

commission du codex alimentarius



ORGANISATION DES NATIONS
UNIES POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTÉ



F

BUREAU CONJOINT: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Point 11 (a) de l'ordre du jour

CX/RVDF 03/10 – Add. 1
Février 2003

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Quatorzième session

Arlington, Virginie, 4 – 7 mars 2003

EXAMEN DES CRITÈRES DE PERFORMANCE POUR LES MÉTHODES D'ANALYSE DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

OBSERVATIONS

Observations des États-Unis et de la Communauté européenne

ÉTATS-UNIS

Observations générales :

Les États-Unis reconnaissent les problèmes de ressources associés à l'engagement des services de plusieurs laboratoires pour la validation des méthodes réglementaires. Nous ne sommes pas sûrs que les ressources nécessaires à l'initialisation et à l'entretien des systèmes de contrôle de qualité d'un programme efficace de validation intralaboratoire doté de matériaux de référence appropriés seraient moindres. Ce document devrait inclure une proposition de programme d'assurance de qualité apte à valider une méthode dans l'environnement de laboratoire approprié.

Les laboratoires sont souvent appelés à tester les résidus dans des matrices pour lesquelles il n'existe aucune méthode appropriée. Un processus d'assurance de la validation appropriée des méthodes selon une norme acceptable dans l'ensemble de la communauté internationale est nécessaire. Il semble cependant que ce document fixe une norme de validation de méthode très élevée et potentiellement inaccessible compte tenu des ressources de certains pays. Le double but d'une validation conforme à des normes internationales est de faciliter le commerce tout en protégeant la santé des consommateurs des pays membres en leur permettant de surveiller les résidus de médicaments vétérinaires dans les produits animaux destinés à l'alimentation. Le niveau de validation proposé dans ce document pose certains problèmes. Plus spécifiquement, les ressources nécessaires au respect des exigences du processus de validation risquent de minimiser le nombre de méthodes disponibles, surtout dans les pays en développement où les ressources sont limitées.

- Les États-Unis notent que si le document couvre adéquatement le concept des critères de performances pour les méthodes d'analyse des résidus de médicaments vétérinaires, il semblerait utile de considérer plus adéquatement les besoins de validation des méthodes d'analyse pour les pays en développement. Nous attirons l'attention, par exemple, sur l'important commentaire consacré au renforcement des capacités au chapitre 6 du *Rapport de l'Évaluation du Codex Alimentarius et autres travaux de la FAO et de l'OMS sur les normes alimentaires*. Le rapport indique que « la facilitation du commerce est vue comme la fonction la plus utile des normes Codex dans les pays à faible revenu ». Le besoin porte, en partie, sur un moyen de méthodes adéquatement validées au soutien des débouchés commerciaux. Les besoins de validation de ces États membres doivent être considérés, surtout lorsque toutes les ressources recommandées ne sont pas disponibles au niveau local ou régional. Nous attirons également l'attention sur le point 3(a) de l'ordre du jour (CX/RVDF 03/2), avec référence particulière aux commentaires de CCASIA concernant la nécessité pour le

CCRVDF (et les autres comités Codex) de chercher de toute urgence à résoudre le problème posé par les changements abrupts des techniques d'analyse et des seuils de détection.

Observations spécifiques :

Paragraphe 6 – Il existe un conflit entre « L'acceptabilité des résultats obtenus des méthodes validées par un laboratoire unique peut être démontrée par étalonnage sur matériaux de référence, comparaison avec d'autres méthodes au rendement bien défini ou participation systématique à des essais d'aptitude » et, au paragraphe 6.ii, « Les méthodes validées par un laboratoire unique doivent répondre aux critères suivants : ... par étalonnage en utilisant des matériaux de référence et par comparaison des résultats avec ceux d'autres méthodes ». Il n'existe aucun essai d'aptitude de méthode pour de nombreuses matrices. Il n'existe guère plus de matériaux de référence pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les produits d'origine animale. Étant donné le grand nombre de médicaments admis en médecine vétérinaire et le grand nombre de matrices, la norme ainsi définie ne paraît pas réaliste pour de nombreuses combinaisons d'analytes/matrices. Cela sans compter que la disponibilité de méthodes validées par une étude interlaboratoires est limitée pour de nombreuses classes de médicaments.

Paragraphe 6.i. - Veuillez clarifier le critère « Aucune méthode validée par une étude interlaboratoires n'est *appropriée* ». Cette formule est très générale et peut être interprétée comme permettant à l'utilisateur de rejeter une méthode validée pour n'importe quelle raison, même insignifiante. L'éventualité de la non disponibilité de méthode justifierait le développement d'une autre méthodologie, mais comment peut-on conclure au caractère inapproprié d'une méthode par opposition à la non disponibilité de cette méthode ?

Paragraphe 11 – La définition de récupération par rapport à efficacité de l'extraction (paragraphe 13) et à exactitude (paragraphe 9) est nécessaire.

Paragraphe 13, 17, 21.i et 23.ix. - Ce document définit spécificité et sélectivité comme un seul et même paramètre, alors que le document AOAC/FAO/IAEA/UICPA dont cette liste de critères est dérivée définit la *spécificité* comme la « mesure dans laquelle une méthode produit de réponses du système de détection pouvant être considérées comme exclusivement caractéristiques de l'analyte », tandis que la *sélectivité* est définie comme la « mesure du degré auquel l'analyte est susceptible de se distinguer des autres composants de l'échantillon, soit par séparation (chromatographie, etc.), soit par la réponse relative du système de détection ». Cette dichotomie doit être considérée.

Paragraphe 18 – Ceci exige en tout cas la disponibilité d'une information quantitative. Pour les substances non approuvées telles que le chloramphénicol, l'usage d'un test de dépistage bien caractérisé suivi d'une confirmation devrait convenir. Pourvu que la limite de confirmation soit connue pour la méthode de confirmation, il n'est pas nécessaire de disposer d'une information quantitative définitive.

Paragraphe 21 – De nombreux tests de dépistage sont disponibles sur le marché. Ce qu'il faut, c'est un guide de mise en œuvre d'un test de dépistage soumis à la validation d'un organisme tiers (le programme AOAC-RI, par exemple) dans un programme d'essai de laboratoire.

Paragraphe 21.i. - Bien que le recours à six sources de tissu différentes soit une bonne idée, il pourrait entraver l'aptitude de validation des laboratoires des pays en développement. Ce critère réapparaît à plusieurs reprises dans le document.

Paragraphe 21.vi. - De plus, la réponse de l'essai de dépistage pour chaque analyte approuvé dans la même classe de médicaments devrait être surveillée à sa LMR respective.

Paragraphe 23.i. - Pour les méthodes validées par un laboratoire unique, la comparaison à des échantillons authentiques devrait être obligatoire, car la détermination de la récupération dans un tissu témoin supplémenté de l'analyte n'offre pas une information suffisante.

Paragraphe 23.iii. - Clarifier le rôle et l'utilité du blanc dans la courbe d'étalonnage et l'usage de l'information recueillie. Il est inapproprié d'utiliser de valeur obtenue d'un étalon de niveau « zéro » aux fins de statistiques d'étalonnage. De plus, de nombreuses méthodes emploient une courbe-étalon à quatre points. L'usage d'un étalon en moins ne semble pas affecter négativement la performance de ces méthodes.

Paragraphe 23.iv. - Selon le moment et le mode de création d'une courbe-étalon tissulaire, la correction de récupération ne s'effectue pas nécessairement. Il existe des méthodes où l'étalon est ajouté avant l'extraction (avec correction de récupération), et où l'étalon est ajouté à la dernière extraction (sans correction). L'usage

d'une courbe-étalon préparée en matrice devrait être combiné à l'analyse d'échantillons de contrôle de qualité en discontinu, de manière à permettre l'évaluation de la récupération de la méthode. L'approche est critique en l'absence de matériaux de référence normalisés, voire de résidus porteurs, pour tester les performances de la méthode.

Paragraphe 23.v. - La parenthèse « (généralement considéré comme égal à 1 %) » doit être clarifiée. Cela semble d'une rigueur excessive.

Paragraphe 23.vi. et vii. - Limite de détection et limite de dosage sont des paramètres variables suivant les conditions dans lesquelles ils sont obtenus et pouvant être estimés par équations multiples. Dans de nombreux cas, la limite de détection ne peut pas être calculée au segment sur l'axe y de la courbe-étalon. La plage utile d'une courbe-étalon se situe entre les concentrations évaluées et il n'est pas rare que le segment sur l'axe y soit négatif, empêchant donc le calcul de la limite de détection au départ de ce paramètre. Il est dès lors recommandé que la concentration minimale pour une méthode validée soit limitée au plus faible étalon de calibration pour évaluer adéquatement la plage de concentrations critiques.

Paragraphe 23.viii. - Si la méthode ne doit être essayée que dans un laboratoire, elle devrait être obligatoirement évaluée par plus d'un analyste indépendant. De plus, comme la fidélité comporte des éléments inter- et intralaboratoire, il faut que le composant intralaboratoire (répétabilité) soit présenté tel l'un des paramètres de la méthode aux fins de comparaison. Nous convenons que le composant interlaboratoires de la méthode ne peut être déterminé que par les essais de laboratoires multiples.

Paragraphe 23.x. - La détermination des points de contrôle critiques d'une méthode d'analyse selon l'approche Youden nous paraît bonne et sage. Il ne s'agit cependant pas toujours de la meilleure approche. L'une des exigences de cet essai est que les facteurs soient indépendants les uns des autres. Cela n'est pas toujours le cas et d'autres approches valables de l'évaluation des points de contrôle critiques devraient donc être admises. De plus, une fois l'essai de robustesse effectué, les variations de mesure devraient être listées dans la procédure d'utilisation normalisée de la méthode (SOP).

Paragraphe 25.i. - Seules les directives de confirmation de l'UE sont données. Il existe d'autres critères et ils devraient être considérés aussi.

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

La Communauté européenne soutient les efforts du CX RDVF visant à harmoniser les critères de performance pour les méthodes à mettre en œuvre aux fins du contrôle des résidus et visant à développer des directives relatives à la validation en laboratoire unique. La CE reconnaît donc que les *« directives pour la mise en place d'un programme réglementaire pour le contrôle des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments »*, et notamment sa *« Partie II, Considérations générales sur les méthodes d'analyse pour le contrôle des résidus »* doivent être révisées pour y introduire ces notions. Toutefois, la CE estime que la notion qui sous-tend le projet de *« directives du Codex sur les bonnes pratiques de laboratoire pour l'analyse des résidus de pesticides »* ne devrait être prise en considération qu'avec prudence. En effet, ce projet porte dans une large mesure sur des questions qui sont déjà couvertes par ISO-17025 (par exemple les équipements de laboratoire) et est basé sur les bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE (BPL). Toutefois, les BPL sont davantage axées sur la traçabilité des résultats des études concernant des substances spécifiques que sur la véracité des résultats analytiques établis dans des laboratoires de routine. À cet égard, il convient d'accorder une attention particulière à des taux de récupération acceptables.

Selon la CE, les laboratoires appliquant des programmes de contrôle des résidus à des fins de réglementation devraient être tenus de mettre en œuvre des systèmes d'assurance qualité conformes aux normes internationales telles que ISO-17025. Il s'agit également d'un élément-clé de la procédure d'évaluation en laboratoire unique.

Lors de sa 13^e réunion, le CC RDVF a convenu que les futurs travaux sur la performance des méthodes analytiques seraient basés sur les travaux en cours au sein l'UE, de l'AOAC et de l'UICPA (paragraphe 100 d'ALINORM 01/31). La CE souhaite indiquer que les travaux réalisés en Europe ont progressé considérablement avec l'adoption de la *décision 2002/657/CE de la Commission du 12 août 2002 portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats*. Une copie de ce document qui couvre tous les aspects

abordés dans le CX RDVF 03/10 peut être obtenue à l'adresse suivante http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/fcr/labanalysis_en.html. Il a également été publié au *Journal officiel des Communautés européennes* L 221 du 17.8.2002, pp. 0008 – 0036.