

Justification: Ce titre devrait venir après incertitude en tant que sujet indépendant parce qu'il ne s'agit pas d'un paramètre mais de la conclusion : savoir si oui ou non la méthode convient aux fins recherchées.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES DE DÉTECTION

Commentaire 18. Il est proposé de modifier le titre de la section et d'ajouter le paragraphe suivant :

~~CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES DE DÉTECTION~~

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES

Les caractéristiques de performance suivantes de la méthode doivent être prises en considération pour :

Commentaire 19. Il est proposé d'ajouter le titre suivant avant le paragraphe 33 existant :

A) Méthodes de détection

Commentaire 20. Il est proposé de modifier le titre du paragraphe avant l'actuel paragraphe 36 :

~~CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES QUANTITATIVES~~

B) Méthodes quantitatives

Commentaire 21. Il est proposé de modifier le titre du paragraphe avant l'actuel paragraphe 36 :

~~CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES POUR L'IDENTIFICATION ET LA CONFIRMATION DE L'ANALYTE~~

(C) Méthodes pour l'identification et la confirmation de l'analyte

Justification commentaires 18, 19, 20 et 21. Apporter plus de clarté sur le contenu de la Directive.

Tableau 2: Tolérances maximales (par défaut) recommandées pour les ratios ions utilisant différentes techniques MS

Commentaire 22. Il est suggéré de modifier le titre de la première colonne :

Ratio ion (ion le moins/le plus intense)	tolérance maximale (relative) pour GC-EI-MS	tolérance maximale (relative) pour LC-MSⁿ, LC-MS, GC-MSⁿ, GC-CI-MS
<u>Ratio ion (ion moins/plus intense)</u>		
0,5-1,0	±10%	±30%
0,2-0,5	±15%	±30%
0,1-0,2	±20%	±30%
<0,10	±50%	±30%

Justification: le terme « Ratio » n'a pas été traduit en espagnol.

ANNEXE I

DÉFINITIONS

Commentaire 23. Il est suggéré d'insérer la définition de méthode simple et de méthode multi-classe :

Méthode simple : une méthode qui permet de mesurer un composé ou résidu.

Méthode multi-classe : une méthode qui permet de mesurer simultanément au moins deux groupes de résidus (ou famille de résidus).

Justification : étant donné que la directive mentionne ces concepts dans « champ d'application », il est de la plus haute importance de les insérer car ils ne se retrouvent pas dans d'autres textes.

Commentaire 24. Il est suggéré d'insérer la définition de « applicabilité » :

Applicabilité : Les analytes, matrices et concentrations pour lesquels une méthode analytique peut être utilisée avec succès. (Commission du Codex Alimentarius Manuel des procédures, 17^e édition). Voir directive CAC/GL 72-2009

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 25. Il est suggéré d'insérer la définition de précision :

Précision: l'accord le plus proche entre les résultats de test indépendants ou les mesures indépendantes obtenues dans le cadre des conditions prévues. Voir directive CAC/GL 72-2009

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 26. Il est suggéré d'insérer la définition de résidu de pesticide :

Résidu de pesticide : toute substance déterminée présente dans les aliments, les denrées agricoles ou les produits pour l'alimentation animale à la suite de l'utilisation d'un pesticide. Ce terme englobe tous les dérivés d'un pesticide, tels que les produits de conversion et de réaction, les métabolites et les impuretés que l'on considère comme ayant une importance sur le plan toxicologique (Manuel de procédure, Commission du Codex Alimentarius, 21^e édition).

Justification: Étant donné que ces directives sont spécifiques pour les résidus de pesticides, il est pertinent de répéter la définition existante du Manuel de procédure.

Commentaire 27. Il est suggéré d'insérer la définition d'un résidu dopé utilisée dans le Guide SANCO/10684/2009.

Dopé : Addition d'analyte en vue de la détermination de la récupération ou addition standard

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 28. Il est suggéré d'insérer la définition de récupération :

Récupération : Partie de la quantité d'analyte, présente dans la portion analytique du matériau d'essai ou ajoutée au matériau d'essai qui est présenté pour la mesure. Voir directive CAC/GL 72-2009.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 29. Il est suggéré d'insérer la définition de « effet de matrice » utilisée dans le guide SANCO/10684/2009 :

Effet de matrice : l'influence d'au moins un élément non détecté de l'échantillon sur la mesure de la concentration de l'analyte ou masse. Ces effets de matrice dérivent de différents procédés physiques ou chimiques et peuvent être difficilement éliminés ou être impossible à éliminer. Ils peuvent être constatés comme réaction de détection augmentée ou diminuée. La présence, ou l'absence, de tels effets peut être démontrée en comparant la réaction produite par l'analyte dans une simple solution de solvant avec celle de la même quantité d'analyte en présence de l'échantillon ou l'extrait d'échantillon. Les courbes d'étalon dans la matrice peuvent compenser l'effet de matrice mais sans l'éliminer, même l'intensité de l'effet peut varier d'une matrice à l'autre ou d'un échantillon à l'autre, ainsi que la concentration de la matrice.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 30. Il est suggéré d'insérer la définition des contrôles de qualité analytique utilisée dans SANCO/10684/2009

Contrôles de qualité analytique : Ils correspondent aux données de mesures générées pendant le développement de la méthode analytique dans la routine quotidienne d'une quantité d'analyses. Les données complémentaires générées au cours du travail de routine peuvent être utilisées pour étendre la méthode de validation à d'autres analytes, nouvelles matrices ou nouveaux niveaux de concentration.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 31. Il est suggéré d'insérer la définition de linéarité :

Linéarité : la capacité d'une méthode d'analyse, dans une certaine échelle, de donner une réponse ou des résultats proportionnels à la quantité d'analyte à déterminer dans l'échantillon de laboratoire. Cette proportionnalité est exprimée par une expression mathématique définie a priori. Les limites de linéarité sont les limites expérimentales de concentrations entre lesquelles un modèle d'étalonnage linéaire peut être appliqué avec une incertitude acceptable. (Manuel de procédure de la Commission du Codex Alimentarius, 17^e édition). Voir CAC/GL 72-2009.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 32. Il est suggéré d'insérer la définition de robustesse :

Robustesse : Mesure de la capacité d'une méthode analytique de ne pas être affectée par des variations faibles mais délibérées dans les paramètres de méthode ; elle donne une indication de sa fiabilité durant une utilisation normale. Voir Directive CAC/GL 72-2009.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 33. Il est suggéré d'insérer la définition d'incertitude de mesure :

Incertain de mesure : Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande sur la base des informations utilisées.

Justification: Ce concept est considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 34. Il est suggéré de modifier la définition de protecteur d'analyte

~~Protecteur d'analyte : composé qui interagit fortement avec des sites actifs dans le système de chromatographie gazeuse (GS), diminuant donc la dégradation, l'adsorption, ou les deux des analytes co-injectés.~~

Protecteur d'analyte : Composé qui interagit étroitement avec l'analyte pour diminuer sa dégradation thermique ou adsorption, afin d'améliorer sa sensibilité avant l'analyse par chromatographie gazeuse.

Justification: La définition proposée donne plus de clarté à la compréhension de la définition, elle exprime mieux le rôle du protecteur d'analyte pendant l'essai.

Commentaire 35. Il est suggéré de supprimer la définition de détermination :

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

Justification: Le terme détermination peut être à la fois qualitatif ou quantitatif c'est pourquoi son inclusion n'est pas justifiée

Commentaire 36. Il est suggéré de modifier la définition d'identification :

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

Identification : procédure de détermination sans ambiguïté de l'identité chimique d'un analyte ou de ses métabolites dans des situations expérimentales ou analytiques.

Justification: La modification est proposée parce que le terme « identification » est utilisé dans différents essais et n'est pas exclusivement pour les pesticides. A l'avenir on pourrait aussi suggérer de l'insérer dans la Directive CAC/GL 72-2009.

Comment 37. Il est suggéré d'insérer la définition de limite de quantification (LOQ).

Limite de quantification (LOQ): caractéristique de performance d'une méthode généralement exprimée sous la forme de signal ou de valeur (vraie) qui produira des estimations ayant un écart type relatif (RSD), en général 10 pour cent (ou 6 pour cent). Voir Directive CAC/GL 72-2009 [voir paragraphe 26]

Justification: considéré comme nécessaire pour améliorer la compréhension et l'ordre de la directive ; il est proposé d'ajouter ce concept à la liste des définitions. En outre, la référence au paragraphe 27 est incorrecte, elle correspond au paragraphe 26.

Commentaire 38. Il est suggéré de modifier la définition de blanc de matrice :

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

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

Justification: La proposition donne plus de clarté à la définition.

Commentaire 39. Il est suggéré de modifier la définition d'étalon correspondant à la matrice :

~~Étalon correspondant à la matrice : Solutions mères préparées dans un extrait de matrice similaire à celui de l'échantillon à analyser qui compense l'éventuel effet de matrice.~~

Étalon correspondant à la matrice : solutions mères préparées dans une matrice similaire à celle de l'échantillon à analyser qui permet une compensation pour les effets de matrice et leurs éventuelles interférences pendant l'analyse.

Justification: La proposition donne plus de clarté à la définition.

Commentaire 40. Il est suggéré de modifier la définition de Limite maximale de résidu (LMR) :

~~Limite maximale de résidu : 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 (CXL) 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).~~

Limite maximale de résidu de pesticide (LMRP) : Concentration maximale d'un résidu de pesticide (exprimée en mg/kg) recommandée par la Commission du Codex Alimentarius comme étant légalement autorisée dans ou sur les produits destinés à l'alimentation humaine et animale

Justification: Pour une plus grande cohérence avec le Manuel de procédure existant.

Commentaire 41. Il est suggéré de modifier la définition de méthode multirésidus (MRM) :

~~Méthode multirésidus (MRM) : Une méthode pouvant déterminer au moins trois analytes dans une même classe chimique ou dans plus d'une classe de pesticides.~~

Méthode multirésidus (MRM) : Une méthode pouvant déterminer au moins trois analytes dans la même classe chimique ou dans plus d'une classe de composés.

Justification: Il ne semble pas approprié de limiter la définition aux pesticides, parce que ce terme est également utilisé pour les médicaments vétérinaires.

Commentaire 42. Il est suggéré de modifier la définition d'écart type relatif (RSD) :

~~Écart type relatif (RSD) : 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 termes de répétabilité et de reproductibilité dans le laboratoire.~~

Écart type relatif (RSD) : l'écart type divisé par la valeur absolue de la moyenne arithmétique, exprimé en pourcentage. Il fait référence à la précision de la méthode. Voir Directive CAC/GL 72-2009.

Justification: Nécessaire pour la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 43. Il est suggéré de modifier la définition d'écart type relatif de répétabilité (RSDr) et écart type relatif de reproductibilité en laboratoire (RSDR), en laissant un concept unique :

~~Écart type relatif de la répétabilité (RSDr): La précision de la mesure d'un analyte, obtenue en utilisant la même méthode sur le(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 de la reproductibilité dans le laboratoire (RSDR) : la précision de la mesure d'un analyte obtenue en utilisant la même méthode sur différents échantillons dans un seul laboratoire, pendant une longue période, au cours de laquelle il y aura des différences dans les matériaux et équipements utilisés et où il y aura un changement des analystes impliqués.~~

Écart type relatif de répétabilité (RSDr) ou de reproductibilité (RSDR). Coefficient de variation, écart type dans les conditions de répétabilité (ou reproductibilité) divisé par la moyenne. Voir Directive CAC/GL 72-2009.

Justification: nécessaire pour la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 44. Il est suggéré de modifier les définitions de répétabilité et de reproductibilité, en utilisant un concept unique :

~~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 : autre analyste, instruments, lieu, conditions d'usage et temps.~~

Répétabilité (reproductibilité) : précision dans des conditions de répétabilité (reproductibilité). CAC/GL 72-2009.

Remarque 1: Conditions de répétabilité : la même procédure de mesure ou procédure d'essai ; le même opérateur ; le même équipement de mesure ou d'essai utilisé dans les mêmes conditions, le même lieu et répétition sur une brève durée. CAC/GL 72-2009.

Remarque 2: Conditions de reproductibilité : Conditions d'observation où les résultats d'essais/de mesure indépendants sont obtenus par la même méthode sur des sujets d'essai/de mesure identiques dans différents essais ou différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents CAC/GL 72-2009.

Justification: nécessaire pour la compréhension et l'ordre de la directive.

Commentaire 45. Il est suggéré de modifier la définition de Limite de détection chromatographique (SDL) :

~~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% des échantillons (p.ex. un taux de faux négatif de 5% est accepté) — Dans la version espagnole changer avec —~~

Limite de détection chromatographique (SDL) : Niveau le plus bas dopé qui a prouvé avoir une certitude de fiabilité de 95 pour cent

Justification: Le terme espagnol *cribado* [screening] est utilisé en Espagne, mais dans d'autres pays hispanophones les termes *tamizaje* ou *diagnóstibco* sont plus courants. Pour plus de cohérence avec la définition de la méthode.

Comment 46. Il est suggéré de modifier la définition de sélectivité

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

Sélectivité : la capacité d'une méthode à déterminer un ou des analyte(s) particulier(s) dans des mélanges ou des matrices sans l'interférence d'autres composants ayant le même comportement. CAC/GL 72-2009.

Justification: nécessaire pour la compréhension et l'ordre de la directive.

Colombie

La Colombie est heureuse de soumettre les commentaires suivants :

Page 4, paragraphe 7, lettre c. Remplacer le terme « **Guide** ISO/IEC 17025 : 2005) par **Norme**.

Page 4, paragraphe 11, lettre c. L'applicabilité de la méthode devrait être basée sur les termes tels que définis dans la littérature scientifique, en termes de pourcentage d'humidité, graisse, acidité et sucre, etc.

Page 4, paragraphe 11, lettre e. Modifier *MU* en *IM* [en espagnol], chaque fois qu'il apparaît.

Page 5, paragraphe 15, Ajouter après « ... ne devrait pas être utilisé » : Une autre sorte de fonction non linéaire peut être convertie mathématiquement en fonction linéaire et une fois traitée peut être vérifiée en calculant le coefficient de corrélation et l'hypothèse si le système représente une perturbation du modèle linéaire.

Page 5, paragraphe 17, Ajouter après : « ...à des faibles niveaux de résidus. » Une preuve statistique peut être appliquée à la valeur trouvée de l'interception pour montrer que cette valeur ne diffère pas de façon substantielle de zéro.

Page 11, paragraphe 45, lettre c. Modifier le mot *ratios* par *relaciones* [en espagnol].

Costa Rica

Le Costa Rica tient à saisir cette occasion pour faire les commentaires suivants :

En ce qui concerne le paragraphe 2, première ligne : l'acronyme MRM est utilisé pour définir deux concepts différents dans le document ; pour définir la méthode multirésidus et ensuite en page 11, Tableau 1, pour définir la surveillance de réaction multiple. Le Costa Rica estime qu'il est important de donner une explication ou d'harmoniser les concepts.

En outre, le Costa Rica estime que l'usage du même acronyme pour différents concepts peut créer la confusion dans l'interprétation du document.

Au paragraphe 4, ligne 3 : remplacer dans la version espagnole du document, le terme « *cuantitación* » par le terme « **cuantificación** » [**quantification**]. Ceci peut créer la confusion dans l'interprétation du document.

Paragraphe 15, lettre a : il indique qu'il devrait y avoir au moins cinq étalonnages type, cependant il existe des méthodologies qui pourraient être établies avec trois ou même un étalonnage type et qui sont techniquement valables.

Paragraphe 43, ligne 3 : dans la version espagnole du document, remplacer les termes « *errores graves* [gross error] par les termes « *errores determinados* » [certaines erreurs]

Paragraphe 43, ligne 6 : dans la version espagnole du document, remplacer les termes « *Diferentes químicas de preparación* » [different chemistries of...preparation « *Diferentes químicas de preparación* » par les termes « **Diferentes técnicas químicas de preparación** » [différentes techniques chimiques depréparation].

Finalement, le Costa Rica propose que dans tout le document, les symboles du système international d'unités (SI) soient inclus, étant donné qu'il s'agit d'un système reconnu au plan international pour exprimer des unités, et que le système est utilisé par la majorité des pays membres du Codex ; de cette façon, il serait possible d'éviter des confusions de traduction.

El Salvador

En général, nous approuvons l'avant-projet de directive. Au Salvador, les protocoles de validation sont spécifiés par l'Organisme national d'accréditation, qui se conforme à ce qui est présenté dans le document. C'est pourquoi la future application des directives ne devrait poser aucun problème pour le pays. Actuellement ISO/IEC 17025 :2005 a été adopté comme règle technique nationale.

Commentaires spécifiques pour la version espagnole :

Paragraphe 4 : Remplacer *cuantitación* par *cuantificación* [**quantification**]

Paragraphe 8 : ISO/IEC Guide 17025, ajouter l'année de la norme (2005), soit **Norme ISO/IEC 17025:2005**

Union européenne

L'Union européenne tient à remercier le groupe de travail électronique présidé par les États-Unis et coprésidé par la Chine pour la préparation du document sur « l'avant-projet de directive sur les critères de performance spécifiques pour les méthodes d'analyse en vue de la détermination des résidus de pesticides dans les aliments ».

Cependant, l'Union européenne a constaté avec une forte déception que dans le document CX/PR 15/4710, la contribution de l'Union européenne au GTE et de certains de ses états membres n'avait pas été reprise et qu'aucune justification n'avait été fournie pour cela. L'Union européenne aurait apprécié une meilleure communication et une plus grande transparence dans le travail du GTE.

L'Union européenne tient à faire un commentaire général selon lequel, dans l'ensemble du document, il faudrait expliquer quels sont les critères à appliquer pour la validation d'une méthode initiale et quels critères appliquer à une analyse de routine.

En outre, l'Union européenne tient à soumettre les commentaires spécifiques suivants :

Page	Paragraphe	Commentaire	Justification
Page #	Paragraphe #	Le texte ajouté est indiqué en gras et souligné, le texte supprimé est barré.	
5	12	Par exemple , Pour estimer des taux minima de faux positifs et faux négatifs pendant la méthode de validation, analyser ≥ 20 chacun des divers blancs de matrice (pas de la même source) et matrices dopées au seuil de notification de l'analyte (par exemple 50% de la LMR)	Cette procédure s'applique principalement aux méthodes qualitatives, pour les méthodes quantitatives d'autres approches peuvent être faites telles que contrôler la pente et l'ordonnée de la régression linéaire des récupérations obtenues pendant la validation à différents niveaux.
5	13	« La procédure décrite ici se rapporte aux études d'étalonnage dans la validation initiale , qui est nécessairement plus impliquée extensive que les étalonnages entrepris pendant une analyse de routine.	Ajouter le mot « initiale ». Il importe de faire la distinction entre validation initiale et extensive
5	15	La linéarité peut être testée par examen d'un tracé de résidus produit par régression linéaire des réponses sur les concentrations dans un étalonnage défini approprié (<u>pour un étalonnage à niveaux multiples, les résidus individuels ne doivent pas présenter un écart supérieur à 20%</u>). Tout modèle de courbe...	Il est nécessaire de proposer un critère pour l'évaluation de la linéarité de la courbe d'étalonnage en particulier pour les faibles niveaux et pour estimer la nécessité qu'il y a d'utiliser ou non des fonctions linéaires pondérées ou de fonctions quadratiques pondérées.
6	16	Des mesures répétées sont nécessaires pour fournir une estimation de l'erreur pure s'il n'y a pas d'estimation indépendante. En l'absence de directive spécifique, ce qui suit doit être appliqué <u>pour la méthode de validation initiale</u> (pour un étalonnage linéaire invariable...	Il faut clairement faire la distinction entre la validation initiale de la méthode et les contrôles quotidiens de qualité en ce qui concerne l'étalonnage, les récupérations, etc. Dans le document il n'est pas clair si les paramètres de performance devant être caractérisés et définis pour les méthodes analytiques devraient être étudiés de façon routinière ou uniquement pendant la validation de la méthode. Un bon exemple de ceci se trouve au paragraphe 16 sur l'étalonnage (l'étalonnage type peut être effectué au moins en double, et de préférence en triple ou plus dans un ordre aléatoire). Ceci devrait se rapporter à la validation initiale, car le faire de façon routinière serait peu pratique
6	16	Il devrait de <u>préférence</u> y avoir une <u>trois</u> étalonnages type ou plus.	
6	16	Modification de la formulation pour le point suivant : « La gamme devrait comprendre <u>l'entière</u>	Dans de nombreux cas, il est raisonnable ou du moins pas déterminant de choisir une gamme plus étroite. Par exemple pour les expériences de validation lorsque l'on attend des récupérations allant de 80 à 110% il suffit d'étalonner ente 60 et 120% de la

Page	Paragraphe	Commentaire	Justification
		gamme de concentration susceptible d'être trouvée (p.ex. LOQ-150%) concentration susceptible d'être trouvée et... »	valeur théorique. Cependant dans le contrôle du marché on peut trouver des concentrations inférieures à la CXL. Il vaut mieux donner comme exemple 'LOQ-150%' parce que établir 0-150% signifie que 0 concentration (blanc) doit être évalué et examiné et en général ce n'est pas le cas. Logiquement LOQ est toujours évalué.
6	18	Modification de la formulation dans la phrase suivante : « L'essai devrait être réalisé de manière à fournir approximativement la même dilution finale que celle produite dans la procédure normale, et la gamme des additions devrait comprendre la même gamme que la validation d'étalonnage définie dans procédure.	Il y a ici un problème pratique. Au cours du dopage des extraits blancs, le volume et avec lui la concentration de matrice, changera automatiquement. Si le facteur de dilution n'est pas considérable (<15%), les différences en effets de matrice comparés à des extraits non dilués seront insignifiantes. Lorsque des normes internes sont utilisées, de telles différences de volume peuvent facilement être compensées. Les différences entre les effets de matrice du même type peuvent même être plus prononcées dans certains cas.
6	18	Si on le désire une extractibilité totale peut être mesurée en comparant la méthode propre MRM à la méthode officielle fournie par les déclarants.	Ceci s'applique à toute méthode, aussi la méthode monorésidu.
6	19	Le biais est généralement déterminé en comparant la réponse de la méthode à un matériau de référence (interne ou externe) à une valeur connue assignée au matériau	Si le matériau de référence n'est pas disponible, il est nécessaire d'en produire un. Un minimum de 10 répétitions dans des conditions de reproductibilités est nécessaire.
7	20	La récupération fait référence à la proportion de l'analyte restant au point de détermination finale, suivant son addition (généralement un échantillon blanc) immédiatement avant l'extraction, généralement exprimée en pourcentage. La récupération de routine fait référence à la (aux) détermination(s) effectuée(s) avec l'analyse de chaque lot d'échantillons.	Cela n'a aucun sens d'extraire le résidu immédiatement après le dopage. Il est nécessaire de retarder l'extraction pour permettre au minimum au solvant de s'évaporer. Des retards variés peuvent être appliqués, allant de 30 min. au lendemain (dans le cas d'aliment d'origine animale).

7	26	<p>La définition communément acceptée de la LOQ est la concentration à laquelle le rapport signal/bruit (S/N) est de 10. Ceci représente une fiabilité de 95 (19 fois sur 20) qu'un analyte sera déterminé à cette concentration. La LOQ n'est qu'une estimation parce que la détermination précise de la LOQ requiert de nombreuses analyses d'échantillons dopés et de blancs de matrice pour déterminer de façon précise le rapport signal/bruit, ce qui est un exercice infructueux parce que la LOQ change de jour en jour en fonction de l'état de l'instrument. Certaines directives de validation demandent de vérifier la LOQ pour répondre aux critères de performance de la méthode par le biais d'expériences dopées à la LOQ, mais un meilleur terme d'utilisation de ce concept est le niveau de validation le plus bas (LVL). Par ailleurs, la quantification des analytes ne doit pas être faite en dessous du niveau étalon le plus bas (LCL) dans la même séquence analytique. Le rapport signal/bruit (S/N) au niveau LCL doit être ≥ 10 (conc. \geq LOQ), ce qui peut être établi comme un contrôle approprié pour chaque séquence analytique. Une matrice dopée de contrôle de qualité peut aussi être incluse dans chaque séquence pour vérifier que le seuil de signalisation est atteint dans l'analyse (RL, un niveau d'action qui devrait être égal ou supérieur à LCL et LSVL). (un niveau d'action est généralement plus grand que LCL). En essence, le point de validation n'est pas pour déterminer la LOQ mais pour démontrer que la concentration la plus basse rapportée répondant au besoin d'une analyse sera égale ou supérieure à la LOQ.</p>	<p>Le critère de 95% de fiabilité semble provenir de la définition de la LOD qui fait référence à l'identification. En quantification S/N > 10 peut généralement conduire à une précision acceptable (RSD) mais ne garantira pas une précision acceptable (biais). Il existe de nombreux autres facteurs ayant une influence ici.</p> <p>LSVL est préféré à LCL étant donné que la validation peut réussir (répondre aux critères) ou non. Dans ce cas, elle doit réussir.</p>
9	34	<p>... peuvent être basées sur l'inhibition de la croissance microbologique, des essais d'immunologie ou des réactions chromogènes sur la spectrométrie de masse (en détection complète) qui peuvent identifier un composant de manière non équivoque. Les techniques de spectrométrie de masse sont également utilisées en vue d'une détection</p>	<p>Inhibition de la croissance microbologique, essais immunologiques ou les réactions chromogènes ne sont pas pertinents pour les résidus de pesticides.</p>

10	39	Au cours de la validation initiale , un minimum de 5 répliques est exigé (<u>dans des conditions de reproductibilité</u>) (pour contrôler la récupération et la précision) à la <u>LSVL</u> LOQ ou seuil de signalisation de la méthode et au moins un niveau supplémentaire plus élevé, par exemple, 2-10x la LOQ ciblée ou la LMR.	Pour être en accord avec le chapitre 26.
10	39	Cependant, une méthode plus précise devrait être utilisée, si faisable. La reproductibilité dans le laboratoire, qui peut être déterminée à partir de données continues de contrôle de qualité provenant d'analyses de routine, devrait être $\leq 20\%$, excluant toute contribution due à l'hétérogénéité de l'échantillon. Une moyenne de récupération acceptable s'étale de 70-120% avec $RSD \leq 20\%$. <u>Des récupérations individuelles de 60-140% dans l'analyse de routine multi résidus peuvent être acceptées.</u>	Des critères devraient être ajoutés pour le contrôle de qualité continu dans l'analyse de routine (comme opposition à la méthode de validation initiale où les récupérations moyennes doivent se situer entre 70-120%).
10	40	La précision d'une méthode peut être déterminée idéalement par l'analyse d'un matériau de référence certifié <u>ou un matériau d'essai comparatif</u> , par comparaison avec les résultats <u>propres</u> avec <u>les valeurs attribuées respectivement.</u> <u>Autrement, la précision peut être démontrée en comparant les résultats obtenus en utilisant la méthode propre avec les résultats</u> 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 collaborative) ou par détermination de la récupération de l'analyte supplémenté dans un échantillon blanc connu.	Pour une phrase plus claire. En plus de l'analyse des CRM, qui souvent ne sont pas disponibles, la participation aux essais de compétence est aussi un bon moyen d'évaluer la précision d'un laboratoire.
10	40	“Pour des concentrations relativement élevées, les récupération analytiques devraient approcher 100%.” Pour des concentrations plus faibles, en particulier avec des méthodes impliquant une extraction, isolation et étapes de concentration extensives, les récupérations peuvent être inférieures <u>en raison de pertes dans chacune des étapes.</u>	Il est vrai que certains types de pertes, p ex. celles qui se rapportent à des interactions avec les surfaces et parfois des oxydations diminueront proportionnellement (pourcentage). Ceci ne s'appliquera cependant pas aux pertes se rapportant à la séparation entre les étapes qui concernent principalement les types de solvants impliqués, leur volume et la polarité de l'analyte.

11	41	<p>Cependant, une méthode plus précise devrait être utilisée, si faisable. Si disponible et si abordable, il faudrait participer à un programme de test d'aptitude. Les corrections de récupération devraient être conformes à l'orientation fournie par la CAC/GL 37-2001.</p>	<p>Déplacé au chapitre 40, généralement la participation au test d'aptitude est utilisée pour estimer la capacité d'un laboratoire à pratiquer une méthode. (avant tout l'estimation de la justesse).</p>
11	42	<p>Si approprié, le système de détection peut être étalonné en utilisant des solutions type dans une matrice en blanc similaire à celle de l'échantillon à analyser (étalon adapté à la matrice) qui est capable de compenser les effets de matrice et possède une éventuelle interférence acceptable si présente.</p>	<p>Des solutions mères sont parfois préparées dans un extrait de matrice qui n'est pas similaire à celui de l'échantillon à analyser, mais qui est capable de compenser l'effet de matrice et présente une interférence acceptable. La raison à ceci est que souvent il n'y a pas de matrice similaire disponible, ou ce n'est pas faisable en raison de la présence de matrice différentes dans la même séquence. Par exemple pour l'analyse GC d'autres matrices que la matrice similaire seront en mesure de compenser de façon satisfaisante les effets de matrice.</p>
11	42	<p>Pour obtenir un résultat précis en utilisant l'approche d'addition d'étalon, il est essentiel de garantir une réaction linéaire dans la gamme de concentration examinée. <u>Une autre solution alternative pour compenser les effets de matrice peut être la dilution de l'échantillon à condition que la sensibilité du détecteur soit suffisamment élevée.</u></p>	<p>La dilution de l'extrait est généralement l'approche la plus simple pour compenser les effets de matrice si la sensibilité du détecteur est suffisamment élevée.</p>
11	43	<p>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. L'erreur flagrante (faute) et de loin, est la source principale d'erreur d'identification dans les méthodes fondées sur la spectrométrie de masse. C'est pourquoi toutes les actions réglementaires coercitives demandent une confirmation du résultat via une réextraction d'une portion de réplique d'essai de l'échantillon original et une nouvelle analyse, utilisant de façon idéale différents produits chimiques pour la préparation de l'échantillon et/ou une analyse différente. Des millions de dollars,</p>	<p>Ce document est une directive avec des critères de performance pour les méthodes analytiques. Il ne doit pas tenir compte de considérations d'ordre économique</p>

		des relations internationales ainsi que des réputations personnelles ou commerciales peuvent être mises en jeu dans les déterminations réglementaires et le laboratoire doit être sûr que tous les rapports de violation de résidus sont corrects et validés.	
12	45	c.) les rapports des surfaces de pic pour chaque transition ion doivent correspondre aux rapports du (des) échantillon(s) au sein des critères spécifiques. Des options incluent l'usage de $\pm 10\%$ absolu pour une transition ou $\pm 20\%$ absolu pour au moins deux transitions, ou suivant les critères établis au Tableau 2.	Laisser le choix entre l'usage de $\pm 10\%$ absolu pour une transition ou $\pm 20\%$ absolu pour au moins deux transitions, ou suivre les critères établis dans le Tableau 2 est source de confusion. Il vaut mieux ne faire référence qu'au Tableau 2.
12	45	d.) le réactif et les blancs de matrice doivent être exempts de transport, de contamination et/ou d'interférence dépassant un niveau appréciable ; (<30% LSVL);	Un critère demandant spécification.
12	46	Tableau 1: enlever TOF dans la résolution d'unité de masse Quadripôle, piège à ion, (temps de vol- (TOF)	Temps de vol est un détecteur de haute résolution
14	51	La base de données des temps de rétention doit être adaptée aux conditions actuelles. Des intervalles de tolérance de 1,5 à 3 % du temps de rétention absolu peuvent être appliqués pour un GC capillaire en fonction de 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 inférieurs à 0,2 minutes ou 0,2% du temps de rétention relatif (RRT). Pour des temps de rétention supérieurs 6 secondes est un intervalle approprié.	Le seuil RT donné ici ne correspond pas au seuil donné dans les paragraphes 45 et 49.
14	Annexe I	Étalon-correspondant à la matrice : solutions mères préparées dans un extrait de matrice similaire à celui de l'échantillon à analyser qui est en mesure de compenser l'effet de matrice et a une interférence acceptable si présente	Les solutions mères sont parfois préparées dans un extrait de matrice qui n'est pas similaire à celui de l'échantillon à analyser, mais qui est en mesure de compenser les effets de matrice et ont une interférence acceptable. La raison à ceci est que souvent une matrice similaire n'est pas disponible ni faisable en raison des analyses de matrices différentes dans la même série. Par exemple, pour l'analyse GC, d'autres matrices que les matrices similaires seront en mesure de compenser de façon satisfaisante les effets de matrices.

Japon

CHAMP D'APPLICATION, paragraphe 3

La dernière phrase devrait être supprimée car elle est trop spécifique pour être reprise dans le champ d'application et elle fait doublon avec la description du paragraphe 12 et des paragraphes 33 et 35.

3. Dans le présent document, une MRM est considérée 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 spécifiques différentes de la méthode. Dans un objectif qualitatif, la méthode de validation implique l'analyse de ≥ 20 de chacun des différents blancs de matrice et matrices dopées au seuil de notification pour évaluer au minimum les taux de faux positifs et faux négatifs.

D. Linéarité et interception, point a. sous paragraphe 16

Le point a. sous le paragraphe 16 devrait être remplacé par « Les déterminations en double doivent être effectuées au moins à trois concentrations ou les déterminations simples à au moins cinq concentrations. » Afin de garantir la cohérence avec le paragraphe 60 de la directive de l'OCDE (voir Ref-11 ENV/JM/MOMO(2007)17).

16. 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 invariable) :

- a. ~~il doit y avoir au moins cinq étalonnages type~~ **Les déterminations en double doivent être effectuées au moins à trois concentrations ou les déterminations simples à au moins 5 concentrations :**

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES POUR L'IDENTIFICATION ET LA CONFIRMATION DE L'ANALYTE

Paragraphe 43

Les deuxième, troisième et quatrième phrases du paragraphe 43 devraient être supprimées car elles ne sont pas pertinentes pour les caractéristiques de performance des méthodes de confirmation analytiques. Par contre, il est nécessaire d'ajouter la phrase suivante pour expliquer les actions recommandées dans le cas où la méthode originale n'est pas basée sur la spectrométrie de masse ou une autre technique spécifique :

43. 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. ~~L'erreur flagrante (faute) et de loin, est la source principale d'erreur d'identification dans les méthodes fondées sur la spectrométrie de masse. C'est pourquoi toutes les actions réglementaires coercitives demandent une confirmation du résultat via une réextraction d'une réplique, portion d'essai de l'échantillon original et une nouvelle analyse, utilisant de façon idéale différents produits chimiques pour la préparation de l'échantillon et/ou analyse différente. Des millions de dollars, des relations internationales ainsi que des réputations personnelles ou commerciales peuvent être mises en jeu dans les déterminations réglementaires et le laboratoire doit être sûr que tous les rapports de violation de résidus sont corrects et validés.~~ **Au cas par cas, une confirmation supplémentaire peut s'avérer nécessaire, par exemple lorsque la première méthode est un immunoessai, ou, lorsque des détecteurs sélectifs n'offrant qu'une spécificité limitée sont couplés avec des techniques GC ou LC étant donné que leur utilisation, même en combinaison avec différentes colonnes de polarité, n'offre pas une identification sans ambiguïté.**

Union africaine

- i) Dans le champ d'application du document, paragraphe 3 du document, la formulation « dans ce document, une MRM est définie comme une méthode pouvant déterminer au moins trois analytes dans la même classe chimique ou dans plus d'une classe de pesticides » devrait être retirée du document étant donné que cette formulation est reprise dans la section des définitions. Plus loin, la phrase « Dans un objectif qualitatif, la méthode de validation implique l'analyse de ≥ 20 de chacun des différents blancs de matrice et matrices dopées au seuil de notification pour évaluer au minimum les taux de faux positifs et faux négatifs », ne devrait pas être incluse dans le champ d'application, étant donné que le concept d'une

méthode de validation est discuté dans le corps principal du document, dans la section Validation de la méthode.

ii) La section « Principes pour la sélection et la validation des méthodes » n'est pas reprise dans la table des matières. Le deuxième sous-titre « Identification des exigences pour la méthode » n'est pas couvert ou ne reflète pas le texte des paragraphes 4, 5 et 6. Le sous-titre devrait dès lors être supprimé ou reformulé et pourrait être « Critères pour la sélection des exigences pour la méthode ».

Paragraphe 6, le principe de la sélection des méthodes devrait être décrit de façon succincte, nous proposons que référence soit faite à ENV/JM/MOMO(2007) alors que l'usage du mot « discuté » n'est pas encouragé.

L'Union africaine propose que le texte du paragraphe 6 soit remplacé par « **La (les) méthode(s) doi(ven)t avoir la capacité de déterminer tous les analytes probables qui pourraient être inclus dans la définition de résidu (à la fois pour l'évaluation de risque et l'application) ; être suffisamment sélective(s) afin que les substances interférentes ne dépassent jamais 30 pour cent de la limite de quantification analytique (LOQ) ; démontre(nt) une récupération et une répétabilité acceptables ; couvre(nt) tous les produits d'origine végétale et animale traités** ».

JUSTIFICATION: Ce texte décrit la sélection de la méthode et est référencé dans le document de l'OCDE ENV/JM/MOMO(2007).

Alors que nous apprécions l'importance de la compétence des laboratoires dans l'importation et l'exportation des aliments, le texte utilisé en page 4 (par. 7 et 8) concernant « la mise en œuvre des directives de la Commission du Codex Alimentarius » n'est pas cohérent avec les directives proposées sur le critère de performance spécifique pour les méthodes d'analyse en vue de la détermination des résidus de pesticides dans les aliments. La directive mentionnée (CAC/GL 27 – Directives pour l'évaluation de la compétence des laboratoires d'essais impliqués dans l'importation et l'exportation des aliments) devrait être une condition préalable des laboratoires impliqués et non pas la base pour le critère de performance pour la méthode utilisée en vue de la détermination des résidus de pesticides dans les aliments.

iii) Nous proposons que le paragraphe 8 soit modifié comme suit : « Les méthodes doivent être utilisées dans le cadre du Système de gestion de la qualité de laboratoire reconnu, approuvé et accepté internationalement, et respectant une norme comme ISO/IEC 17025 :2005 – Exigences générale pour la Compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais ».

iv) Dans la section pour la validation de la méthode, nous proposons qu'un détail complet soit donné, couvrant les paramètres dans la méthode de validation (tel que Récupération, Linéarité, Étalonnage, Sélectivité/spécificité, Répétabilité, Reproductibilité, Effet de matrice et Limite de quantification). Les éléments sont couverts dans d'autres parties du document et peuvent ne nécessiter qu'une réorganisation ce qui est très important pour la fluidité de lecture de la directive sur le critère spécifique de performance pour les méthodes d'analyse en vue de la détermination des résidus de pesticides dans les aliments.

Cependant, l'Union africaine souhaite souligner que les questions non réglées dans ce document soient correctement réalignées

En ce qui concerne les modifications d'ordre éditorial, nous appuyons le rétablissement du groupe de travail pendant la session du CCPR pour qu'il continue de perfectionner le document sur la directive sur le critère de performance spécifique pour les méthodes d'analyse en vue de la détermination des résidus de pesticides dans les aliments.

Pérou

COMMENTAIRES D'ORDRE GÉNÉRAL :

Le Comité techniques sur les résidus de pesticides est convenu par consensus d'appuyer l'avant-projet de directive sur les critères de performance pour les méthodes d'analyse en vue de la détermination des résidus de pesticides, qui donnera aux membres Codex un document exposant les méthodes et critères de performance pour les essais d'analyses multirésidus de pesticides dans les aliments.

COMMENTAIRES SPÉCIFIQUES :

Dans le contexte de l'avant-projet susmentionné, il est indiqué ce qui suit :

1. Ce Comité technique constate que dans le paragraphe H, sur la gamme analytique (qui a été reprise de Pure & Appl. Chem 74(5), 2002 ; (835 855), la référence dans le GUIDE EURACHEM – on pourrait utiliser l'aptitude à l'usage prévu des méthodes analytiques, qui est plus complète et se trouve en page 27 (document joint).

2. Un commentaire et/ou une question au paragraphe 39, sur les critères d'acceptabilité pour une méthode analytique quantitative : En raison de la distribution des analytes dans la phase du partitionnement, une moyenne de récupération inférieure à 70 pour cent peut être acceptable. Cependant une méthode plus précise devrait être utilisée si possible. Parfois, il n'est pas faisable d'utiliser une méthode plus précise ; mais le paragraphe 39 suggère que des récupérations moyennes inférieures à 70 pour cent peuvent être acceptables. Quelle serait la valeur minimale acceptable 50 ou 60 pour cent, si la précision est bonne. Le laboratoire de résidus SENASA possède certains analytes tels que Spinosad qui atteint une récupération de 51 pour cent et est-ce que l'on pourrait considérer comme acceptable une précision de 15 pour cent ? Telle est notre préoccupation depuis que certains documents de l'AOAC affirment que dans une analyse de routine on peut accepter des récupérations entre 50 et 140 pour cent.