



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMITÉ DU CODEX SUR LES MÉTHODES D'ANALYSE ET D'ÉCHANTILLONNAGE

Trente-deuxième session
Budapest (Hongrie), 7 - 11 mars 2011

UTILISATION DES MÉTHODES BREVETÉES DANS LES NORMES DU CODEX

(Document établi dans le cadre de la Réunion interinstitutions)

GÉNÉRALITÉS

À la trente et unième session du CCMAS, la Réunion interinstitutions (IAM) avait préparé et présenté un premier document de travail sur l'utilisation de méthodes d'analyse comportant des composantes brevetées tant dans les organisations de normalisation que dans le système du Codex. Le projet de document a été présenté dans l'Appendice au CRD 2. Il y était noté que les méthodes brevetées n'étaient pas clairement définies, que leur utilisation pourrait susciter des préoccupations, notamment parce qu'elles pourraient empêcher la mise au point de techniques nouvelles et meilleures, fausser la compétition entre les fabricants de réactifs et créer des difficultés aux autorités gouvernementales si ces réactifs n'étaient pas rapidement disponibles pour les méthodes officielles. Il a été rappelé que la méthode R5 pour la détermination du gluten illustre certains de ces problèmes car les réactifs n'étaient pas disponibles en général. Plusieurs façons de traiter cette question étaient proposées dans le CRD 2, y compris le recours à la démarche-critères du Codex.

Durant les débats menés au sein du CCMAS, il a été noté que l'IAM poursuivrait son examen des méthodes brevetées, inviterait d'autres que ses membres à y participer et informerait le Comité des faits nouveaux à sa prochaine session. Après la dernière session du CCMAS, il a été demandé à tous les participants de fournir des observations au sujet du document présenté dans le CRD et des observations plus générales. Quelques observations sont parvenues et ont été incorporées dans le présent document.

Le document de travail est structuré de manière à être utile tant aux membres de la Réunion interinstitutions qu'aux participants aux sessions du CCMAS.

RECOMMANDATIONS

Il est recommandé au CCMAS d'examiner le document de travail ci-joint et de décider:

- S'il souhaite poursuivre l'examen du thème au cours d'une prochaine session du CCMAS.
- S'il souhaite définir dans le Manuel de procédure du Codex les caractéristiques d'une méthode brevetée qui devraient être évaluées.
- S'il souhaite définir dans le Manuel de procédure du Codex des caractéristiques supplémentaires qu'une méthode brevetée devrait présenter, c'est-à-dire en plus de celles qu'une méthode d'analyse traditionnelle doit posséder (celles déjà décrites dans le Manuel de procédure du Codex).
- S'il est possible d'appliquer également la démarche-critères à l'approbation des méthodes d'analyse de Type I du Codex, définition, méthodes d'analyse.

MÉTHODES BREVETÉES DANS LES NORMES DU CODEX ET DANS LES MÉTHODES STANDARD – COMMENT LES TRAITER?

INTRODUCTION

Le CCMAS s'est penché sur les questions soulevées par l'utilisation de méthodes d'analyse brevetées dans les méthodes standard adoptées par les organisations de normalisation ou par leur approbation par le CCMAS dans des normes Codex. On peut lire en effet dans le rapport de la trentième session du CCMAS:

Questions concernant les méthodes brevetées

- 159) Le Président de l'IAM a informé le Comité que plusieurs questions concernant les méthodes brevetées avaient été discutées par l'IAM et au cours de certaines sessions du Comité, comme la disponibilité de réactifs, les licences restreintes pour les anticorps et la question de savoir comment décrire la méthode d'une manière plus générique dans le but de son utilisation comme méthode du Codex.
- 160) Le Comité a salué l'offre de l'IAM d'étudier cette question dans le cadre des organisations chargées d'établir des normes et a invité les délégués à y contribuer, en vue de la préparation d'un document de travail portant sur les méthodes brevetées en vue de son étude à la prochaine session.

Les membres de la réunion interinstitutions ont été invités à formuler des observations qui aideront à atteindre les objectifs susmentionnés.

En outre, le Centre commun de recherche de Geel, de l'Union européenne, et le Comité européen de normalisation (CEN), ont coparrainé un atelier d'une journée en janvier 2010 intitulé "*Possibilités et besoins de normaliser les méthodes d'analyse brevetées*". Les questions seront également examinées au cours de l'atelier IAM/MoniQa qui se tiendra le 6 mars 2011 à Budapest.

Le présent document tente de mettre en relief certaines des préoccupations exprimées en ce qui concerne l'incorporation de méthodes brevetées dans les législations, y compris leur insertion dans le système Codex et dans les normes publiées par les organisations de normalisation.

Les préoccupations exprimées relativement aux méthodes brevetées portent notamment sur les points suivants:

- Ces méthodes doivent-elles être « ouvertes » c'est-à-dire ne pas être restreintes à un emploi purement commercial. Cela s'applique particulièrement lorsque les fabricants sont autorisés à utiliser des réactifs spécifiques.
- Y-a-t-il un danger que l'adoption d'une méthode brevetée crée une situation anticoncurrentielle ?
- L'efficacité d'une méthode particulière se maintient-elle au fil du temps?
- La définition souvent utilisée par une organisation de normalisation selon laquelle « toute composante brevetée incorporée dans une norme ne constitue pas une approbation de cette composante (méthode, etc.) » est-elle suffisante?
- Les concepteurs doivent-ils être mentionnés ou non comme les chefs de projet lorsque des méthodes brevetées sont élaborées.

DÉFINITION D'UNE MÉTHODE BREVETÉE

Il n'y a pas de définition communément acceptée d'une méthode brevetée. Elle pourrait être définie comme une méthode/procédure/partie d'une méthode comportant des droits de propriété intellectuelle.

NordVal propose la définition suivante :

- 1) Méthode où une partie, ou un propriétaire, exerce un droit de propriété privée sur la méthode.
- 2) Méthode portant une marque enregistrée ou déposée, dont est titulaire une société commerciale qui en général la commercialise.

Toutefois, aux fins du Codex, il serait bon de faire une distinction bien nette entre:

Méthodes brevetées « de remplacement », c'est-à-dire des méthodes qui seraient classées comme étant des méthodes de Type III dans le système du Codex et où la méthode peut être calibrée sur la base d'une méthode non brevetée existante, et

Méthodes brevetées « uniques », c'est-à-dire des méthodes qui seraient classées comme étant des méthodes de Type I dans le système du Codex et où la méthode brevetée adoptée et approuvée est la seule méthode qui puisse être utilisée comme partie de la norme Codex ou d'une autre norme législative.

INTRODUCTION AUX MÉTHODES D'ANALYSE BREVETÉES

Besoin et attrait des méthodes brevetées aux fins du contrôle des aliments

Les méthodes brevetées (souvent disponibles sous la forme de « trousse d'essai ») ne cessent de gagner en importance dans l'industrie alimentaire et dans le contrôle officiel des aliments (notamment en microbiologie). L'utilisation des méthodes brevetées est souvent synonyme de plus d'efficacité et d'analyses plus rapides et moins coûteuses. Ces méthodes sont prêtes à l'emploi, sont souvent plus rapides à utiliser que les méthodes traditionnelles et comportent fréquemment des préparatifs plus simples; les descriptions des méthodes sont normalement faciles à suivre. Les méthodes brevetées signifient souvent des instruments moins chers et plus simples. Certaines analyses peuvent être effectuées sur place. Dans certains domaines, il pourrait ne pas y avoir de méthodes standard (par exemple, pour les allergènes), mais seulement des méthodes brevetées.

Les analystes ont besoin de méthodes plus rapides et plus simples, ce qui explique la demande accrue de méthodes brevetées.

Disponibilité de méthodes brevetées

Il y a un certain nombre de concepteurs de méthodes brevetées servant pour les analyses aussi bien microbiologiques que chimiques. Ils ont de bons programmes de commercialisation, il est donc facile de se procurer des méthodes brevetées. Normalement, il s'agit de méthodes complètes mais dans le passé, en particulier, ils utilisaient des « segments » de méthodes, par exemple des colonnes d'immunoaffinité. Toutefois, cela pose maintenant beaucoup moins de problèmes car il est assez facile de définir leurs caractéristiques de performance.

Fiabilité des méthodes brevetées

Les autorités chargées de l'alimentation comme les utilisateurs de méthodes brevetées estiment qu'il est de première importance que les méthodes brevetées soient validées et certifiées par une partie indépendante, afin de documenter la fiabilité de la méthode et de vérifier que la performance des méthodes répond à leurs caractéristiques. Pour les méthodes brevetées microbiologiques, il existe cinq organisations internationales de normalisation (AOAC International, AOAC Research Institute, AFNOR, MicroVal, NordVal) qui valident et certifient des méthodes brevetées selon des règles acceptées à l'échelon international. Pour les méthodes chimiques, AOAC, NordVal et IDF:ISO/TC 34/SC 5 ont établi des directives et vérifient la fiabilité des méthodes brevetées.

Insertion de références aux méthodes brevetées dans les normes Codex

L'insertion de références à une méthode brevetée dans les normes Codex comporte des avantages et des inconvénients, notamment:

Avantages:

- Facilité d'emploi.
- La méthode est rarement modifiée.
- Elle peut être la seule méthode qui permet d'atteindre un certain but analytique.
- Elle peut réduire le coût des essais et permettre de faire des essais plus fréquents, améliorant ainsi la rigueur des contrôles.

Inconvénients

- La méthode peut devenir obsolète: le problème posé par la procédure d'approbation d'une norme Codex est qu'une méthode est parfois approuvée mais que ce n'est pas la méthode la meilleure du point de vue des analystes. Il arrive qu'en cas de litige, un analyste utilise une méthode du Codex qui a déjà été approuvée, mais qui n'est pas utilisée communément, donc qu'il ne connaît pas bien. Cela peut causer des difficultés particulières si la méthode approuvée contient des composantes brevetées qui ne sont pas immédiatement disponibles.

- Crainte de voir l'approbation d'une méthode annulée: un concepteur dont la méthode a été approuvée pourrait ne pas souhaiter qu'elle soit revue ou actualisée craignant que l'approbation ne soit annulée. Cela pourrait empêcher que des méthodes nouvelles et meilleures soient adoptées par le Codex. En outre, les concurrents donneront la priorité à d'autres domaines d'intérêt ayant déjà perdu l'espoir de voir leur méthode approuvée. Les méthodes brevetées devraient être revues/révisées fréquemment par les concepteurs eux-mêmes de sorte qu'une méthode pourrait très bien être révisée deux fois avant que la norme Codex puisse être actualisée.
- Si une référence à une méthode brevetée est incluse dans une norme Codex, le concepteur de cette méthode obtient des avantages financiers importants, qui pourraient ne pas être très bien acceptés par les concurrents.
- Cela pourrait conduire à des pressions sur les membres des comités de produits et sur le CCMAS de la part des fabricants de trousse d'essai qui visent à ce qu'une référence à leur produit soit incluse dans une norme.
- Les gouvernements peuvent subir des pressions ou des critiques si des réactifs particuliers sont difficiles à obtenir même sous licence par un autre concepteur qui souhaiterait les utiliser.

Ce sont les avantages financiers découlant du fait qu'une méthode brevetée particulière a été approuvée par le Codex qui devraient préoccuper le plus les gouvernements. La situation est un peu différente pour les organisations de normalisation en ce qu'elles conçoivent des méthodes (normes) avec ou sans composantes brevetées, plutôt qu'elles n'approuvent ou ne prescrivent l'utilisation des méthodes. On pourrait rétorquer que ne disposer d'aucune méthode a également un coût; mais dans ce cas, le coût incombe à ceux qui sont responsables des essais de conformité, de la sécurité sanitaire des aliments, etc. et cela pourrait être un inconvénient beaucoup plus grand que le fait que certains concepteurs font des profits en vendant leurs méthodes.

POSSIBILITÉS OFFERTES AU CODEX

Méthodes de remplacement (Codex Type II/III, Justification, Méthodes)

Pour les méthodes d'analyse brevetées « de remplacement », il semble peu avantageux de spécifier ces méthodes dans la législation, y compris dans les normes Codex. On examine ici un produit chimique défini.

Ces méthodes seront des méthodes Codex de Type III. Plutôt que de spécifier/approuver une méthode brevetée dans une norme quelconque, il vaudrait mieux accélérer l'introduction de la démarche-critères lorsque l'on approuve des méthodes d'analyse dans les normes Codex.

Méthodes uniques (Codex Type I, Définition, Méthodes)

Il y a plusieurs possibilités:

1. Définir le produit chimique breveté utilisé dans la méthode.

À titre d'exemple, dans le secteur laitier, les deux méthodes pour la détermination de la phosphatase décrivent les réactifs commerciaux en détail, c'est-à-dire:

EN ISO 11816-1|IDF 155-1:2006

Lait et produits laitiers - Détermination de l'activité de la phosphatase alcaline - Partie 1: Méthode fluorimétrique pour le lait et les boissons à base de lait

4.1 Substrat Fluorophos®, en flacons, contenant chacun 144 mg de poudre de substrat Fluorophos®.

Il s'agit d'un substrat d'ester monophosphorique aromatique non fluorescent, 2'-[2-benzothiazolyl]-6'-hydroxybenzothiazole phosphate (Fluorophos®).

Le substrat Fluorophos®, si le flacon n'a pas été ouvert, reste stable pendant deux ans lorsqu'il est conservé entre 2 °C et 8 °C.

et

EN ISO 22160|IDF 209: 2007

Lait et boissons à base de lait - Détermination de l'activité de la phosphatase alcaline – Méthode par un système de photo-activation enzymatique (EPAS)

4.1 Substrat d'ester de dioxétane non chimiluminescent

[0,2 mol/l 3-(2'-spiroadamantanane)-4-méthoxy-4-(3"-phényl phosphate-1,2 sel de disodium de dioxétane dans une solution tampon DEAE à 1 % de fluorosine] est disponible dans le commerce [liquide Charm reagent AP® 1), par exemple].

2. Définir la structure chimique de l'analyte

Il est possible dans certains cas de définir la structure chimique de l'analyte. Dans l'Appendice qui traite du gluten, on a tenté de le faire – c'est-à-dire d'identifier les produits chimiques concernés au lieu d'étudier simplement une réactivité par rapport à une série particulière d'anticorps.

3. Ne pas approuver la procédure brevetée

Ne pas approuver la procédure brevetée semblerait très drastique et priverait probablement les analystes de méthodes d'analyse utiles.

NORMES DE QUALITÉ À APPLIQUER POUR LA VALIDATION DE MÉTHODES BREVETÉES ADOPTÉES AUX FINS DU CODEX

Les caractéristiques devant être évaluées pour des méthodes d'analyse non brevetées utilisées aux fins du Codex figurent dans le Manuel de procédure du Codex. La plus critique concerne la précision de la méthode telle qu'elle sera déterminée (estimée) dans le cadre d'essais collaboratifs. Il serait peu judicieux de ne pas évaluer les mêmes caractéristiques pour des méthodes d'analyse brevetées, car une simple comparaison dans un seul laboratoire des caractéristiques de performance d'une méthode existante de Type II/III avec une méthode brevetée proposée est insuffisante. On pourrait s'attendre à ce que du fait que ces comparaisons ne peuvent être faites que si les méthodes sont de type II/III du Codex, la nécessité d'approuver ces méthodes brevetées au sein du système du Codex devrait être examinée au cas par cas au lieu de remplacer toutes les références à des méthodes spécifiques par des critères de performance (c'est-à-dire la démarche-critères).

Il importe également de décider si l'une quelconque des caractéristiques normalement déterminées devrait être mise en exergue pour les méthodes brevetées, la sélectivité étant un exemple par excellence. Il faudrait déterminer si des caractéristiques de performance supplémentaires sont nécessaires pour les méthodes brevetées, par exemple la stabilité et l'homogénéité du réactif de remplacement.

CONCLUSIONS

Il est recommandé au CCMAS d'examiner les points ci-après:

- Lorsqu'une méthode brevetée n'est pas absolument nécessaire, le CCMAS devrait en général ne pas adopter une méthode brevetée, à moins que d'autres éléments n'interviennent rendant souhaitable l'adoption de cette méthode.
- Que les critères de performance d'une méthode devraient être établis pour les méthodes brevetées de la même manière qu'ils l'ont déjà été pour les méthodes traditionnelles. Ces critères de performance devraient être ceux qui sont énoncés dans le Manuel de procédure du Codex pour les méthodes traditionnelles, complétés par des critères supplémentaires à examiner.
- Que des méthodes brevetées soient validées et examinées par une tierce partie indépendante selon les protocoles internationaux reconnus pourrait ne pas être suffisant lorsque ces méthodes doivent être utilisées aux fins du Codex. Si une méthode brevetée est validée moyennant cette procédure, elle devrait être incorporée dans le système du Codex comme méthode Codex de type IV. Les méthodes de Type IV sont candidates ou pourraient être des méthodes « suggérées » comme cela est arrivé avec plusieurs méthodes relatives aux eaux minérales naturelles.
- Que l'on envisage d'élaborer des critères pour les méthodes Codex de Type I comme cela a été fait pour les méthodes de Type II et III. On estime qu'il y a une contradiction avec l'interprétation étroite des Principes généraux du Codex pour les méthodes d'analyse, comme cela avait été noté au sein du Codex en 1977. Toutefois, depuis 1977, le concept de performance analytique a évolué et il pourrait être envisagé d'éviter de « bloquer » une méthode brevetée qui a été adoptée en tant que méthode de Type I par le Codex. Dans ce contexte, il y aurait lieu d'établir dans quelle mesure différentes méthodes de Type I peuvent différer avant d'être déclarées non comparables ou incompatibles.

- Que la préférence devrait être donnée à l'approbation des procédures qui sont insérées dans un système « ouvert » c'est-à-dire là où les réactifs sont décrits de manière complète dans la méthode. Cela éviterait ensuite la critique que ces méthodes sont « fermées ».
- Qu'aucune mesure ne soit prise qui pourrait ensuite donner à penser que la méthode est approuvée par le Codex au détriment d'autres méthodes potentielles; que la préférence soit donnée à l'adoption de critères de méthode appropriés plutôt qu'à l'approbation d'une méthode d'analyse brevetée spécifique.

APPENDICE: DÉFINITIONS DU GLUTEN

Quelle est la définition du gluten dans la norme Codex?

Aux fins de la norme Codex, on entend par « gluten » une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et dans le NaCl à 0,5 M.

On entend per prolamine la fraction du gluten qui peut être extraite à l'aide d'éthanol à 40 – 70 pour cent. La teneur en prolamine du gluten est généralement de 50 pour cent, mais elle peut varier.

Quelle est la définition juridique du gluten selon le règlement UE 41/2009/EC concernant le gluten ?

Le gluten est une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,5 M.

Qu'est-ce que mesure la méthode R5 Elisa (méthode Mendez)?

L'anticorps monoclonal R5 dans un extrait de sésamine peut reconnaître l'épitope QQPFP potentiellement cœliacotoxique qui est présent dans les protéines de prolamine α -, γ - et les ω -gliadines, hordéines et sésamines. Il s'agit d'une méthode Elisa en sandwich très sensible et spécifique qui permet de mesurer de faibles concentrations de prolamine dans le blé, l'orge et le seigle dans les aliments pour cœliaques. La méthode ELISA ne détecte pas la protéine prolamine dans l'avoine (avénine).

La méthode ELISA-R5 est capable de détecter les gliadines, hordéines et sésamines avec des seuils de sensibilité de 0,78, 0,39 et 0,39 ng/ml, respectivement. La limite de détection de l'essai était de 1,5 ng de gliadines/ml (1,56 ppm de gliadines, 3,2 ppm de gluten). Le dispositif s'est révélé insensible aux céréales non toxiques pour les cœliaques mais, riz et avoine, et ne dépendait pas du cultivar. Il a pu également détecter la présence de gliadines et d'hordéines dans des produits à base de blé et d'orge non transformé et ayant subi un traitement thermique, et pour estimer la teneur en gluten des aliments hydrolysés (voir note 1).

Quelle définition scientifique plus générale peut-on donner du gluten?

L'espèce *Triticeae* englobe les principales céréales contenant du gluten, c'est-à-dire le blé, le seigle et l'orge ainsi que des céréales hybrides comme le triticale et les ingrédients dérivés de ces céréales. Le gluten est présent dans la fraction protéique des céréales et les protéines des céréales sont divisées en quatre groupes:

- albumines
- globulines
- prolamines
- glutélines

Les principales fractions dans le gluten sont les glutélines et les prolamines. Le type de glutéline variera selon les céréales, les plus connues étant la glutéline dans le blé, l'hordénine dans l'orge et l'avénine dans l'avoine. Les fractions de prolamine provenant de chaque céréale contenant du gluten, portent aussi des noms spécifiques, parmi elles la gliadine dans le blé, la sésamine dans le seigle et l'hordénine dans l'orge. On estime que l'aptitude de la céréale à déceler les dommages muqueux dépend de la structure de la prolamine et de la quantité présente dans chaque céréale (voir note 2).

Évolution

Lorsque la méthode R5 a été avancée par le biais de la norme Codex, il aurait fallu identifier la structure chimique spécifique étant analysée et décider si l'analyse aurait dû être décrite en ces termes.

Observations au sujet du type de la méthode R5

Il est intéressant de noter que lorsque la méthode R5 a été examinée et approuvée au sein du CCMAS, le consensus obtenu portait seulement sur sa classification comme méthode de type I. Certains délégués ont estimé qu'elle devrait être considérée comme une méthode de type II. Si la méthode avait été classée comme méthode de type II, bon nombre des problèmes qui se sont posés par la suite auraient pu être évités, ou du moins réduits.

Notes

1. Report of a collaborative trial to investigate the performance of the R5 enzyme linked immunoassay to determine gliadin in gluten-free food. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, October 2005, Volume 17, Issue 10, Pages 1053-1063. E, Méndez, C, Vela, U, Immer, F, Janssen.
2. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*, Volume 115, Issue 1, Pages 206-210. A.Godkin, D.Jewell