



**CRITÈRES AUXQUELS DOIVENT RÉPONDRE LES  
LABORATOIRES ACCRÉDITÉS DEMANDEURS D'UN  
DOMAINE D'APPLICATION FLEXIBLE POUR LES ANALYSES  
CONCERNANT LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS  
VÉTÉRINAIRES, SUBSTANCES PHARMACOLOGIQUEMENT  
ACTIVES AUTORISÉES COMME ADDITIFS ALIMENTAIRES ET  
SUBSTANCES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES  
INTERDITES OU NON AUTORISÉES VALIDES D'APRES LE  
RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2021/808**

Mise en application : 06.02.2024

## HISTORIQUE DU DOCUMENT

Révision et date d'approbation	Motif de la révision	Portée de la révision
0 CC 25.06.2004		
1 Secr 01.07.2006	Adaptations dans le cadre de l'entrée en vigueur de l'AR BELAC	Adaptations uniquement formelles; pas de modifications du contenu
2 CC 10.12.2009	Adaptation à la réalité analytique et objectif de rendre le document plus accessible à l'utilisateur final. Stricte limitation aux matrices/analytes pour lesquels le document 2002/657/CE est applicable. Ajout d'exemples de domaines d'application	Révision de la répartition des paramètres et matrices (4) Extension des possibilités de flexibilité (4.1, 2 et 6) Petites corrections et ajouts dans les règles de validation (5.2.2., 6)
3 CC 22.01.2015	Actualisation concernant matrices, paramètres et législation Ajout d'exemples concrets dans l'approche, en ce qui concerne la validation des méthodes d'essai	Petites corrections, mises à jour et ajouts notamment en ce qui concerne la division des paramètres et matrices
4 CC 29.09.2023	Abrogation de la décision 2002/657/CE Actualisation concernant matrices, paramètres, législation et validation Ajout de l'approche des ajouts dosés, des validations on going, des validations pour les substances à double usage et des critères de confirmation à appliquer en routine	Tout le document

# 1. OBJECTIFS ET RÉFÉRENCES NORMATIVES

Le présent document a pour but de préciser les exigences spécifiques applicables aux laboratoires demandeurs d'un domaine d'application flexible pour les analyses concernant les résidus de médicaments vétérinaires, substances pharmacologiquement actives autorisées comme additifs alimentaires et substances pharmacologiquement actives interdites ou non autorisées (voir le règlement délégué (EU) 2022/1644) validés d'après le règlement d'exécution (UE) 2021/808.

Un domaine d'application flexible offre aux laboratoires une certaine flexibilité en ce qui concerne l'ajout de nouvelles méthodes d'analyse ou la modification de méthodes d'essai existantes sans l'intervention de BELAC. Cela permet de réagir plus rapidement à la demande d'un marché économique en évolution permanente. Evidemment, l'octroi d'un domaine d'application flexible est subordonné à des exigences évidentes de qualité.

Le présent document complète les dispositions générales des documents BELAC 2-002 et 2-101 (et du document EA-2/15).

## Références :

- Règlement d'exécution (UE) 2021/808 de la commission du 22 mars 2021 concernant les performances des méthodes d'analyse des résidus de substances pharmacologiquement actives utilisées chez les animaux producteurs d'aliments et l'interprétation des résultats ainsi que les méthodes à employer pour l'échantillonnage et abrogeant les décisions 2002/657/CE et 98/179/CE
- Règlement d'exécution (UE) 2018/470 de la commission du 21 mars 2018 portant dispositions détaillées sur les limites maximales de résidus applicables aux fins des contrôles de denrées alimentaires issues d'animaux traités dans l'Union européenne en application de l'article 11 de la directive 2001/82/CE
- Règlement (UE) 2017/625 du parlement européen et du conseil du 15 mars 2017 concernant les contrôles officiels et les autres activités officielles servant à assurer le respect de la législation alimentaire et de la législation relative aux aliments pour animaux ainsi que des règles relatives à la santé et au bien-être des animaux, à la santé des végétaux et aux produits phytopharmaceutiques, modifiant les règlements du Parlement européen et du Conseil (CE) no 999/2001, (CE) no 396/2005, (CE) no 1069/2009, (CE) no 1107/2009, (UE) no 1151/2012, (UE) no 652/2014, (UE) 2016/429 et (UE) 2016/2031, les règlements du Conseil (CE) no 1/2005 et (CE) no 1099/2009 ainsi que les directives du Conseil 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE et 2008/120/CE, et abrogeant les règlements du Parlement européen et du Conseil (CE) no 854/2004 et (CE) no 882/2004, les directives du Conseil 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE et 97/78/CE ainsi que la décision 92/438/CEE du Conseil (règlement sur les contrôles officiels)
- EURL guidance on minimum method performance requirements (MMPRs) for specific pharmacologically active substances in specific animal matrices,
- SANTE/11312/2021 - Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed

- EURL Guidance Document on the quality control during routine analysis (ongoing method performance verification)
- EURL Guidance Document on confirmation method validation
- EURL Guidance Document on the extension of methods
- EURL Guidance Document on validation of screening methods
- EURL Guidance document on standard addition in the field of the analysis of residues of pharmacologically active substances
- Interpretation of Commission Implementation Regulation (EU) 2021/808 requirements : EURL documents <https://eurl-residues.eu/eurl-portal/portal-guidance-documents/>
- Règlement délégué (UE) 2022/1644 de la Commission du 7 juillet 2022 complétant le règlement (UE) 2017/625 du Parlement européen et du Conseil par des exigences spécifiques pour la réalisation des contrôles officiels de l'utilisation des substances pharmacologiquement actives autorisées en tant que médicaments vétérinaires ou en tant qu'additifs destinés à l'alimentation des animaux et des substances pharmacologiquement actives interdites ou non autorisées et de leurs résidus
- EFSA, 2018. Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin (doi: 10.2903/j.efsa.2018.5332)

## Abréviations

Anglais	Français
EURL: European Union Reference Laboratory	EURL: Laboratoire de Référence de l'Union Européenne
LCL: lowest calibration level	LCL : niveau étalonné le plus bas
MRL : maximum residue limit	LMR : limite maximale de résidu
ML : maximum level	TM : teneur maximale
MMPR minimum method performance requirements	MMPR exigences de performance minimale de la méthode
RL : regulatory limit	RL : limite réglementaire
RPA : Reference Point for Action	RPA : valeur de référence
SD : standard deviation	SD : déviation standard
STC : screening target concentration	STC : concentration cible du dépistage
TC : target concentration	TC : concentration cible

## 2. DESTINATAIRES

- Les membres de la Commission de coordination
- Les membres du Bureau d'accréditation
- Le Secrétariat d'accréditation
- Les auditeurs pour l'évaluation des Laboratoires d'analyses dans le secteur concerné
- Les laboratoires accrédités dans le secteur concerné

### 3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES

On trouvera ci-après les exigences spécifiques relatives à la demande et à la gestion d'un domaine d'application flexible pour les analyses concernant les analytes repris dans le règlement délégué (UE) 2022/1644 et validés d'après le règlement d'exécution (UE) 2021/808 et les guidelines des EURLs pour les matrices animales, matrices végétales et autres matrices mixtes, y compris les denrées alimentaires, l'eau et les aliments pour animaux.

Les exigences générales relatives à la demande et à la gestion d'un domaine d'application flexible, figurant dans les documents BELAC 2-002 et 2-101, restent intégralement d'application. En particulier, il est une nouvelle fois souligné ici qu'un laboratoire ne peut introduire une demande de domaine d'application flexible que s'il peut démontrer qu'il maîtrise suffisamment les techniques d'essai pour lesquelles la demande est applicable, et a développé une expérience suffisante de développement et validation de nouvelles méthodes d'essai.

#### 3.1. Matrices et paramètres

La flexibilité peut être demandée au niveau soit des matrices, soit des paramètres, soit des matrices et des paramètres.

##### 3.1.1. Matrices

En ce qui concerne la matrice à analyser, une accréditation sous domaine d'application flexible peut être demandée de 3 manières différentes :

1. Pour une ou plusieurs **sous-matrices** : ex. viande contenant de site d'injection, ...
2. Pour une ou plusieurs **matrices principales** : ex. tissus d'origine animale, ...
3. Pour un ou plusieurs **groupes de matrices**, à la condition que le laboratoire soit déjà accrédité pour au moins la moitié des matrices principales.

Les matrices principales possibles et leurs sous-matrice et leurs espèces ou matrices représentatives sont reprises dans le tableau ci-après (non exhaustif).

Matrice Principale	Sous-matrice	Espèces et/ou matrices représentatives typiques
<b>Groupe de matrices : 1. MATRICES BIOLOGIQUES Y COMPRIS DENREES ALIMENTAIRES ET EAU</b>		
1. Tissus d'origine animale	Muscle	Bovins, ovins, caprins, cervidés (cerf, chevreuil, renne, ...) Porcins, sangliers Volailles, petits gibiers à plumes (canard, oie, pigeon/colombe, faisan, perdrix) Equidés Lagomorphes (lapins, lièvres) Poissons, mollusques, crustacés Reptiles
	Foie	
	Rein	
	Graisse	
	Site d'injection (viande contenant de -)	
	Abats blancs (tête, pieds, oreilles, fraise, boyaux ...)	
	Abats rouges (cœur, joue, moelle, cervelle, langue, ris, poumon, ...)	
	Sang, plasma, sérum	
	Glande thyroïde	
	Œufs	
	Insectes	Larves, insectes adultes, Farine d'insectes
Produits transformés à base de tissus d'origines animales <sup>[***]</sup>	Pâté, haché, et autres préparations, ovoproduits Préparation pour l'alimentation animale, farine de poisson	
2. Lait et produits laitiers	Lait	Bovins, caprins, ovins, équidés
	Produits transformés à base de lait <sup>[***]</sup>	Poudre de lait, lait battu, glace, beurre, fromage, crème, yaourt Lait de remplacement (alimentation animale)
3. Produits d'excrétion d'origine animale et eau	Urine	Bovins, ovins, caprins, porcins, équidés, ...
	Fèces	
	Bile	
	Salive	
	Eau	Eau potable
4. Poils, toison, œil et produits contenant de la kératine	Poils	Bovins, ovins, caprins, porcins, équidés, ...
	Frottis ou écouillons de toison	
	Œil et rétine	
	Produits contenant de la kératine	

5. Aliments pour animaux, denrées alimentaires d'origine végétale et matières premières	Matrices végétales à teneur élevée en eau	<p>Fruits à pépins (Pommes, poires et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Fruits à noyau (Abricots, cerises, pêches et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Autres fruits (Bananes et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumes bulbes (Oignons, poireaux et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumes-fruits/cucurbitacées (Tomates, poivrons, concombres, melons et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Brassicacées (Choux-fleurs, choux de Bruxelles, choux, cabus, brocolis et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumes à feuilles et herbes aromatiques fraîches (Laitue, épinards, basilic et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumes à tige (Céleris, asperges et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumineuses fraîches (Pois mange-tout, petits pois, fève des marais, haricots princesse, haricot nain, flageolet et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Légumes racines et tubercules (Betterave sucrière et fourragères, carottes, pommes de terre, patates douces et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Champignons (Champignons, chanterelles et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Cultures fourragères (Graminées, Luzerne, Trèfle, Colza et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Ensilage (Ensilage à base de maïs, trèfle, graminées et sous-produit pour l'alimentation animale)</p>
	Matrices à teneur élevée en acide	<p>Agrumes (Citrons, mandarines, clémentines, oranges et sous-produit pour l'alimentation animale)</p> <p>Baies et petits fruits (Fraises, myrtilles, framboises, groseilles (noires, rouges, blanches), raisins et sous-produit pour l'alimentation animale)</p>



	Matrices à teneur élevée en huile et très peu d'eau	Huile végétale (Huile de palme, huile de colza, huile de soja) Fruits à coque (Noix, noisettes, châtaignes) Graines oléagineuses (Graines de navette, tournesol, coton, soja et arachide) Pâtes de fruits à coque et graines oléagineuses (Beurre de cacahuète, tahina, pâte de noisette) Aliments composés pour animaux à teneur élevée en huile et très peu d'eau (Aliment composé à haute teneur en lipides)
	Matrices à teneur élevée en huile et teneur intermédiaire en eau	Fruits et produits oléagineux (Olives, avocats et leurs pâtes) Tourteaux et tourteaux de graines oléagineuses (Olive, colza, tournesol, graine de coton, tourteau de soja)
	Matrices à teneur élevée en amidon ou en protéines et faible teneur en eau et en graisse	Légumineuses séchées (Féverole, fève sèche, haricots séchés (jaune, blanc, brun, tacheté), lentilles et sous-produit pour l'alimentation animale) Céréales et produits dérivés (Froment, seigle, orge et millet, maïs, riz (amandes, flocons, sous-produits), pain, biscuits, céréales 'petit déjeuner', spaghettis, farine et sous-produit l'alimentation animale (Coques et son, grains de brasserie et de distillerie), aliments composés pour animaux à base des céréales)
6. Matrices animales et végétales à haut teneur en glucides <sup>[**]</sup>	Miel et produits d'apiculture	Miel, cire, propolis, gelée royale, pollen
	Produits transformés à base des fruits, légumes racines et tubercules, céréales ou autres matrices végétales	Raisins secs, abricots secs, prunes séchées, confitures de fruits ; Mélasses ; sirop de sucre (à base d'amidon, d'agave, ...), aliment complémentaire pour abeilles
7. Matrices singulières [*] [****]	Compléments alimentaires	
	Additifs alimentaires et additifs destinés à l'alimentation des animaux	Enzymes
	Matrices végétales et sous-produits uniques	Houblon, fèves de cacao et produits dérivés, café, thé, épices, paille, foin, distillat d'acides gras, protéines de pomme de terre

**Groupe de matrices : 2. ECHANTILLONS DE MATERIEL**

1. Echantillons à niveau de concentration élevé	Préparations, frottis, seringues et autres matériels	
-------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--

[\*] Pour cette catégorie de matrice principale, il n'est pas possible d'obtenir une accréditation séparée sous domaine d'application flexible : celle-ci ne peut être demandée qu'en complément d'une autre catégorie de matrice principale

[\*\*] Lorsque les produits du groupe "Matrices animales et végétales à haut teneur en glucides" sont mélangés avec de l'eau avant l'extraction pour atteindre une teneur en eau > 70 %, les produits peuvent être considérés comme faisant partie du matrice principale « Aliments pour animaux, denrées alimentaires d'origine végétale et matières premières », sous matrice « Matrices végétales à teneur élevée en eau »

[\*\*\*] Pour les produits transformés, une validation secondaire par catégorie proche est requise

[\*\*\*\*] validation complète nécessaire par matrice pour chaque sous-matrice, complémenté par. P. ex. l'approche par ajouts dosés pour des matrices non-complètement validés

### 3.1.2. Paramètres

Les **paramètres** (analytes) pour lesquels une accréditation peut être demandée sont répartis en plusieurs groupes de paramètres, chaque groupe consistant en un ou plusieurs sous-groupes et paramètres principaux :

Groupe de paramètres	Sous-groupe	Paramètres principaux
Groupe A : Substances interdites ou non autorisées	1. Substances à action hormonale et thyrostatique et bêta-agonistes dont l'utilisation est interdite par la directive 96/22/CE	a. Stilbènes, c. Stéroïdes, d. Lactones de l'acide résorcylique, y compris le zéranol b. Agents antithyroïdiens e. Bêta-agonistes
	2. Substances interdites, énumérées dans le tableau 2 de l'annexe du règlement (UE) 37/2010	a. Chloramphénicol b. Nitrofuranes c. Dimétridazole, métronidazole, ronidazole et autres nitro-imidazoles d. Autres Substances
	3. Substances pharmacologiquement actives, non énumérées dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) 37/2010 ou substances dont l'utilisation n'est pas autorisée dans l'alimentation des animaux producteurs de denrées alimentaires conformément au règlement (UE) 1831/2003	a. Colorants b. Produits phytopharmaceutiques au sens du règlement (UE) 1107/2009 (Pesticides) et biocides au sens du règlement (UE) 528/2012 qui peuvent être utilisés dans l'élevage d'animaux producteurs d'aliments ; d. Coccidiostatiques, histomonostatiques et autres agents antiparasitaires. c. Substances antimicrobiennes e. Hormones protéiques et peptidiques f. Substances anti-inflammatoires, tranquillisants et toute autre substance pharmacologiquement active g. Substances antivirales

Groupe B* Substances autorisées	1. Substances pharmacologiquement actives énumérées dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) 37/2010.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Substances antimicrobiennes</li> <li>b. Insecticides, fongicides, anthelminthiques et autres agents antiparasitaires.</li> <li>c. Tranquillisants</li> <li>d. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes et glucocorticoïdes.</li> <li>e. Autres substances pharmacologiquement actives</li> </ul>
	2. Coccidiostatiques et histomonostatiques autorisés conformément au règlement (UE) 1831/2003, pour lesquels des LMR sont fixées en vertu de la législation de l'Union et pour lesquels des teneurs maximales sont fixées en vertu du règlement (CE) 124/2009	

\*Des restrictions telles que « ne pas utiliser en aquaculture » ou « uniquement pour la volaille », ou autres n'impactent pas la classification en tant que substance du groupe B.

En ce qui concerne le(s) paramètre(s) à déterminer, une accréditation sous domaine d'application flexible peut être demandée de 2 manières différentes :

1. Pour un ou plusieurs **paramètres principaux** : ex. agents antithyroïdiens (paramètre principal A1b), substances antimicrobiennes (paramètre principal B1a), ...  
Dans ce cas, le laboratoire doit pouvoir soumettre une validation complète pour les paramètres les plus pertinents (par ex. les paramètres pour lesquels le laboratoire reçoit le plus de demandes) parmi ce(s) paramètre(s) principal(aux).
2. Pour un ou plusieurs **sous-groupes de paramètres** : ex. substances à action hormonale et thyrostatique et bêta-agonistes dont l'utilisation est interdite par la directive 96/22/CE (sous-groupe A1). La condition est que le laboratoire soit déjà accrédité pour au moins la moitié des paramètres principaux au sein de ce(s) sous-groupe(s) de paramètres.
3. Pour un ou plusieurs **groupes de paramètres** : à la condition que le laboratoire soit déjà accrédité pour au moins la moitié des sous-groupes de paramètres.

### 3.2. Méthodes d'analyse

La division en matrices et paramètres (décrite au paragraphe qui précède) implique automatiquement une certaine flexibilité au niveau des méthodes d'analyse. Concrètement, cela signifie que les méthodes d'analyse similaires peuvent être regroupées sous le dénominateur d'une technique d'analyse générale (ex. (U)HPLC-MS, GC-MS, ...). De plus, lors de la division en matrices et paramètres telle que décrite dans ce document, il a été tenu compte de la portée et des possibilités des techniques d'analyse actuelles.

Toutefois, la flexibilité au niveau des méthodes d'analyse reste toujours limitée à une seule technique d'analyse. L'extension ou le passage à une autre technique d'analyse requiert une demande d'extension formelle auprès de BELAC.

### 3.3. Concept de validation (d'après le règlement d'exécution (UE) 2021/808)

Importantes remarques préalables :

- (i) Comme indiqué dans le règlement (UE)2021/808, il ne s'applique pas aux substances pour lesquelles des règles plus spécifiques ont été définies dans la législation de l'Union. Ces substances sont p.ex. les mycotoxines, les contaminants environnementaux (e.g. les dioxines et les polychlorobiphényles (PCB) de type dioxine) ainsi que les éléments traces (le plomb, le cadmium, le mercure, l'arsénique) et les contaminants issus de procédés de transformation (e.g. hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs), alkyls perfluorés et polyfluorés (PFAS)) dans les denrées alimentaires.
- (ii) Pour l'analyse des résidus de pesticides dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, un laboratoire peut, en demandant un domaine d'application flexible, choisir en même temps de satisfaire aux exigences fixées dans le document BELAC 2-104.
- (iii) Les schémas de validation décrits ci-après sont basés sur une validation classique. D'autres approches peuvent être utilisées pour démontrer que la méthode répond

aux critères de performances applicables aux caractéristiques de performances, pour autant qu'elles fournissent un niveau et une qualité d'information équivalents.

Lors de la demande et de la gestion interne d'un domaine d'application flexible, le laboratoire doit prendre en compte un certain nombre de conditions de validation minimales, spécifiées ci-après. Deux types de validation sont pris en considération, à savoir la **validation complète** et la **validation secondaire**.

Les caractéristiques de performances qui doivent être déterminées, tant dans une validation complète que dans une validation secondaire, sont reprises dans le tableau ci-après (source : Règlement d'exécution (UE) 2021/808). Une distinction y est faite entre les méthodes qualitatives, semi-quantitatives et quantitatives, d'une part, et entre les méthodes de dépistage et de confirmation, d'autre part. Une méthode semi-quantitative est une méthode incluant au moins un niveau ou une droite de calibration complète.

Méthode	Confirmation		Dépistage		
	Qualitative	Quantitative	Qualitative	Semi-Quantitative	Quantitative
	A	A/B	A/B	A/B	A/B
Substances					
Identification suivant §1.2	✓	✓			
CC $\alpha$	✓	✓			
CC $\beta$			✓	✓	✓
Justesse		✓			✓
Fidélité		✓		(✓)	✓
Effet de matrice relatif / rendement absolu <sup>[*]</sup>		✓			✓
Sélectivité / Spécificité	✓	✓	✓	✓	✓
Stabilité <sup>[**]</sup>	✓	✓	✓	✓	✓
Robustesse	✓	✓	✓	✓	✓

A: substances interdites ou non autorisées

B: substances autorisées

✓ : Il est nécessaire de prouver, au moyen de la validation, que les exigences relatives à la caractéristique de performance sont remplies.

(✓) Il n'est pas nécessaire de satisfaire aux exigences de fidélité pour les méthodes de dépistage semi-quantitatives (indépendamment du fait qu'elles utilisent une courbe de calibration ou pas). Toutefois, la fidélité doit être déterminée pour démontrer que la méthode est adéquate pour éviter les résultats d'analyse faussement conformes.

[\*] Pertinent pour les méthodes de spectrométrie de masse (SM) utilisées pour démontrer, au moyen de la validation, que les exigences relatives aux caractéristiques de performances sont remplies. L'effet de matrice relatif de la méthode doit être déterminé lorsque cet effet n'a pas été évalué au cours de la procédure de validation. Le rendement absolu de la méthode est déterminé lorsque aucun étalon interne ou aucun étalonnage avec supplémentation matricielle n'est utilisé.

[\*\*] Si les données relatives à la stabilité des analytes dans une matrice sont disponibles dans la littérature scientifique ou auprès d'un autre laboratoire, il n'est pas nécessaire que ces données soient à nouveau déterminées par le laboratoire concerné. Toutefois, un renvoi aux données disponibles en matière de stabilité des analytes en solution n'est acceptable que si des conditions identiques (par exemple, le même solvant de solution) sont appliquées.

Pour les méthodes quantitatives, la justesse de la méthode doit être optimale en réduisant le biais. Différentes procédures existent telles que les procédures analytiques 2, 3a (éventuellement), 4a et 5a présentées en annexe.

Le présent point contient des exemples et des références concernant les procédures de validation. D'autres approches peuvent être utilisées pour démontrer que la méthode répond aux critères de performances pour autant qu'elles fournissent un niveau et une qualité d'information équivalents.

Si une autre approche est choisie par le laboratoire, c'est à lui de fournir des éléments qui prouvent l'équivalence entre l'approche suivie et celle décrite en bas.

### **3.3.1. Validation complète**

Lorsque le laboratoire demande un domaine d'application flexible pour une ou plusieurs matrices principales, il doit avoir effectué au préalable une validation complète sur base du règlement d'exécution (UE) 2021/808 dans une matrice représentative faisant partie d'une des sous-matrices de cette(s) matrice(s) principale(s).

Si le laboratoire possède déjà une accréditation pour le groupe de matrices « matrices biologiques y compris denrées alimentaires et eau » et souhaite ajouter une nouvelle matrice principale sous le domaine d'application flexible, une validation complète doit être effectuée dans une matrice représentative faisant partie d'une des sous-matrices de cette matrice principale.

Lorsque le laboratoire demande un domaine d'application flexible pour un ou plusieurs paramètres principaux, il doit également avoir procédé à une validation complète, et ce pour les paramètres les plus pertinents dans la matrice en question qui font partie de ce(s) paramètre(s) principal(aux) (tableau 2.1.2.). Même si le laboratoire est déjà accrédité pour un (sous)groupe de paramètres supérieur, un paramètre principal ne peut, sous domaine d'application flexible, être ajouté qu'après une validation complète.

#### **3.3.1.1. Méthodes qualitatives / semi-quantitatives**

##### **a) Nombre d'échantillons**

La validation complète d'une méthode qualitative (de dépistage et de confirmation) et/ou semi-quantitative (méthode de dépistage, méthode sans courbe de calibration), se fait selon les requis du règlement (UE) 2021/808 ; elle peut être réalisée en 1 ou plusieurs jours de validation et sur le nombre total d'échantillons suivants :

- 20 blancs
- X QCs à STC (méthode de dépistage), au LCL (méthode de confirmation qualitative), avec X variant de 20 à 60 suivant le ratio STC/RL

Ratio STC/RL	X Nombre de QCs
STC ≤ 0.5 RL STC ≤ RPA, MMPR LCL ≤ 0.5 RPA, 0.5 MMPR*	20
0.5 RL < STC < 0.9 RL	40
0.9 RL ≤ STC ≤ RL	60

\*Pour les composés non autorisés ou interdits, les concentrations cibles doivent être aussi faibles que raisonnablement possible et les CCβ / CCα doivent être ≤ à la RPA et idéalement < à la MMPR

Pour des méthodes **biochimiques** et **physico-chimiques**, les échantillons peuvent appartenir à des espèces différentes de la même matrice, à des sous-matrices ou des matrices principales différentes pour autant que les niveaux de dopage, les conditions d'extraction et conditions analytiques soient identiques.

Pour des méthodes **biologiques** (e.g. microbiologiques) de dépistage, les échantillons peuvent appartenir à des espèces différentes de la même matrice, pour autant que l'étude de robustesse a démontré que le type d'espèce n'est pas un facteur important.

#### b) Analytes

Pour des méthodes **physico-chimiques** (de dépistage et de confirmation), la validation dans les échantillons mentionnés se fait pour chaque paramètre inclus dans le scope de la méthode.

Pour des méthodes **biologiques et biochimiques** (de dépistage), la validation dans les échantillons mentionnés se fait au moins pour des paramètres représentatifs (i.e. au moins 1 par famille et/ou sous famille). Le cas échéant, le dossier de validation est complété par des données relatives aux autres analytes pertinents, p.ex. Pour ces méthodes, il est recommandé de se référer à la guidance EURL pour la validation de screening.

### 3.3.1.2. Méthodes quantitatives / semi-quantitatives

#### a) Nombre d'échantillons

La validation complète d'une méthode quantitative de dépistage et de confirmation, ainsi que la validation d'une méthode semi-quantitative de dépistage (méthode incluant une courbe de calibration et une réponse sélective par composant) se fait selon les requis du règlement 2021/808/UE, qui sont remplies par une validation en 3 jours et sur les échantillons suivants pour chaque jour de validation :

- Courbe d'étalonnage (min. 5 niveaux, origine incluse et incluant idéalement 0.05 LMR/ML)
- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1-0.5 LMR/TM ou LCL
- 6 QCs à LMR/TM ou 2 LCL
- 6 QCs à 1.5 LMR/TM ou 3 LCL

La robustesse de la méthode doit être évaluée. Ceci peut être réalisé en appliquant 3 changements de la méthode (opérateur, espèce, lot solvant, lot SPE, lot colonne, ...).

Si ces changements sont inclus dans les 3 jours de validation, l'analyse de 6 QCs supplémentaires aux 3 jours de validation (2 par changement) est facultative.

#### b) Analytes

Pour des méthodes **physico-chimiques** (de dépistage et de confirmation), la validation dans les échantillons mentionnés se fait pour chaque analyte inclus dans le scope de la méthode.

Pour des méthodes **biochimiques** (de dépistage sélectif pour un composant), la validation dans les échantillons mentionnés se fait pour le composant concerné.

### 3.3.2. Validation secondaire – extension à de nouveaux paramètres ou sous-matrices

Lorsque le laboratoire souhaite ajouter une sous-matrice à une matrice principale pour laquelle il possède déjà un domaine d'application flexible, une validation secondaire suffit. De même, pour l'ajout d'un nouveau paramètre (analyte) qui fait partie du paramètre principal ou du groupe de paramètres pour lequel le laboratoire possède un domaine d'application flexible, une validation secondaire suffit. Enfin, les méthodes initialement validées sur base de la règlement 2002/657/CE doivent être validées suivant le règlement (UE) 2021/808. Une validation en extension peut également être réalisée pour vérifier les critères définis par ce règlement.

#### 3.3.2.1. Méthodes qualitatives / semi-quantitatives

Pour la validation secondaire d'une **méthode physico-chimique** qualitative (de dépistage ou de confirmation) et/ou semi-quantitative de dépistage (i.e. méthode sans courbe de calibration), les mêmes caractéristiques de performances que pour une validation complète doivent être déterminées. On peut toutefois choisir de procéder à cette validation sur un nombre limité d'échantillons :

- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1-0.5 LMR/ML ou 1 LCL ou 1 STC ou 0.5 RPA

Pour des méthodes **biologiques**, la validation d'extension est réalisée selon les requis du règlement 2021/808/UE et les recommandations précisées dans la guidance relative aux méthodes de screening.

Pour les méthodes **biochimiques** et lors de l'ajout d'une nouvelle espèce/matrice ou de l'ajout d'un nouveau paramètre (qui doit être plus sensible que l'analyte représentatif déjà inclus dans la méthode), il est également possible de réduire le nombre d'échantillons. Dans ces deux cas, le nombre d'échantillons à analyser sera d'au moins :

- 5 blancs
- 5 QCs à 1 STC

#### 3.3.2.2. Méthodes quantitatives / semi-quantitatives

##### a) Nombre d'échantillons

Lors de la validation d'une méthode quantitative de dépistage et/ou de confirmation, ainsi que lors la validation d'une méthode semi-quantitative de dépistage, pour autant qu'il s'agit d'une méthode avec courbe de calibration, et une réponse sélective par composant, il faut déterminer les mêmes caractéristiques de performance que pour une validation complète, avec une limitation du nombre d'échantillons utilisés pour l'étude de validation :



- Courbe d'étalonnage (min. 5 niveaux, origine incluse)
- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1-0.5 LMR/ML ou 1 LCL ou 0.5 RPA
- 6 QCs à LMR/ML ou 2 LCL ou 1 RPA

S'il ressort de la validation secondaire que les critères de performance fixés ne sont pas respectés, le laboratoire doit procéder à un réexamen critique de la méthode et éventuellement la modifier. Après modification de la méthode, une validation complète doit être réalisée. Si on choisit de recourir à une autre technique d'essai, une demande d'extension formelle doit être introduite auprès de BELAC.

#### b) Analytes

Comme pour la validation initiale, la validation secondaire se fait pour chaque paramètre repris dans le scope de la méthode, indépendamment s'il s'agit d'une méthode **physico-chimique** (de dépistage et de confirmation) ou d'une méthode **biochimique** (de dépistage sélectif pour un composant).

### 3.3.3. Validation secondaire – validation à 0.1 LMR et extension de la gamme de la courbe d'étalonnage

Afin de se conformer au Règlement d'exécution (UE) 2021/808, les laboratoires doivent déterminer la justesse et la précision à 0.1 LMR/ML et étendre la gamme de leur courbe de calibration de leurs méthodes quantitatives. Lorsque la méthode a déjà fait l'objet d'une validation pour cette combinaison matrice/paramètre, une validation secondaire suffit.

Pour une méthode quantitative de dépistage et/ou de confirmation, l'extension de la gamme d'étalonnage et la vérification de la justesse et de la précision à 0.1 LMR/ML se font sur un nombre d'échantillons limités, à savoir :

- Courbe d'étalonnage (min. 5 niveaux, origine incluse et incluant idéalement 0.05 LMR/ML)
- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1 LMR/ML

Lorsque, pour un paramètre spécifique, la validation d'une concentration de 0.1 LMR/ML n'est pas raisonnablement possible, cette valeur peut être remplacée par la concentration la plus faible, comprise entre 0.1 et 0.5 LMR/ML, à laquelle les performances de la méthode ont été démontrées.

### 3.3.4. Validation secondaire selon une validation *ongoing*

Lorsqu'une extension de méthodes peut être réalisée sous la forme d'une validation secondaire (cf.2.3.2), celle-ci peut également être réalisée sous la forme d'une validation *ongoing*.

Le même nombre d'échantillons seront nécessaires pour réaliser cette validation secondaire *on going* (cf 3.3.2) mais ils pourront être répartis entre plusieurs séries d'analyses différentes.

Les résultats seront rendus sous accréditation lorsque la validation aura été réalisée sur le nombre minimal de QCs repris dans 2.3.2.

### **3.3.5. Contrôle des performances de la méthode par ajouts dosés**

Lorsqu'une méthode a été validée au minimum pour un groupe de matrice principale, la stratégie des ajouts dosés peut être mise en œuvre pour par exemple des matrices singulières (voir tableau 2.1.1.), des matrices exotiques, matrices dégradées, matrices non identifiées, matrices avec un effet matrice important et/ou lorsqu'il n'existe pas de matrice blanche appropriée pour la préparation de la courbe d'étalonnage et des contrôles.

La technique des ajouts dosés est une technique appropriée pour réduire le biais et améliorer ainsi la justesse d'une méthode (voir tableau en annexe). Comme l'approche des ajouts dosés se base sur l'extrapolation, une réponse linéaire est essentielle pour atteindre des résultats quantitatifs précis. Cette linéarité pour la gamme de concentrations pertinentes sera démontrée dans la matrice la plus proche pour laquelle la méthode a été validée (voir 2.3.5.2).

L'échantillon à analyser est pesé en plusieurs aliquots. Un aliquot est analysé directement, et des quantités croissantes de(s) paramètre(s) cibles sont ajoutées aux autres aliquots avant l'extraction. Si la quantité d'échantillon disponible n'est pas suffisante pour réaliser des ajouts dosés sur la matrice de départ, une alternative peut être de réaliser les ajouts dosés après extraction et avant injection. Dans ce cas, la correction se fait pour des effets matrices, mais pas pour les taux de rendements d'extraction. Sur base de l'expérience du laboratoire, en tenant compte des taux de rendements pour des matrices proches, le rapportage d'une valeur quantitative peut néanmoins être justifié.

Cette stratégie suppose une certaine connaissance de la concentration du(des) paramètre(s) ciblés dans l'échantillon, de sorte que la quantité d'analyte ajoutée est similaire à celle déjà présente dans l'échantillon. Si cette information n'est pas disponible, les niveaux d'ajouts dosés seront réalisés par rapport à la LMR/ML. In fine, la quantité d'analyte ajoutée à la portion d'essai doit être comprise entre un et cinq fois la quantité estimée de l'analyte déjà présent dans l'échantillon/la LMR/ML ou la LCL.

#### 3.3.5.1. Méthodes qualitatives / semi-quantitatives

Dans cette approche, des contrôles blanc et positif (QC) sont réalisés dans une matrice proche déjà validée et seul un ajout dosé est réalisé dans l'échantillon.

- 1 blanc 'routine'
- 1 QC 'routine'
- Échantillon - aliquot 1
- Échantillon - aliquot 2 avec ajout dosé à la concentration cible/LMR/ML ou LCL

#### 3.3.5.2. Méthodes quantitatives

Pour une méthode quantitative de dépistage et/ou de confirmation, les stratégies suivantes d'ajouts dosés sont proposées :

### 1) Courbe d'étalonnage externe + ajouts dosés

Dans cette approche, une courbe d'étalonnage est réalisée en solvant ou dans une matrice proche, tout comme les contrôles blanc et positif (QC) et seul un ajout dosé est réalisé dans l'échantillon.

- Courbe d'étalonnage 'routine' (min. 5 niveaux, origine incluse)
- 1 blanc 'routine'
- 1 QC 'routine'
- Échantillon - aliquot 1
- Échantillon - aliquot 2 avec ajout dosé à la concentration cible/LMR/ML ou LCL.

La quantification dans l'échantillon est alors réalisée par rapport à la courbe de calibration, en appliquant une correction pour la récupération. Cette correction pour la récupération peut être réalisée sur base d'une valeur moyenne reprise dans le dossier de validation pour une matrice proche, pour autant que le taux de récupération déterminé par l'ajout dosé rentre bien dans les tolérances autour de la moyenne du dossier de validation.

### 2) Ajouts dosés uniquement

Dans cette approche, l'échantillon à analyser est pesé en 3 aliquots. Les aliquots sont analysés sans courbe d'étalonnage et des contrôles blanc et positif (QC) sont réalisés dans une matrice proche déjà validée :

- 1 blanc 'routine'
- 1 QC 'routine'
- Échantillon - aliquot 1
- Échantillon - aliquot 2 avec ajout dosé à la concentration cible/LMR/ML ou LCL
- Échantillon - aliquot 3 avec ajout dosé à, par exemple, 5 fois la concentration cible/LMR/ML ou LCL

La concentration de l'analyte présent dans l'aliquot "non dopé" est calculée à partir des réponses relatives de l'analyte dans l'échantillon et dans les 2 échantillons dopés. Une réponse linéaire dans une gamme de concentration appropriée est essentielle pour obtenir des résultats précis.

S'il ressort des ajouts dosés que les critères de performance (identification) exigés par la législation ne sont pas respectés, l'échantillon ne pourra pas être rapporté sous accréditation.

La conformité sera évaluée par rapport au

1. CC $\alpha$  de la matrice proche validée si la LMR est identique
2. CC $\alpha$  recalculée (règle de 3) de la matrice proche validée si la LMR est différente
3. CC $\alpha_{\max}$  = MRL + k\*SD $_{\max}$  avec SD $_{\max}$  la déviation standard maximale autorisée à la MRL (Tableau 2 du Règlement 2021/808), et k = 1.64 pour des substances autorisées
4. CC $\alpha_{\max}$  = LCL + k\*SD $_{\max}$  avec SD $_{\max}$  la déviation standard maximale autorisée à la LCL (Tableau 2 du Règlement 2021/808), k = 2.33 pour des substances non-autorisées

Le CC $\alpha$  (sur base) de la matrice proche (situations 1 et 2) s'applique pour 3.3.5.2-1 si le taux de récupération rentre dans les critères, et pour 3.3.5.2-2 si la déviation standard de la concentration calculée est égale ou inférieure à 2/3\*déviation standard (ou

2/3\*coefficient de variation) obtenu sous des conditions de reproductibilité lors de la validation pour la matrice proche.

Si ces conditions ne sont pas remplies, ou si aucune matrice proche a été validée, on bascule pour le 3.3.5.2-2 vers la situation 3 ou 4, après la vérification que la répétabilité s'accorde avec les critères repris dans le règlement. Il est considéré que ce critère est rempli si la déviation standard de la concentration calculée sur base des ajouts dosés est égale ou inférieure à 2/3\*déviation standard maximale autorisée par le Règlement 2021/808/UE (pour la concentration retrouvée par l'application des ajouts dosés).

### 3.3.6. Validation – cas particulier des substances à double usage

Certaines substances actives, p. ex. celles à effet antiparasitaires, peuvent être utilisées comme médicaments vétérinaires (autorisés [Règlement (UE) 2022/1644, groupe B2b] ou, interdites ou non autorisées [Règlement (UE) 2022/1644, groupes A3b, A3d]) ou comme pesticides (Règlement 2005/396/CE). Puisqu'une même méthode peut englober des paramètres qui dépendront des législations médicaments vétérinaires et/ou pesticides, il convient de proposer un schéma de validation unique qui respecte les exigences des 2 législations (règlement (UE) 2021/808 et SANTE/11312/2021).

Les paragraphes suivants s'appliquent pour des méthodes **physico-chimiques**.

#### 3.3.6.1. Validation complète de méthodes qualitatives

Pour la validation complète ou secondaire d'une méthode qualitative de dépistage et de confirmation, la validation décrite par la guidance pesticides (SANTE/11312/2021) est la plus contraignante et définira donc le schéma de validation des substances à double usage. La validation doit être réalisée en 1 jour de validation sur les échantillons suivants :

- 20 blancs
- 20 QCs à 0.1-0.5 LMR ou LCL

Une validation multi-matrices/espèces peut être envisagée. S'il ressort de la validation que les critères de performance fixés ne sont pas respectés, le laboratoire doit procéder à un réexamen critique de la méthode en excluant soit un paramètre, une matrice ou une espèce et recommencer la validation complète / compléter la validation complète afin d'obtenir le nombre de données requises qui montre le respect des critères de performances fixés.

#### 3.3.6.2. Validation complète de méthodes quantitatives

Pour la validation complète d'une méthode quantitative de dépistage et de confirmation, la validation demandée par le règlement (UE) 2021/808 est la plus contraignante et définira donc le schéma de validation des substances à double usage. La validation doit être réalisée en 3 jours de validation et sur les échantillons suivants pour chaque jour de validation (voir §2.3.1.) :

- Courbe d'étalonnage (min. 5 niveaux, origine incluse et incluant idéalement 0.05 LMR/ML)
- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1-0.5 LMR/ML ou LCL
- 6 QCs à LMR/ML ou 2 LCL

- 6 QCs à 1.5 LMR/ML ou 3 LCL

### 3.3.6.3. Validation secondaire de méthodes quantitatives - extension à de nouveaux paramètres ou sous-matrices

Tout comme en 3.3.2., une validation secondaire est possible dans le domaine d'application flexible du laboratoire.

Les mêmes caractéristiques de performance que pour une validation complète seront déterminées, avec une limitation du nombre d'échantillons utilisés pour l'étude de validation :

- Courbe d'étalonnage (min. 5 niveaux, origine incluse et incluant idéalement 0.05 LMR/ML)
- 6 blancs
- 6 QCs à 0.1-0.5 LMR/ML ou LCL
- 6 QCs à LMR/ML ou 2 LCL

S'il ressort de la validation secondaire que les critères de performance fixés ne sont pas respectés, le laboratoire doit procéder à un réexamen critique de la méthode et éventuellement la modifier. Après modification de la méthode, une validation complète doit être réalisée. Si on choisit de recourir à une autre technique d'essai, une demande d'extension formelle doit être introduite auprès de BELAC.

### 3.3.7. Niveaux de validation

Les niveaux de concentration auxquels une méthode doit être validée dépendent du type de paramètres ciblés :

- Pour les paramètres autorisés (repris dans le tableau 1 de l'annexe du Règlement (UE) 37/2010, ou des coccidiostatiques inclus dans le feed additives register) pour lesquelles une LMR/ML est définie : 0.1-0.5, 1 et 1.5 fois la LMR/ML(\*)
- Pour les paramètres autorisés, repris dans le tableau 1 de l'annexe du Règlement (UE) 37/2010, pour lesquelles une LMR n'a pas été jugée nécessaire, il est suffisant d'effectuer la validation à une concentration de 1, 2 et 3 fois la concentration maximale retrouvée en cas d'une application correcte et autorisé du médicament, information tirée des documents de l'EMA.
- En cas de l'utilisation non-autorisée d'une substance autorisée, les règles pour les paramètres non autorisés ou interdits sans valeur de référence sont d'application ; (e.g. l'usage d'un antibiotique chez des vaches laitières, tant que le règlement (UE) 37/2010 exclut l'usage de ce composant chez des animaux qui produisent du lait pour la consommation humaine).
- Pour les paramètres non autorisés ou interdits pour lesquelles une Valeur de Référence (RPA) est d'application : 0.5, 1 et 1.5 fois la Valeur de Référence (RPA)
- Pour les paramètres non autorisés ou interdits (avec MMPR), si aucune Valeur de Référence (RPA) n'est applicable : 1, 2 et 3 fois la LCL

(\*) la LMR/ML envisagée est soit la LMR/ML reprise telle quelle dans les textes législatifs (règlement (UE) 37/2010, règlement 124/2009/CE, règlements d'exécution soumis dans le cadre du règlement 1831/2003/CE), soit la LMR-cascade comme elle est définie par le Règlement d'exécution (UE) 2018/470 pour des substances autorisées pour lesquelles le règlement (UE) 37/2010 n'a pas fixé une LMR pour la matrice / espèce concerné.

Pour les composés non autorisés ou interdits, les concentrations cibles doivent donc être aussi faibles que raisonnablement possible et les CC $\beta$  / CC $\alpha$  doivent être  $\leq$  à la RPA et idéalement  $<$  à la MMPR.

Comme des valeurs RPA et MMPR sont par défaut à considérer comme raisonnables, dans un objectif d'harmonisation, ces valeurs peuvent être le point de départ pour fixer des concentrations de validation (STC/LCL). Au cas où, il n'y a pas de RPA et MMPR, dans un objectif d'harmonisation, les concentrations cibles de validation (TC : STC/LCL) peuvent être estimées sur base du principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Ceci implique que, même si la méthode d'analyse est extrêmement sensible pour un paramètre cible, une concentration minimale raisonnable est fixée comme STC/LCL, même si un rapport S/N supérieur à 10 est observé à cette concentration. Ce niveau ALARA n'est donc pas un niveau à atteindre par les laboratoires mais un **niveau en-dessous duquel il n'est pas nécessaire de descendre**.

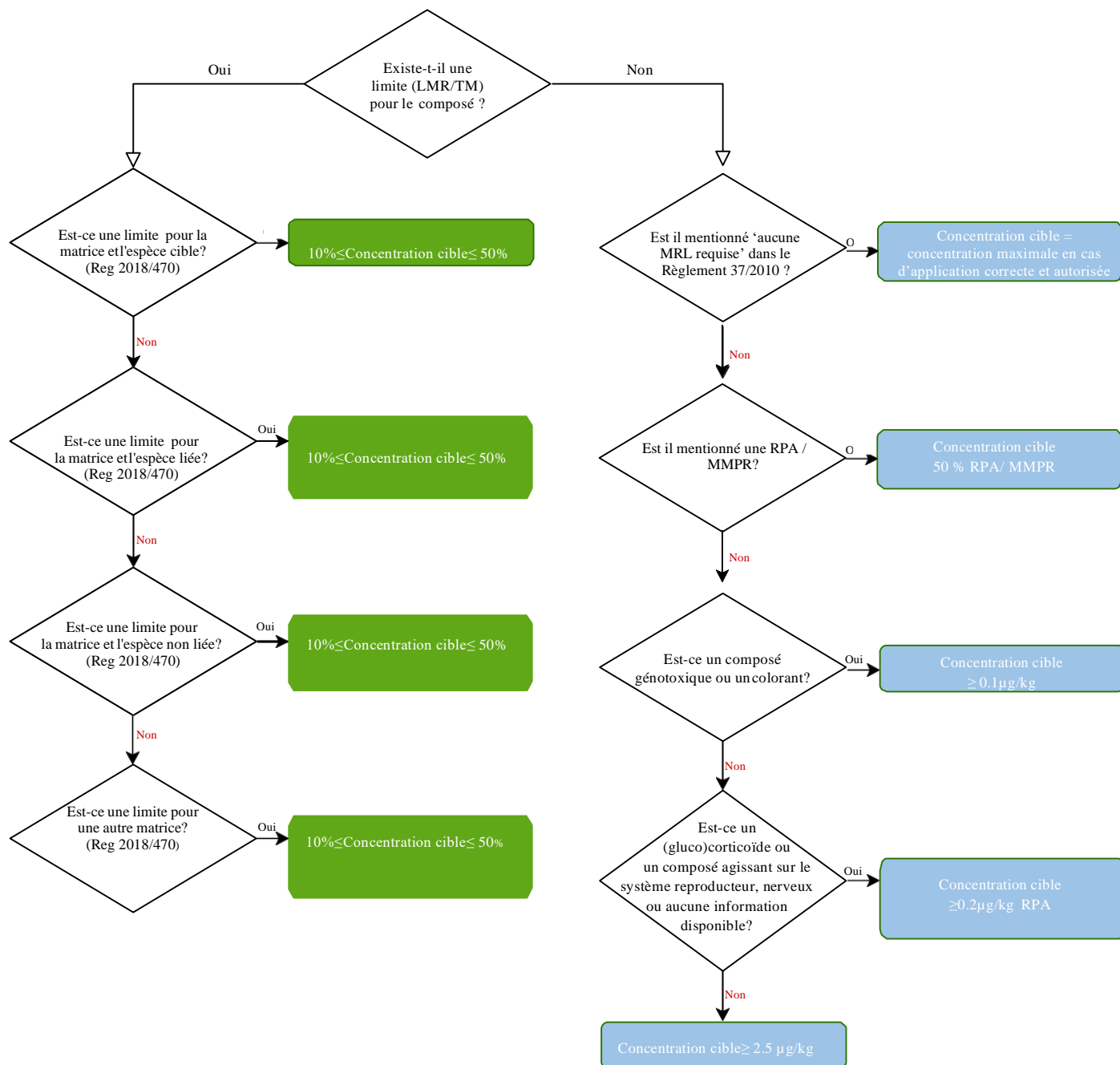
Afin de déterminer ce niveau TC, l'approche utilisée par l'EFSA et basée sur les valeurs de dépistage toxicologiques (Toxicological Screening Value ou TSV) sera appliquée afin de garantir l'absence de problème de santé pour le consommateur.

Comme décrit dans le tableau ci-dessous, le potentiel toxique et l'activité pharmacologique de la substance sont pris en compte pour fixer les TSV par groupe de paramètres.

Groupes toxicologiques	Groupe de composés	Toxicological screening value (TSV)			RPA* / MMPR (µg/kg)	Niveau TC (en deçà duquel il ne faut pas descendre)
		(µg/kg poids corporel) / jour	(µg/kg poids corporel) / jour	µg/kg d'aliment		
<b>Groupe I</b> (substances génotoxiques)	Nitroimidazoles (A2c)	0.0025	0.03	0.15	1*	50% RPA / MMPR ou 0.1 µg/kg si pas de RPA / MMPR
	Nitrofuranes (A2b)				0.5*	
	Chlorpromazine (A2d)				5*	
	Vert de malachite (A3a)				0.5*	
	Carbadox.Olaquinox (A3c)				5	
	Chloramphenicol (A2a)				0.15*	
	Composés Table II -2010/37 (A2d)				5	
<b>Groupe II</b> (substances agissant sur le système nerveux, reproducteur et corticostéroïdes)	Stilbènes (A1a)	0.0042	0.0504	0.252	0.5	50% MMPR ou 0.2 µg/kg si pas de MMPR
	Stéroïdes (sauf 17β-oestradiol) (A1c)				0.1-20	
	RALs (A1d)				1	
	Sédatifs (A3f)				5	
	Hormones (A3e)				-	
	β agonistes (A1e)				0.1-50	
<b>Groupe III</b> (anti-infectieux, anti-inflammatoires et anti-parasitaires, diurétiques)	Thyreostatiques (A1b)	0.22	2.64	13.2	10	50% MMPR ou 2.5 µg/kg si pas de MMPR
	AINS (A3f)				0.5-10	
	Antibiotiques (A3c)					
	Coccidiostatiques / histomonostatiques (A3d)					
	Diurétiques et agents masquants (A3f)					
	Antiparasitaires (A3d)		-	-	-	
	Pesticides et biocides (A3b)	-	-	-	-	Voir LMR Règlement 396/2005 ou valeur par défaut de 10 µg/kg
<b>Autres composés</b>	Colorants interdits (A3a)	-	-	-	0.5	50% MMPR ou 0.1 µg/kg si pas de MMPR
	Antiviraux (A3g)	-	-	-	-	2.5 µg/kg°
	Protéines et hormones peptidiques (A3e)	-	-	-	-	2.5 µg/kg°

°Niveau et classement temporaires en attente d'information complémentaires de l'EURL

Figure 1 : Arbre décisionnel pour la détermination de la valeur cible TC (valeur en dessous de laquelle, il n'est pas nécessaire de descendre)





### **3.3.8. Critères de confirmation à appliquer aux analyses de routine - mesures transitoires**

Le règlement (UE) 2021/808 abroge la décision 2002/657/CE. Toutefois, jusqu'au 10 juin 2026, les exigences de la décision 2002/657/CE continuent de s'appliquer aux méthodes qui ont été validées avant la date d'entrée du nouveau règlement.

Dans un but d'harmonisation, les critères de confirmation repris dans le règlement (UE) 2021/808, c'est-à-dire les critères chromatographiques (temps de rétention et temps de rétention relatif) et les critères spectrométriques (ion ratio) sont d'application pour les analyses de routine réalisées par les laboratoires, même pour les méthodes qui auraient été initialement validées suivant les critères de la décision 2002/657/CE et qui n'ont pas encore été revalidées suivant les critères du règlement (UE) 2021/808.

## 4. PORTÉE D'ACCRÉDITATION

Dans la portée d'accréditation, il y a une référence claire à la flexibilité et à la liste détaillée et actualisée (qui doit être disponible au laboratoire à tout moment et sur simple demande pour BELAC et pour le client).

Cette liste détaillée doit contenir les informations suivantes :

- les matrices et paramètres individuels sur lesquels ont été réalisées les validations complètes et les validations secondaires (avec simple lien vers le dossier de validation en question).
- le code interne de la méthode ;
- L'indication qu'il s'agit d'une analyse qualitative, semi-quantitative ou quantitative ;
- L'indication qu'il s'agit d'un screening et/ou d'une confirmation ;
- La date à partir de laquelle l'analyse a été autorisée sous accréditation (après approbation formelle par le management).

## 5. ANNEXE : MÉTHODE DE CALIBRATION

Option	Procédures	Réduit les biais dus à			
		Pertes de l'extraction	Pertes de la purification	Erreurs d'injection	Effets de matrice
1. Calibration avec adaptation matricielle	Standards de calibrations préparés dans les extraits d'échantillons blancs de la même matrice	Non	Non	Non	Oui
2. Calibration procédural	Standards de calibrations préparés dans des échantillons blancs de la même matrice et les analytes sont ajoutés avant l'extraction	Oui	Oui	Non	Oui
3. Utilisation d'étalon interne autre que l'analogue isotopique de l'analyte (IS)	a. Étalon interne ajouté aux standards d'étalonnage et à chaque échantillon avant extraction (étalon interne procédural)	Possible <sup>[*]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>
	b. Étalon interne ajouté aux extraits avant la purification (étalon interne procédural)	Non	Possible <sup>[*]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>
	c. Étalon interne ajouté aux standards de calibration et à l'extrait final de chaque échantillon (étalon interne d'injection)	Non	Non	Possible <sup>[**]</sup>	Possible <sup>[*]</sup>
4. Utilisation d'étalon interne marqué isotopiquement (ILIS) <sup>[***]</sup>	a. Étalon interne (analogue isotopique) ajouté aux standards d'étalonnage et à chaque échantillon avant extraction	Oui	Oui	Oui	Oui
	b. Étalon interne (analogue isotopique) ajouté aux extraits avant la purification	Non	Oui	Oui	Oui
	c. Étalon interne (analogue isotopique) ajouté aux standards de calibration et à l'extrait final de chaque échantillon	Non	Non	Oui	Oui
5. Méthode d'ajout dosé	a. Ajout d'étalon dans l'échantillon : étalon d'analyte ajouté au test-portions de chaque échantillon avant extraction	Oui	Oui	Non	Oui
	b. Ajout d'étalon d'extrait : étalon d'analyte ajouté aux aliquots de l'extrait final de chaque échantillon	Non	Non	Non	Oui

<sup>[\*]</sup> un étalon interne autre que l'analogue isotopique ne réduit de manière fiable le biais que lorsque ses propriétés et son comportement analytique sont très similaires à l'analyte d'intérêt

<sup>[\*\*]</sup> uniquement lorsque l'étalon interne est stable, non sujet aux effets de matrice, ou lorsque les effets de matrice pour l'analyte dans l'extrait d'échantillon et le calibrant sont les mêmes.

<sup>[\*\*\*]</sup> l'ILIS est considéré ici comme l'analogue de l'analyte