



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

AVANT-PROJET DE DIRECTIVE SUR LES CRITÈRES DE PERFORMANCE SPÉCIFIQUES POUR LES MÉTHODES
D'ANALYSE VISANT À DÉTERMINER LES RÉSIDUS DE PESTICIDES

(Préparé par le groupe de travail électronique présidé par les États-Unis d'Amérique et coprésidé par la Chine et l'Inde)

(À l'étape 4)

Les membres du 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'élaboration de normes Codex et textes apparentés* (Manuel des procédures de la Commission du Codex Alimentarius) et ce, avant le **20 mars 2015**. 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
Email: ccpr@agri.gov.cn

Avec copie au :

Secrétariat, Commission du Codex
Alimentarius,
Programme mixte FAO/OMS sur les normes
alimentaires,
Viale delle Terme di Caracalla,
00153 Rome, Italie
Email: codex@fao.org

GÉNÉRALITÉS

1. Lors de la 46^e session du Comité sur les résidus de pesticides (mai 2014), le Comité a noté que des travaux supplémentaires étaient encore nécessaires sur certaines parties du document et est donc convenu de rétablir le groupe de travail électronique (GTE) pour qu'il poursuive la révision de la **Directive sur les critères de performance spécifiques pour les méthodes d'analyse visant à déterminer les résidus de pesticides**, en tenant compte des documents pertinents du Comité sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) et le Comité sur les Méthodes d'analyse et d'échantillonnage (CCMAS). Ce GTE est présidé par les États-Unis d'Amérique et coprésidé par la Chine et l'Inde.¹

2. Le 1^{er} septembre 2014, un e-mail a été envoyé par le Secrétariat du Codex à tous les pays membres demandant de fournir le ou les nom(s) de participant(s) à de GTE. Il y a eu quelque 50 représentants de 25 pays qui ont activement participé aux deux rondes de révision qui ont conduit au document finalisé soumis dans le présent document. La liste des participants est fournie en Annexe II.

3. Les objectifs étaient de fournir à la communauté du Codex un document de directive décrivant les méthodes et critères de performance analytiques pour les résidus multiples de pesticides dans les produits alimentaires. Il existe dans le monde de nombreux documents bien écrits et complets sur les méthodologies analytiques pour les pesticides et résidus de médicaments vétérinaires d'ISO, IUPAC, CODEX, FAO, SANCO et plusieurs agences gouvernementales des États-Unis (EPA, FDA, USDA, etc.) Le présent document a été rédigé par le Codex pour fournir un cadre accepté au niveau international et fondé sur les normes ISO et IUPAC, plutôt que sur les protocoles écrits pour des normes ne concernant qu'un seul pays ou une seule région. Ces directives sont une vue d'ensemble générale permettant la flexibilité pour les pays individuels tout en leur permettant d'adhérer et de conserver les normes les plus élevées d'intégrité scientifique.

¹ REP14/PR, par. 153-154.

4. Les directives CODEX soumises sur les Critères de performances spécifiques pour les méthodes d'analyse visant à déterminer les résidus de pesticides dans les aliments (CCPR 47) tiennent compte du fait que tous les pays adhérents ne disposent pas des mêmes ressources financières, laboratoires d'analyse ou infrastructure scientifique. Les commentaires soumis par tous les pays membres (y compris en réponse à la CL 2014/16-PR, Partie B) au groupe de travail ont été soigneusement révisés et examinés dans ce projet final afin de permettre à ce document d'être pertinent dans le cadre des conditions internationales actuelles dans tous les pays membres du Codex. Les commentaires faisant référence à un pays ou document spécifique ont été révisés, mais le référencement et la citation préférentielle des méthodologies ont été attribués aux documents CODEX, ISO ou IUPAC lorsqu'approprié et disponible. Le GTE a également examiné les avertissements concernant la traduction technique en autant de langues différentes pouvant résulter en de subtiles différences sémantiques et pouvant causer de forts écarts d'interprétation de résultats d'analyse. Parce que l'interprétation des résultats est déterminante pour le commerce international, des erreurs d'interprétation pouvant troubler le commerce et donner lieu à des pertes économiques, d'autres documents sont cités dans cette directive afin de contribuer à soutenir ce cadre.

5. Le GTE souhaite remercier tous les membres qui ont soumis leurs commentaires ; leurs points de vue et modifications respectives ont été très appréciés et ont contribué à un document finalisé plus complet et de grande qualité.

ANNEXE 1

AVANT-PROJET DE DIRECTIVES SUR LES CRITÈRES DE PERFORMANCE SPÉCIFIQUES POUR LES MÉTHODES D'ANALYSE VISANT À DÉTERMINER LES RÉSIDUS DE PESTICIDES DANS LES ALIMENTS

Table des matières :

	Paragraphes
Objectif	1
Champ d'application	2-3
Identification des exigences pour les méthodes	4-6
Mise en œuvre d'autres directives de la Commission du Codex Alimentarius	7-8
Validation de la méthode	9
Récapitulatif des paramètres de performance devant être caractérisés et définis pour les méthodes analytiques	10-33
Caractéristiques de performance des méthodes de détection	34-36
Caractéristiques de performance des méthodes quantitatives	37-43
Caractéristiques de performance des méthodes pour l'identification de l'analyte	44-52
Définitions	Annexe I
Références	Annexe II

OBJECTIF

1. L'objectif de ce document d'orientation est de décrire les critères de performance des méthodes d'analyse de résidus de pesticides dans les produits destinés à l'alimentation humaine et animale. Ce document 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.

CHAMP D'APPLICATION

2. Le présent document est applicable aux méthodes pour résidu simple, multiples ou résidus de classe multiple (MRM) 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 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 qualitative (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 chacune des différents blancs de matrice et matrices dopées au seuil de notification pour évaluer au minimum les taux de faux positifs et faux négatifs.

PRINCIPES POUR LA SÉLECTION ET LA VALIDATION DES MÉTHODES

Identification des exigences pour les méthodes

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.
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 des 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.
6. La sélection des méthodes est discutée dans ENV/JM/MOMO(2007), « Document d'orientation sur les méthodes d'analyse des résidus OCDE ».

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

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 « 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 disponibles, utiliser des méthodes qui ont été validées conformément aux principes fournis par la CAC.
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.

Validation de la méthode

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 spécifiés 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 les taux de faux positifs et négatifs peuvent être acceptés comme minimaux. 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.

RÉCAPITULATIF DES PARAMÈTRES DE PERFORMANCE DEVANT ÊTRE CARACTÉRISÉS ETE 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. APPLICABILITÉ

11. Après validation, la documentation doit contenir les informations suivantes en plus de toute spécification de performance:
- Identité de l'analyte, y compris le cas échéant, la spécification (par exemple « cyperméthrine malathion, etc. ») ;
 - gamme de concentration couverte par la validation (par exemple "0,01–10mg/kg") ;
 - spécification de la gamme de matrices du matériau d'essai couvert par la validation (par exemple "cucurbitacées, légumes-racines, agrumes, etc. ») ;
 - 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 ;
 - dans de nombreux cas, la mesure de l'incertitude (MU) ne doit pas formellement être calculée
 - et, si nécessaire, un résultat quantitatif doit être mentionné comme suit avec la MU élargie : Résultat = $x \pm U$ (unités), avec x représentant la valeur mesurée.

B. SELECTIVITÉ

12. De façon idéale, la sélectivité devrait être évaluée pour démontrer qu'il n'y a aucune interférence pouvant affecter négativement l'analyse. Il est particulièrement important de détecter les interférents qui pourraient, sur les produits chimiques, réagir au test. Il peut être impraticable d'examiner ou de tester chaque interférent potentiel ; dans ce cas, il est recommandé de contrôler les cas potentiels probables. Pour estimer au moins les taux de faux positifs et négatifs pendant la méthode de validation, il faut analyser ≥ 20 de chacune des différents blancs de matrice (ne provenant pas de la même source) et matrices dopées au seuil d'analyte rapporté (par exemple 50 pour cent de la LMR). Pour les méthodes d'identification (voir par. 46), aucun faux positif n'est permis, et les faux négatifs doivent être $\leq 5\%$. Les validations des méthodes d'identification (analyses présence/absence) sont traitées aux paragraphes 34 à 36. Comme principe général, la sélectivité devrait être suffisamment bonne pour que toute interférence n'ait aucune conséquence. Dans de nombreux types d'analyse, la sélectivité est essentiellement une évaluation qualitative basée sur l'importance des essais appropriés pour les interférents.

C. ÉTALONNAGE ET LINÉARITÉ

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 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 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.

D. Linéarité et interception

15. La linéarité peut être testée 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 dû à une fonction d'étalonnage non linéaire. Dans un tel cas, une autre fonction, telle que la fonction quadratique doit être testée et appliquée. Malgré son usage actuellement largement 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.

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 ;
 - b. Les étalons type doivent être espacés de façon égale sur la gamme de concentration recherchée ;
 - c. 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
 - d. Les étalons type doivent être analysés au moins en double en ordre aléatoire sur toute la séquence.
17. La valeur de l'interception doit être aussi proche que possible de zéro [p.ex. moins de 20% de l'étalon type] pour éviter des erreurs dans le calcul des concentrations de l'échantillon aux seuils de résidus les plus bas.

E. Essai pour l'effet général de matrice

18. Un étalonnage correspondant à la matrice est généralement utilisé pour compenser les effets de matrice. Des extraits de blanc de matrice, de préférence du même type que l'échantillon, doivent être utilisés pour l'échantillonnage. Une approche de remplacement pour compenser les effets de matrice dans l'analyse par chromatographie gazeuse (CG) est l'usage de protecteurs d'analyte qui sont ajoutés à la fois aux extraits d'échantillons et aux solutions d'étalon afin d'égaliser la réaction des pesticides dans les étalons solvants et les extraits d'échantillon. La façon la plus efficace pour compenser les effets de matrice est l'usage d'adjonction d'étalon ou l'usage interne d'étalons d'analogues marqués (IS). Si un échantillon type est utilisé, un essai pour les effets de matrice généraux peut être effectué en appliquant la méthode d'adjonction d'analyte à une solution d'essai dérivée d'un matériel d'essai type. L'essai doit être effectué de façon à donner 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 comparés 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 égales suffira généralement. L'absence d'importance dans ce test signifiera souvent que l'effet de variation de matrice sera également absent. Si on le souhaite, une extractibilité totale peut être mesurée en comparant MRM avec la méthode officielle fournie par les déclarants.

F. JUSTESSE ET RÉCUPÉRATION

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'échantillon.

G. PRÉCISION

21. La précision est la proximité de l'accord entre des résultats d'essais indépendants obtenus dans les conditions stipulées. Elle est généralement spécifiée en termes 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 intégrant toute condition stipulée pour l'estimation de cette précision.
22. Pour une validation par un seul laboratoire, deux ensembles de conditions importent: (a) précision dans les conditions de répétabilité qui est la variabilité des mesures dans la même séquence analytique, et (b) précision dans les conditions de reproductibilité, c'est-à-dire la variabilité des résultats dans des jeux d'échantillons multiples. Il importe que les valeurs de précision soient représentatives des 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.
23. La précision varie 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 dépend linéairement du niveau d'analyte. Dans les deux cas, l'hypothèse demande à être vérifiée, voir s'il l'on s'attend à ce que le niveau d'analyte varie substantiellement (par exemple de plus de 30 pour cent de sa valeur centrale).
24. Des données de précision peuvent être obtenues pour une large palette de conditions 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 entre les jours ou endéans le jour, ou d'avoir une indication de la précision que l'on peut obtenir en utilisant un ou plusieurs instruments. Il est fortement recommandé dans de telles études de disposer d'une gamme de concepts différents et d'une série de technique d'analyse statistique ainsi que d'un concept expérimental prudent. La validation initiale doit être réalisée à la limite ciblée de quantification ou le seuil de signalement de la méthode et au moins à un autre niveau plus élevé, par exemple 2-10x le LOQ ciblé ou la LMR.

H Gamme analytique

25. 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 au moins à deux niveaux de concentration. La gamme validée peut être considérée comme une extrapolation raisonnable de ces points sur l'échelle de concentration. Le niveau le plus bas doit être au niveau ou inférieur aux actuelles limites maximales de résidus (LMR) établies par la Commission du Codex Alimentarius (CXL) et le seuil de validation doit couvrir la CXL existante ou s'il n'y a pas de CXL, le niveau le plus bas peut être établi par une autorité réglementaire nationale (LMR).

I. LIMITE DE QUANTIFICATION (LOQ)

26. La définition communément acceptée de LOQ est la concentration à laquelle le rapport signal/bruit est 10. Ceci représente une fiabilité de 95 pour cent (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 le 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 la limite de signalisation est atteinte dans l'analyse (un niveau d'action est typiquement 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.

J. SENSIBILITÉ

28. La sensibilité d'une méthode est le gradient de la fonction d'étalonnage. Comme il est en général arbitraire en fonction des réglages 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.)

K. ROBUSTESSE

29. La robustesse d'une méthode analytique est la résistance au changement dans les résultats produits par une méthode analytique lorsque des écarts mineurs sont faits dans les conditions expérimentales décrites dans la procédure. Les limites pour les paramètres expérimentaux 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 significatif dans les résultats. (Un « changement significatif » ici impliquerait 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.
30. 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, et/ou d'autres facteurs pertinents.

L. 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.

M. MESURE DE L'INCERTITUDE

32. 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 autour duquel on peut s'attendre à ce que la valeur réelle se trouve au sein d'un niveau de probabilité défini. Les procédures décrites dans la 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 DE DÉTECTION

33. 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 séparations techniques. Une autre approche est d'utiliser des méthodes de détection qui impliquent une spectrométrie de masse automatisée (MS), méthodes qui sont très sélectives. Ces méthodes offrent aux laboratoires des moyens rentables pour étendre leur portée analytique aux analytes qui potentiellement 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 (MRM).
34. La sélectivité des méthodes de détection doit être adéquate et capable de distinguer la présence du composé ciblé, ou groupe de composés, provenant 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 microbiologique, 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.
35. 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 et au moins 20 blancs de matrice de sources différentes (plus il y a de répliques d'une plus grande diversité meilleure est la validation) du groupe de produit avec un minimum de deux échantillons différents pour chaque catégorie de produit 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 des performances 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).

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE DES MÉTHODES QUANTITATIVES

36. 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 donnent des résultats quantitatifs moins fiables. L'usage de détecteurs d'éléments spécifiques ou de différentes longueurs 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.
37. Les exigences pour la récupération d'une gamme de résidus de pesticides différents en une extraction augmentent 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 en fonction des particularités et de la méthode 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.

38. En plus de la sélectivité d'une méthode, la capacité d'une méthode à fournir un résultat quantitatif fiable, doit être démontrée (par exemple justesse – voir F, page 6 et précision – voir G, page 6).
39. Les critères d'acceptabilité pour une méthode analytique quantitative doivent être démontrés à la fois dans les 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 niveau supplémentaire 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. La méthode LVL est le niveau de pic le plus faible de la validation répondant aux critères d'acceptabilité de performance de cette méthode. Dans certains cas, particulièrement avec MRM, des récupérations hors de cette gamme peuvent être acceptées. 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 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, 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 pour cent avec RSD $\leq 20\%$.
40. 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 d'une 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 occasionnés 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 100 pour cent. Pour des concentrations plus faibles, particulièrement avec des méthodes impliquant une extraction, isolation et phases de concentration extensives, les récupérations peuvent être inférieures.
41. 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. 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 disponible et abordable, il faudrait participer à un programme d'essai d'aptitude. Les corrections de récupération doivent être conformes à l'orientation fournie par la CAC/GL 37-2001. 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) si une correction de la récupération a été effectuée, en indique l'importance et la méthode dont elle est dérivée. Ceci permettra d'obtenir des jeux de données directement comparables. Les fonctions de correction doivent être établies sur la base de l'examen des statistiques appropriées, documentées, archivées et disponibles pour le client.
42. 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 pratique 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. Lorsqu'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 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.

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

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 (fautes) 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.
44. 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. Les instruments GC-MS et LC-MS (full-scan, mode ion sélectionné, haute résolution, tandem MS/MS, systèmes hybrides parmi d'autres techniques de pointe) fournissent de nombreux paramètres mesurables tels que les temps de rétention, formes de pics chromatographiques, intensités ion, abondances/ratios relatifs, exactitudes de masse et autres aspects utiles contribuant à l'identification d'analyte.

Des options multiples existent en tant que critères d'identification appropriés

45. Dans un objectif de réglementation, il faut être conforme aux critères suivants d'identification chromatographique-MS/MS, ou critères similaires établis tels que repris dans les Tableaux 1 et 2 :
 - a. Le temps de rétention du pic d'analyte détecté doit être dans $\pm 0,2$ min du pic de l'étalon de référence de l'analyte analysé simultanément ;
 - b. Les différentes transitions ion pour l'analyte doivent coéluer avec des formes de pics similaires ;
 - c. Les rapports des surfaces de pic pour chaque transition ion doivent correspondre aux rapports de l' (des) échantillon(s) au sein de 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.
 - d. Le réactif et les blancs de matrice doivent être exempts de transport, de contamination et/ou d'interférence dépassant un niveau appréciable ;
 - e. Le rapport signal/bruit pour les pics mesurés doit être supérieur à 3 ;
 - f. le signal doit dépasser le seuil du niveau d'intensité lorsqu'il est comparé au signal d'un étalon type approprié ou un contrôle comprenant le niveau concerné ; et
 - g. Les transitions ion choisies en vue d'une identification doivent avoir un sens au niveau chimique/structurel.
46. Les méthodes fondées sur la spectrométrie de masse à haute résolution sont censées 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 1**. 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 1: 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 ion diagnostique.	≥ 2 produits ions

47. 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 2 indique les tolérances généralement acceptables pour les ratios ion. Les tolérances indiquées dans **le tableau 2** 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 2 : 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
0,5-1,0	±10%	±30%
0,2-0,5	±15%	±30%
0,1-0,2	±20%	±30%
<0,10	±50%	±30%

48. 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 pleine largeur/demi maximale (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.

49. 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 ±0,2 min, à la fois pour la chromatographie gazeuse et la chromatographie liquide. De plus grands écarts de temps de rétention sont acceptables lorsque, le temps de rétention et la forme de pic de l'analyte, correspondent à ceux d'un IL-IS approprié, ou lorsqu'une preuve d'études de validation est disponible.

50. 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 repris au **Tableau 3**.

51. 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. Des intervalles de tolérance de 1,5 à 3 pour cent 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 pour cent du temps de rétention relatif (RRT). Pour des temps de rétention supérieurs, six secondes est un intervalle approprié. Une orientation supplémentaire est fournie dans CAC/GL 56-2005, « Directives sur l'utilisation de la spectrométrie de masse (SM) pour l'identification, la confirmation et le dosage des résidus ». D'autres systèmes chromatographiques (appliquant des phases stationnaires et/ou mobiles de différentes sélectivités) ou d'autres techniques peuvent aussi être disponibles et appliqués.

Tableau 3: 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 MS	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'onde simple)	En combinaison avec d'autres techniques

ANNEXE I

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 acceptable 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.

Interférence : réaction intrinsèque ou extrinsèque ne se rapportant pas à un analyte (bruit) due à des facteurs électronique, chimique ou autres se rapportant aux instruments, à l'environnement, la méthode ou l'échantillon.

Étalon interne (IS) : un produit chimique ajouté en quantité constante aux échantillons et/ou étalons dans une analyse chimique, y compris les étalons blanc et étalons type. Cette substance peut alors être utilisée pour étalonner par traçage du ratio du signal d'analyte au signal interne type comme étant une fonction de la concentration de l'analyte des étalons. Ce ratio pour les échantillons est alors utilisé pour obtenir leurs concentrations d'analyte à partir d'une courbe d'échantillonnage.

Limite de quantification (LOQ): [Voir paragraphe 27].

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.

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.

Limite maximale de résidu (LMR/CXL) : 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).

Méthode multi-résidus (MRM) : Une méthode pouvant déterminer au moins trois analytes dans une même classe chimique ou dans plus d'une classe de pesticide.

Précision : degré de variabilité d'une mesure autour d'une moyenne.

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 termes de répétabilité et de reproductibilité dans le laboratoire.

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.

Résidu : quantité de pesticide (ou autre contaminant) sur l'échantillon, provenant généralement d'une application par l'agriculteur dans le champ, mais pouvant résulter d'une accumulation, d'une contamination environnementale ou autre.

Préparation de l'échantillon : Implique l'extraction d'une portion d'essai de l'échantillon, son nettoyage ainsi que d'autres étapes dans la méthode conduisant à une extraction finale en vue de l'analyse.

Traitement de l'échantillon : procédure visant à prélever une portion d'essai pour analyse et qui est représentative de l'échantillon collecté et conserve l'intégrité des analytes. Ceci implique la coupe, l'homogénéisation, le broyage, le mélange ou toute autre opération utilisant des techniques et équipements appropriés dépendant du type d'échantillon et de la taille de l'échantillon collecté et des portions d'essai.

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 ou l'absence d'un analyte ou d'une classe d'analytes au niveau ou au-dessus du niveau de la concentration minimale concernée.

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 « 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.

Addition d'étalon : la méthode d'addition d'étalon est une sorte d'approche d'analyse quantitative souvent utilisée en chimie analytique où l'étalon est directement ajouté aux fluides de l'échantillon analysé.

Incertitude : un paramètre associé au résultat d'une mesure qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées à la mesure.

Justesse : se réfère à la proximité de l'accord entre le résultat d'un essai et la valeur de référence acceptée de la propriété mesurée.

ANNEXE II
RÉFÉRENCES

1	CAC/GL 27-1997	Directives pour l'évaluation de la compétence des laboratoires d'essais chargés du contrôle des importations et des exportations de denrées alimentaires.
2	CAC/GL 37-2001	Directives harmonisées de l'IUCA concernant l'utilisation des taux de récupération dans les mesures analytiques. <i>Chimie pure et appliquée</i> , vol. 71, pages 337-348, 1999.
3	CAC/GL 40-1993	Directives concernant les bonnes pratiques de laboratoire en matière d'analyse des résidus de pesticides
4	CAC/GL 49-2003	Directives harmonisées pour la validation des méthodes d'analyse par un seul laboratoire © 2002, Union internationale de <i>chimie pure et appliquée</i> 74, 835-855
5	CAC/GL 56-2005	Directives sur l'utilisation de la spectrométrie de masse (SM) pour l'identification, la confirmation et le dosage des résidus
6	CAC/GL 59-2006	Directives pour l'estimation de l'incertitude des résultats
7	CAC/GL 64-1995	Protocole pour la conception, la conduite et l'interprétation des études de performance interlaboratoires
8	CAC/GL 65-1997	Directives harmonisées recommandées pour le contrôle interne de la qualité dans les laboratoires d'analyse chimique <i>Chimie pure et appliquée</i> , 67 (1995) 649-666
9	CAC/GL 72-2009	Directives sur la terminologie analytique
10	CODEX/STAN 193 - 1995	Norme générale pour les contaminants et les toxines présents dans les produits de consommation humaine et animale

11	Document d'orientation sur les méthodes analytiques des résidus de pesticides.	Document d'orientation sur les méthodes analytiques des résidus de pesticides. ENV/JM/MOMO(2007)17 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.
12	Directive de l'OCDE sur la définition des résidus	Directive de l'OCDE sur la définition des résidus ENV/JM/MONO(2009)30
13	Identification et confirmation des résidus de produits chimiques dans les produits alimentaires par chromatographie	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
14	ISO/IEC 17025 – Exigences générales en matière de compétences pour les laboratoires d'essai et d'étalonnage	ISO 9000:—1), Systèmes de gestion de la qualité - principes et vocabulaire ISO 9001:2000, Systèmes de gestion de la qualité — Exigences
15	ISO VIM	ISO, vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de métrologie (VIM)
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	Directives IUPAC harmonisées pour la validation des méthodes d'analyse pour laboratoire unique	Directives harmonisées pour la validation des méthodes d'analyse pour laboratoire unique <i>Chimie pure et appliquée</i> , 74(5), 2002; 835 – 855
18	UICPA Sélectivité dans la chimie analytique	Chimie sélective et analytique, Union internationale de chimie pure et appliquée, Vol. 73 n. 8,m pages 1381-1386, 2001.
19	Miskolc, Hongrie Nov. 1999	Miskolc, Hongrie en Nov 1999 pour développer des "Directives pour une validation de méthodes analytiques pour laboratoire unique pour des concentrations de produits chimiques organiques au niveau de traces » pages 179-252
20	Principes et pratiques de la méthode de validation	Principes et pratique de la méthode de validation A. Fajgelj et Á. Ambrus (Eds.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2000.

21	UICPA Sélectivité dans la chimie analytique	Chimie sélective et analytique, Union internationale de chimie pure et appliquée, Vol. 73 n. 8,m pages 1381-1386, 2001.
22	SANCO/825/00 rev. 8.1	Document d'orientation sur les méthodes analytiques des résidus de pesticides
23	SANCO/12571/2013	Procédures analytiques 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

LISTE DES PARTICIPANTS**Groupe de travail électronique sur les Critères de performance pour une évaluation appropriée des méthodes d'analyse pour les résidus de pesticides****PRÉSIDENT**

Dr. Parthapratim (Pat) Basu
 Alternate US Delegate to CCPR
 US Department of Agriculture,
 Food Safety Inspection Service, OPHS
 1200 Independence Ave., SW,
 Washington, DC 20250, USA
 Phone: +1 202-690-6558
 Fax: +1 202-690-2364
 Email: pat.basu@fsis.usda.gov

COPRÉSIDENTS

Dr. Canping Pan (CO-CHAIR)
 Professor
 College of Science
 China Agricultural University
 10093 Beijing, CHINA
 Tel: 86-10-62731978
 Fax: 86-10-62733620
 E-mail: Panc@cau.edu.cn

Dr. Krishan Kumar Sharma (CO-CHAIR)
 Network Coordinator
 All India Network Project on Pesticide Residues
 Indian Agricultural Research Institute
 New Delhi, INDIA
 Email: kksaicrp@yahoo.co.in

ALLEMAGNE

Dr. (Mrs.) Nadja Buchner
 Federal Office of Consumer Protection and Food Safety
 Unit 504 "NRL for Pesticide Residues"
 Diedersdorfer Weg 1
 12277 Berlin
 Germany
 Phone: +49 30 18445-8124
 E-mail: nadja.buchner@bvl.bund.de

Dr. Jochen Heidler
 Federal Institute for Risk Assessment
 Max-Dohrn-Straße 8-10
 10589 Berlin
 Germany
 Phone: +49 30 18412-3478
 E-mail: jochen.heidler@bfr.bund.de

AUSTRALIE

Ms Karina Budd
 Director
 Residue Chemistry & Laboratory Performance
 Evaluation Section, National Residue Survey
 Department of Agriculture, Fisheries and Forestry
 GPO Box 858
 2601 Canberra, ACT, Australia
 Phone: +61 2 6272 5795
 E-mail: karina.budd@daff.gov.au

BAHREÏN

Dr. Abbas Ali
 Sr. chemist
 Public Health Laboratory
 Kingdom of Bahrain
 Tel: 00973-33917936
 Email: asalman@health.gov.bh

Abdul Nabi AL-Natei
 Sr. Chemist
 Public Health Laboratory –Chemical Analysis
 Group(CAG)
 Manama
 Po. Box 12
 Kingdom of Bahrain
 Ministry of Health
 Kingdom of Bahrain
 Tel. 00973 17279241 Ext 2062
 Mobile 00973 39259420
 Fax 00973 17279228
 Email: Anatie@health.gov.bh

BRÉSIL

Mr. Carlos Venâncio
 Head of Pesticide Registration
 Ministry of Agriculture Livestock and Food Supply
 Esplanada dos Ministerios - Bloco D - Edifício Anexo -
 3° Andar - Sala 325 –
 Ala A
 Brasília, BRAZIL
 Tel: + 55 61 3218-2445
carlos.venancio@agricultura.gov.br;
codex@agricultura.gov.br

CANADA

Dr. Jian Wang
 Head, Research and Development
 Calgary Laboratory
 Canadian Food Inspection Agency
 Phone: (403) 338-5273-Email:
jian.wang@inspection.gc.ca

CHILI

Soraya Sandoval
 National Coordinator - CCMAS
 Institute of Public Health (ISP), Ministry of Health
 Email: soraya@ispch.cl

Soledad Ferrada
 National Coordinator - CCPR
 Agriculture and Livestock Service (SAG), Ministry of
 Agriculture
 Email: soledad.ferrada@sag.gob.cl

CHINE**Dr. Camping Pan (CO-CHAIR)**

Professor, College of Science
China Agricultural University
10093 Beijing, CHINA
Tel: 86-10-62731978
Fax: 86-10-62733620
E-mail: Panc@cau.edu.cn

COSTA RICA**Ms. Verónica Picado Amador**

Jefe Laboratorio de Análisis de Residuos de
Agroquímicos
Servicio Fitosanitario del Estado
Ministerio de Agricultura y Ganadería
San José- Costa Rica
Tel: (506) 25493604
E-mail: vpicado@sfe.go.cr

Ms. Amanda Lasso Cruz

Ministerio de Economía Industria y Comercio
Departamento Codex
San Jose- Costa Rica
Tel. 25491434
E-mail: alasso@meic.go.cr

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE**Dr. Parthapratim (Pat) Basu - Chair**

Alternate US Delegate to CCPR
Senior Leader, Chemistry, Toxicology & Related
Sciences
US Department of Agriculture
Food Safety Inspection Service, OPHS
1200 Independence Ave., SW
Washington, DC 20250
Phone: +1 202-690-6558
Fax: +1 202-690-2364
Email: pat.basu@fsis.usda.gov

Marie Maratos

International Issues Analyst
U.S. Codex Office
Food Safety Inspection Service
US Department of Agriculture
Room 4865 South Building
1400 Independence Blvd, SW
Washington, DC, USA
Phone: +1.202.690.4795
Email: Marie.Maratos@fsis.usda.gov

Charles E Pixley, DVM, PhD

OPHS, LQAS
Food Safety Inspection Service
US Department of Agriculture
Russell Research Center
950 College Station Rd.
Athens, GA 30605
Tel: +1 706-546-3559
Email: charles.pixley@fsis.usda.gov

Louis Bluhm, Ph.D.

Chemistry Team Leader
Laboratory Quality Assurance Staff
Administrator, Accredited Laboratory Program
USDA FSIS OPHS
950 College Station Rd., Athens, GA 30605
Phone: 706-546-2359
Fax: 706-546-3453
Email: louis.bluhm@fsis.usda.gov

Dr. Steve J. Lahotay

Lead Scientist
Eastern Regional Research Center
Agricultural Research Service
US Department of Agriculture
600 East Mermaid Lane
Wyndmoor, PA 19038
Tel: +1 215-233-6433
Fax: +1 215-233-2642
Email: Steven.Lahotay@ars.usda.gov

E. Scott Weber III VMD, MSc

AAAS Science and Technology Policy Fellow
Scientific Analyst, International Regulations and
Standards Division
Office of Agreements and Scientific Affairs
Foreign Agricultural Service
US Department of Agriculture
Tel: (202) 720-6868
Fax: (202) 720-0433
Email: scott.weber@fas.usda.gov

John J. Johnston, PhD, MBA

Scientific Liaison
U.S. Department of Agriculture
Food Safety and Inspection Service
Office of Public Health Science
Fort Collins, CO 80526
Tel: +1- 202-365-7175
Email: John.Johnston@fsis.usda.gov

Thuy Nguyen

Director, Analytical Chemistry Laboratory
Environmental Science Center
701 Mapes Road
Ft. Meade, MD 20755
Tel: +1-410-305-2905
Email: nguyen.thuy@epa.gov

Sara Kucenski

Agricultural Scientific Analyst
International Regulations & Standards Division
International Standards Group
Office of Agreements & Scientific Affairs
Foreign Agricultural Service
U.S. Department of Agriculture
1400 Independence Ave., SW
Washington, DC 20250
Tel: +1 202-720-6741
Email: SaraKucenski@fas.usda.gov

Terry Councill

U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Nutrition
Office of Food Safety
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740
Phone: +1 240-402-1180
Email: Terry.Councill@fda.hhs.gov

FRANCE**Mr Frédéric HOMMET**

National expert
French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety
 27-31 avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort
 Cedex, FRANCE
 Tel: +33 (0) 1 49 77 13 50
 E-mail: frederic.hommet@anses.fr

GHANA**Dr. Augustine Donkor**

Codex Contact Point, Ghana
 Email: adonkor@ug.edu.gh

GRÈCE**Dr Konstantinos S. Liapis**

Head of Pesticides Residues Laboratory (National Reference Laboratory)
 Head of Department for Pesticides Control & Phytopharmacy
 Benaki Phytopathological Institute
 7 Ekalis Street, Kifissia, Athens 145 61, GREECE
 Tel +302108180366
 E-mail: k.Liapis@bpi.gr & codex@efet.gr

Dr Chris Anagnostopoulos

Researcher
 Laboratory of Pesticide Residues (National Reference Laboratory)
 Department of Pesticides Control and Phytopharmacy,
 Benaki Phytopathological Institute,
 7 Ekalis Street, Kifissia, Athens 145 61, GREECE
 Tel. +30-210-8180364
 email: c.anagnostopoulos@bpi.gr

INDE**Dr. K.K. Sharma (CO-CHAIR)**

Principal Scientist & Network Coordinator (Pesticide Residues)
 All India Network Project on Pesticide Residues
 Indian Agricultural Research Institute
 New Delhi, India
 Email: kksaicrp@yahoo.co.in

Dr. P. Nagaraj

Scientist, Quality Evaluation Laboratory
 Spices Board of India
 E-mail: ccschnagaraj@gmail.com

INDONÉSIE**Mr. Flan Hernadi**

Supervisor for Agricultural Product Quality
 Ministry of Agriculture
 E-mail: akh.hanif@gmail.com; and
codex_kementan@yahoo.com

IRAN**Mrs. Roya Noorbakhsh**

Secretary of CCPR in Iran
 Expert on Pesticide Residues in Food
 Fax: +98 26 32803889
 Email: roybakhsh@yahoo.com

JAPON**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
 Phone: +81-3-3502-5969
 E-mail: 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
 Phone: +81-50-3797-1827
 E-mail: kazuyoshi_kojima@nm.famic.go.jp

Ms. Asako OGAWA

Assistant Director
 Standards and Evaluation, Department of Food Safety,
 Ministry of Health, Labour and Welfare
 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku Tokyo 100-8916,
 japan
 Phone:+81-3-3595-2341
 E-mail: codexj@mhlw.go.jp

Dr. Satoru NEMOTO

Section Chief
 Organization: Division of Foods, National Institute of
 Health Sciences
 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501,
 japan
 Phone:+81-3-3700-1141
 E-mail: nemoto@nihs.go.jp

LUXEMBOURG**Danny Zust**

Chargé de mission
 Présidence luxembourgeoise 2015
 Direction de la santé
 Service de la sécurité alimentaire
 9, avenue Victor Hugo L-1750 - Luxembourg
 Tel: +352 247-75632
 Fax: +352 27 47 80 86
danny.zust@ms.etat.lu

NIGÉRIA**Mr. B.I. Urulor**

National Agency for Food Drugs Administration and
 Control (NAFDAC)
 Phone: 08037584580
 E-mail: urubik@yahoo.com;
codexsecretariat@son.gov.ng

PARAGUAY**José Eduardo Giménez Duarte**

Agronomist
Head, Department of Vegetable Traceability
National Quality and Plant Protection
SENAVE- Paraguay
Email: jose.gimenez@senave.gov.py

PAYS-BAS**Dr. Henk van der Schee**

Scientific Officer
Dutch Food and Consumer Product Safety Authority
Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht, PO box 43006
3540 AA Utrecht
Tel: + 31 (0) 900 0388
Mobile: +31 (0) 615036231
Email: h.a.vanderschee@nvwa.nl

RÉPUBLIQUE DE CORÉE**Sohn Yong-Wook**

Deputy Director, Food Standard Division
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: s9918@korea.kr

Chang Moon-Ik

Deputy Director, Pesticide & Veterinary Drug Residue
Division
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: 1004@korea.kr

Kwon Chan-Hyeok

Scientific Officer, Food Standard Division
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: chkwon@korea.kr

Kim Hyo-Chin

Scientific Officer, Food Standard Division
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: hckim77@korea.kr

Kim Hee-Jung

Deputy Director, Pesticide & Veterinary Drug Residue
Division
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: heejung731@korea.kr

Codex Korea Contact Point
Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)
Email: codexkorea@korea.kr

RÉPUBLIQUE SLOVAQUE**Dr. Jarmila Ďurčanská**

Veterinárny a potravinový ústav Bratislava
(Veterinary and Food Institute in Bratislava)
Botanická 15
842 52 Bratislava, Slovak Republic
E-mail: durcanska@svuba.sk

RUSSIE**Prof. Konstantin Eller**

Head of the Laboratory
Institute of Nutrition
Russian Academy of Medical Sciences
Moscow, Russia
Email: eller@ion.ru

SUÈDE

Mrs. Tuija Pihlstrom
Chemist, National Food Agency
Sweden
E-mail: Tuija.pihlstrom@slv.se

SUISSE

Ms. Henri Diserens
Early Warning Group
Food Safety & Quality Competence Pillar
Nestlé Ltd
Nestlé Research Center
PO Box 44
CH-1000 Lausanne 26, Switzerland
E-mail: henri.diserens@rdls.nestle.com

THAÏLANDE**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
E-mail: katisook@yahoo.com & codex@acfs.go.th

Miss Panpilad Saikaew

Standards Officer
Office of Standard Development
National Bureau of Agricultural Commodity and Food
Standards
50 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak, Bangkok
10900 Thailand
Tel: (662) 561 2277 ext 1427
E-mail: panpilad@acfs.go.th

UNION EUROPÉENNE**Ms Almut Bitterhof**

Email: Almut.bitterhof@ec.europa.eu

Ms Veerle Vanheusden

Email: Veerle.vanheusden@ec.europa.eu

**AGENCE INTERNATIONALE DE L'ÉNERGIE
ATOMIQUE (AIEA)****Dr. Johannes Corley**

International Atomic Energy Agency
Vienna International Centre
PO Box 100
1400 Vienna, Austria
Phone: (+43-1) 2600-21695
E-mail: j.s.corley@iaes.org

**ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DENRÉES
CONGELÉES****Ms. Maia M. Jack, Ph.D.**

Director, Regulatory and International Affairs
American Frozen Food Institute
International Frozen Food Association Secretariat
Tel: +1 703-821-0770
Email: mjack@affi.com

**ORGANISATION INTERNATIONALE DE LA VIGNE
ET DU VIN (OIV)****Dr Jean- Claude RUF**

OIV, Scientific Coordinator
18, rue d'Aguesseau
F-75008 Paris, France
Tel: +33 (0) 1 44 94 80 94
Fax: +33 (0) 1 42 66 90 63
Mobile: +33 674 663 451
E-mail: jruf@oiv.int
