



Directive d'homologation

Lignes directrices sur les résidus chimiques

La présente directive d'homologation Dir98-02 intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques* se veut un guide pour les demandeurs d'homologation qui, pour répondre aux exigences en matière de données sur les résidus chimiques, préparent et mènent des études expérimentales et rédigent ensuite des rapports faisant état de leurs résultats. Le présent document a été préparé à la suite de nombreuses consultations avec les intervenants. En outre, les lignes directrices de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) ont été harmonisées avec celles de la United States Environmental Protection Agency (EPA). Comme elles sont maintenant identiques, le demandeur a ainsi le choix de consulter, lorsqu'il prépare son dossier des données pour l'ARLA ou pour l'EPA, les lignes directrices de l'un ou l'autre des pays. L'adoption de cartes de zones communes aux deux pays par les deux agences permet une utilisation optimale des données issues des essais au champ en vue de satisfaire aux exigences en matière de données des *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Il sera toujours possible d'obtenir une exemption de présentation des données lorsque les demandes seront appuyées de données justificatrices que l'ARLA jugera acceptables.

Grâce à ces lignes directrices, le demandeur sera en mesure de préparer son dossier scientifique de manière à accélérer le passage de sa demande d'homologation de l'examen préliminaire à l'évaluation. À l'aide des données issues de ces études, les scientifiques de l'ARLA pourront évaluer la validité de chacune d'elle, et déterminer la nature et la quantité de résidus trouvés dans les aliments transformés. On compte sur l'harmonisation des *Lignes directrices sur les résidus* du Canada et des États-Unis pour favoriser la réalisation d'examen conjoints et le partage du travail.

Les demandeurs pourront profiter de la période d'intégration graduelle des lignes directrices pour prendre le temps nécessaire à la réalisation de leurs études en fonction des *Lignes directrices sur les résidus chimiques* et, de la sorte, se familiariser avec celles-ci. On s'attend que les études présentées après le 31 décembre 1998 répondent aux exigences décrites dans la présente directive.

(also available in English)

le 1 juin 1998

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca
Télécopieur : (613) 736-3798
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799

Table des matières

N° d'onglet	N° de section	Nom de section
0	0	Contexte
1	1	Identification des produits chimiques
2	2	Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage
3	3	Méthode d'analyse des résidus
4	4	Méthode d'analyse de plusieurs résidus
5	5	Données de stabilité durant l'entreposage
6	6	L'eau et le poisson
7	7	Manutention des aliments
8	8	Viande/lait/volaille/oeufs
9	9	Essais au champ sur les cultures
10	10	Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale
11	11	Limite maximale de résidus
12	12	Motifs raisonnables d'une demande
13	13	Accumulation dans les cultures en rotation en milieu clos
14	14	Accumulation dans les cultures en rotation sur le terrain
15	15	Groupes de cultures

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 0

CONTEXTE

Introduction

Les 15 sections que renferme ce document constituent les *Lignes directrices sur les résidus chimiques* de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA). Ces lignes directrices représentent une étape importante dans le projet d'harmonisation des données exigées relativement à la réglementation des pesticides. Pour la première fois, des zones ou des régions ont été définies pour la détermination des endroits où des essais contrôlés sur le terrain doivent être effectués dans un pays et entre deux pays. Ces lignes directrices visent les données exigées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

HARMONISATION DES LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES ENTRE L'ARLA ET L'ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA) DES ÉTATS - UNIS (É. - U.)

Ces nouvelles lignes directrices indiquent aux demandeurs comment recueillir des données dans le cadre d'essais contrôlés sur le terrain dans des régions ou zones définies précisément sur des cartes générées par un système d'information géographique (SIG) au Canada et aux É.-U. Lorsque ces zones ou régions s'étendent en partie au Canada et aux É.-U., elles sont considérées comme équivalentes et les données de résidus obtenues dans ces zones/régions sont également valides. Ainsi, l'industrie ne sera pas tenue de présenter des données produites au Canada.

Dans le cadre de l'Accord commercial Canada-États-Unis et plus tard l'Accord de libre-échange nord-américain, les *Lignes directrices sur les résidus chimiques* ont également été examinées à fond par l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances de l'Environmental Protection Agency (EPA) des É.U. de façon à harmoniser les données exigées, les avis spécifiques, les critères et la présentation des rapports. Ces efforts d'harmonisation se sont traduits par un accord entre l'EPA et l'ARLA pour que les analyses de résidus chimiques effectuées dans un pays soient acceptées pour appuyer des limites maximales de résidus (LMR) à l'importation ou intérieures dans l'autre pays, en supposant que les usages sont les mêmes dans les deux pays.

Ces *Lignes directrices sur les résidus chimiques* ont été examinées à fond par l'Institut canadien pour la protection des cultures et elles ont été révisées, dans la mesure du possible, de façon à ce qu'elles correspondent aux attentes et aux besoins de l'industrie agricole canadienne.

LES LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

Les *Lignes directrices sur les résidus chimiques* décrivent la nature des données scientifiques requises pour appuyer une demande d'homologation d'un produit chimique au Canada. Toutes ces *Lignes directrices sur les résidus chimiques* décrivent les données scientifiques exigées par la Section de l'évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments (SEERA) de la Division de l'évaluation sanitaire (DES) de l'ARLA. Ces données scientifiques sont nécessaires pour expliquer la nature qualitative et quantitative des résidus dans les aliments d'origine végétale et animale. Ces lignes directrices, en plus de préciser les données scientifiques exigées, indiquent également au demandeur quels critères et quels

protocoles il doit suivre pour concevoir, exécuter et valider les essais à effectuer et pour rendre compte des données scientifiques obtenues.

Les scientifiques de l'ARLA doivent avoir recours aux études scientifiques et à l'information que renferment les *Lignes directrices sur les résidus chimiques* pour déterminer la nature des résidus dans les aliments (d'origine végétale et animale). Cette information sert également à évaluer les risques liés à l'alimentation. On trouvera aussi dans ces lignes directrices des indications se rapportant spécifiquement aux dosages des résidus dans les cultures, dans le cadre d'essais contrôlés sur le terrain, effectués au Canada et aux É.-U.

ÉVOLUTION DES LIGNES DIRECTRICES

L'évolution de ces lignes directrices s'est faite au fil des années à mesure que les scientifiques de Santé Canada les examinaient. Avant de rendre officielles toutes les données exigées sur les résidus chimiques, les scientifiques de la SEERA ont consulté les directives en vigueur dans d'autres pays qui ont une réglementation dans ce domaine et celles de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

On a comparé notamment les directives fournies par les É.-U., l'Allemagne, l'Australie, le Royaume-Uni et la FAO et on a dégagé les différences qu'elles renferment. Toute l'information recueillie dans les systèmes de réglementation de ces pays et de la FAO a été réunie et harmonisée au besoin, de manière à ce que les données exigées soient complètes, claires et pertinentes sur le plan scientifique.

On s'est fondé tout particulièrement sur les *Residue Chemistry Guidelines* de l'US EPA et on a tenté d'harmoniser les exigences du Canada et celles de l'US EPA en matière de données exigées.

DONNÉES EXIGÉES

Bien qu'aujourd'hui on ait de nouvelles exigences en matière de données qui sont plus rigoureuses qu'auparavant, on a déployé tous les efforts pour ne pas exiger de données inutiles.

Les données exigées, qui sont précisées dans les présentes *Lignes directrices sur les résidus chimiques*, sont celles qui sont considérées nécessaires à l'évaluation de la nature des résidus qui pourraient résulter des utilisations du produit proposées par le demandeur; ces données pourraient aussi être utilisées pour appuyer une LMR relative à des résidus dans un aliment importé.

Il est toutefois important d'indiquer que les demandeurs devraient dans bien des cas :

- C consulter la DES de l'ARLA avant de commencer les études requises;
- C justifier scientifiquement toute demande d'exemption de fournir certaines données.

RÉSUMÉ

Nous avons consulté de nombreux documents scientifiques pour donner aux demandeurs les directives les plus complètes, les plus claires et les plus valables sur le plan scientifique, tout en respectant les besoins des scientifiques de l'ARLA dans l'évaluation de l'information présentée.

Il faut utiliser les présentes lignes directrices dans leur totalité car il existe des renvois entre des sections. Enfin, en dépit des efforts déployés, des ressources consacrées, des consultations effectuées et de l'attention portée aux détails dans la préparation du présent document, le demandeur doit comprendre que des révisions seront apportées à mesure que les données scientifiques, les outils d'évaluation ou les stratégies d'évaluation et de gestion évolueront. Les changements apportés viseront toujours, toutefois, à renforcer les lignes directrices et à réduire le plus possible le fardeau de la réglementation.

Une liste d'acronymes utilisés dans la présente directive est fournie ci-après.

ACRONYMES

¹⁴ C	Carbone 14
³ H	Tritium
AAC	Agriculture et Agroalimentaire Canada
ALENA	Accord de libre échange nord-américain
ANSI	American National Standards Institute
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAG	Analyse spatiale et applications géométriques
bpa	Bonnes pratiques en agriculture (minuscules = proposées)
BPA	Bonnes pratiques en agriculture
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BSI	British Standards Institution
CA	Chemical Abstract
CAS	Chemical Abstract Services registry number
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE	Concentré émulsionnable
CF	Concentré fluidifiable
CG	Chromatographie à gaz
CGL	Chromatographie gaz liquide
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CSL	Concentrés solubles liquides
CSS	Concentrés solubles solides
c.v.	Coefficients de variation
DES	Division de l'évaluation sanitaire
Dpm	Désintégrations par minute
E.-T. R	Écarts-types relatifs
EQR	Étude quantitative des résidus
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	Food and Drug Administration
FDAR	<i>Food and Drug Act and Regulations</i>
GD	Granulés dispersables
ISO	International Organization for Standardization
kg	kilogramme
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LD	Limites de détermination
LMR	Limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
LQ	Limitation de quantification
LRAD	<i>Loi et Règlement sur les aliments et drogues</i>
MAPR	Méthode d'analyse de plusieurs résidus

mg	milligramme
MPEET	Moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MS	Matières sèches
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAB	Produits agricoles bruts
PAM	<i>Pesticide Analytical Manual</i>
PG	Pâtes granulées
PM	Poudre mouillable
ppm	parties par million
Rf	Reference factor
RFT	Résidu final total
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
RP	Résidu préoccupant
RRT	Résidus radioactifs totaux
SD	Seuils de détection
SEERA	Section de l'évaluation de l'exposition des résidus dans les aliments
SIG	Système d'information géographique
SM	Spectrométrie de masse
SML	Scintillation en milieu liquide
UBV	Ultra bas volume
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VLI	Validation par un laboratoire indépendant

BIBLIOGRAPHIE

1. *Accuracy and Precision in Methods, Letters to the Editor; The Referee, Volume 14, Number 10, (October 1990); William Horwitz, Abstracts of Papers, Part 1, 200th ACS National Meeting, Washington, DC.*
2. *Analytical Quality Control; Guidelines for Ensuring the Validity of Pesticide Residues Analysis, Committee for Analytical Methods for Residues & Working Party on Pesticides Residues (February 1992 revision), (CAM 716), ARC Hill, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, Central Science Laboratory, Harpenden, Hertfordshire.*
3. *Analytical Aspects of Bioequivalency Testing, Generics and Bioequivalence, (1994), RM30145 G46, CRC Press Inc., ISBN: 0849363904.*
4. *Analyzing 201 Pesticides in Fruits and Vegetables; Multiresidue Method for Pesticides by GC/MSD, Hewlett-Packard Peak, (November 1996), J. Fillion.*
5. *AOAC International Comment on Publication of Addenda for Data Reporting: Requirements for Pesticides Assessment Guidelines (N, E, and K), AOAC, N. Palmer, A. R. Hanks, Washington, D.C., U.S.*
6. *AOAC® Peer-Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures, (Nov. 16, 1993), AOAC International, Gaithersburg, Maryland, 35 pages.*
7. *Approaches For Estimating Human Intakes of Chemical Substances, Can. Inst. Food Sci. Technol. J., Vol. 12, No. 1, (January 1979); S.W. Gunner, D.C. Kirkpatrick.*
8. *Aspects of Pesticide Metabolite Residues in Food and Feed, (R.D. Schmitt), Abstracts of Papers, Part 1, 200th ACS National Meeting, Washington, DC ISBN 8412-1861-7; Washington, D.C.*
9. *Auditing Nature and Magnitude of the Residue in Livestock Studies (Biology Portions), (1991), F. E. Liew, GLP-DA-07; US - EPA/OAM/LDIAD, Washington, D.C.*
10. *The Prediction of Pesticide Residues in Crops by the Optimum Use of Existing Data, International Union of Pure and Applied Chemistry; Vol. 62, No. 2, pp.237-350, 1990.*
11. *Auditing Field Studies (Analytical Chemistry), (1991), D. E. Bradway; GLP-DA-01; US - EPA/NEIC, Denver, Colorado.*
12. *Basic Terminology of Stereochemistry, Pure, and Appl. Chemistry, Vol. 68 (12), pp. 2193-2222, 1996.*

-
13. *Bioavailability of Bound Pesticide Residues and Potential Toxicologic Consequences-An Update*, Draft; Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ottawa and Animal Research and Land Resource Research Center, Agriculture Canada, (1996), S. Kacew, M. H. Akhtar, S. U. Khan.
 14. *Bound Pesticides Residues in Food Products*, AgriScience; (December 1994/January 1995), Dr. S. U. Khan.
 15. *Bound (Nonextractable) ¹⁴C Residues in Soybean Treated with [¹⁴C]Metribuzin*; J. Agric. Food Chem. (1992), 40, 890-893; S. Dupont and S. U. Khan.
 16. *Clarification of the Limit of Detection in Chromatography*, Chromatographia (Vol. 18, No. 9 (September 1984), J.P. Foley, J.G. Dorsey, University of Florida, Gainesville, Florida, pp. 503-511.
 17. *Comments from American Crop Protection Association on the Draft Residue Chemistry Guidelines (860 Series)* (Docket No. OPP-00414), U. S. EPA, (November 14, 1995).
 18. *Comments from American Crop Protection Association on the Draft Residue Chemistry Guidelines*, (November 14, 1995), U.S. Environmental Protection Agency, (860 Series) (Docket No. OPP-00414).
 19. *Comparison, Applicability, and Benefits of AOAC Peer-Verified Methods Program for EPA Proposed Data Reporting Guidelines*; AOAC International, private communication, N. Palmer.
 20. *Criteria For Assessment of Plant Protection Products in The Registration Procedure*, (1993), Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik, Berlin-Dahlem 285, 125 pages, ISBN - 3489-28500X.
 21. *Current Issues in Bioequivalence Trials*, S.-C. Chow, J.-P. Liu, *Drug Information Journal*, Drug Information Association Inc., Vol. 29, 1995, ISSN-0092-8615, pp. 795-804.
 22. *Dietary Exposures to Selected Metals and Pesticides*, (February 1996), D. L. MacIntosh, J. D. Spengler, H. Özkaynak, L-h. Tsai, P. B. Ryan, *Environmental Health Perspectives*, Volume 104, Number 2, pp. 202-209.
 23. *Drug Directorate Guidelines, Acceptable Methods*, (1994), Health Protection Branch; Health Canada, Ottawa, Canada.
 24. *Drugs Directorate Guidelines, Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects*, published by authority

-
- of Minister of National Health and Welfare, Health Protection Branch 1992, Cat. #H42-2/56-1992.
25. *Enantioselective Assays in Comparative Bioavailability Studies of Racemic Drug Formulations: Nice to Know or Need to Know?* (1996), Aziz Karim, ACCP Symposium on Chiral Pharmacology, *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol 36, pp. 490-499.
 26. *EPA Policy Statement on Pesticide Uses that do not Appear on Registered Labelling*, 46 FR 51745 (October 22, 1981); 40 CFR Part 162 [OPP 00149; PH-FRL-1964-8].
 27. *Estimation of Uncertainty of Sampling for Analysis of Pesticide Residues*; J. Environ. Sci. Health, B31(3), 435-442 (1996) Ambrus, Budapest Plant Health and Soil Conservation Station, Budapest, Hungary.
 28. *Estimation of Uncertainty of Sampling for Analysis of Pesticide Residues*, A. Arbus, J. Environ. Sci. Hlth. B31(3), pp. 435-442, (1996).
 29. *Evaluation of Analytical Methods Used for Regulation of Foods and Drugs; Analytical Chemistry*, Vol. 54, No. 1, (January 1982), William Horwitz.
 30. *FAO Guidelines on Pesticide Residue Trials. Guidelines on Pesticides Residue Trials to Provide Data for the Registration of Pesticides and the Establishment of Maximum Residue Limits*, (1981) Codex Committee on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
 31. *FIFRA Accelerated Reregistration, (December 24, 1989), Phase 3 Technical Guidance*, U.S. Environmental Protection Agency.
 32. *Focus on Toxicological Aspects of Pesticide Chemical Interaction in Drinking Water Contamination*, D. Cova, G. Pietro Molinari, and L. Rossini, *Ecotoxicology and Environmental Safety* Vol. 20, 1990, pp. 234-240.
 33. *Future Changes in Pesticide Registration Within the EC*, (5th January 1990), edited by B. Thomas, British Crop Protection Council, 49 Downing Street, Farnham, Surrey UK. GU9 7PH (ISBN: 0-948404-40-X).
 34. *Glossary of Terms Relating to Pesticides*, (1996), International Union of Pure and Applied Chemistry, Patrick T. Holland, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 68, No. 5, pp. 1167-1193.
 35. *Guide to the Drugs Directorate Laboratory Activities Quality Assurance Program*, (1991), Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada.

-
36. *Guide to Codex Recommendations Concerning Pesticide Residues - Part 6 Portion of Commodities to Which Codex Maximum Residue Limits Apply and Which is Analysed*, (1984) Joint FAO/WHO Food Standards Programme; Codex Alimentarius Commission. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
 37. *Guide to Codex Recommendations Concerning Pesticide Residues - Part 8 Recommendations for Methods of Analysis of Pesticide Residues - Third Edition*; Joint FAO/WHO Food Standards Programme; Codex Alimentarius Commission (1986), Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
 38. *Guide to Codex Recommendations Concerning Pesticide Residues - Part 9; Recommended National Regulatory Practices to Facilitate Acceptance and Use of Codex Maximum Limits for Pesticide Residues in Foods*, Joint FAO/WHO Food Standards Programme; Codex Alimentarius Commission, (1985), Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization, Rome, Italy.
 39. *Guide to Codex Maximum Limits for Pesticide Residues - First Issue*, (1978) Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission, United Nations Environment Programme, CAC/PR 1-1978, Rome, Italy.
 40. *Guidelines on Producing Pesticide Residues Data from Supervised Trials*, (1990), Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
 41. *Guidelines for Exposure Assessment*, Federal Register, Vol. 57, No. 104, (1992); Environmental Protection Agency 141 [FRL-4129-5].
 42. *Guidelines for Collaborative Study Procedure to Validate Characteristics of a Method of Analysis, Guidelines for Collaborative Study Procedures*: J. Assoc. Off. Anal. Chem. (Vol. 71. No. 1, 1988), pp. 161-172.
 43. *Guidelines for Data Acquisitions and Data Quality Evaluation in Environmental Chemistry, Journal of Association of Official Analytical Chemists*, Vol. 73(2), 1990.
 44. *Guidelines for Processing Studies*, (March 1993), Marc Buys, Gabriele Timme, Jean-Claude Tournayre, Birgitt Walz-Tylla, Roger Whiteoak, ECPA Residue Task Force.
 45. *Guidelines on Pesticide Residue Trials to Provide Data for the Registration of Pesticides and the Establishment of Maximum Residue Limits; FAO Plant Protection Bulletin*, Vol. 29, No.1/2; Food and Agriculture Organization of the United Nations, (1981), Rome, Italy.
 46. *Guidelines for Rotational Crop Studies*, (September 1993), Marc Buys, Gabriele Timme, Jean-Claude Tournayre, Roger Whiteoak, ECPA Residue.

-
47. *Guidelines for the Pre-registration Testing of Plant Protection Products. (Part IV)*, (January 1990), *Testing of the Behaviour of Residues - General Recommendations for the Design, Preparation and Realization of Residue Tests*, published by the Department for Plant Protection Products and Application Techniques of the Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Brunswick, Federal Republic of Germany.
 48. *Guidelines for the Human Food Safety Evaluation of Bound Residues Derived from Carcinogenic New Animal Drugs*, (1990), U.S. Department of Health & Human Services, Dr. N. Weber, Public Health Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD.
 49. *Guidelines for the Establishment of Community Maximum Residue Levels (MRLs) of Plant Protection Products in Food and Feedstuffs of Plant and Animal Origin - Final Report*, (January 1993), Dr. Jörg-Rainer Lundeohn, Federal Biological Research, Centre for Agriculture and Forestry, Germany.
 50. *Guidelines on Producing Pesticide Residues Data from Supervised Trials*, (1990) Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
 51. *Guidelines for the Preregistration Testing of Plant Protection Products Part IV 3-3.4*, (December 1990); *Testing of the Behaviour of Residues - Studies in Grape Must and Wine*; Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Federal Republic of Germany.
 52. *Guidelines for the Accreditation of Pesticide Residue Testing Laboratories*, [Interpretation and Amplification of CAN-P-4 (General Requirements for the Accreditation of Calibration and Testing Laboratories)], The Standards Council of Canada (1995).
 53. *Guidelines for the Preregistration Testing of Plant Protection Products Part IV3-3*, (January 1990); *Testing of the Behaviour of Residues General Recommendations for the Design, Preparation and Realization of Residue Tests*; Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Federal Republic of Germany.
 54. *Guidelines for the Preregistration Testing of Plant Protection Products Part IV 3-1; Testing of the Behaviour of Residues General Observations Concerning the Manner and Coverage of the Required Investigations and Supporting Documentation*, (May 1990); Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Federal Republic of Germany.
 55. *Guidelines for the Preregistration Testing of Plant Protection Products Part IV 3-6*, (January 1990); *Testing Residue Behaviour; Evaluation of Residue Documents: Proposals for Pre-harvest Intervals and Maximum Residue*; Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Federal Republic of Germany.

-
56. *Guidelines for the Preregistration Testing of Plant Protection Products Part IV 3-4*, (June 1990); *Testing Residue Behaviour - Residue Test on Processed Plant Products (Processing guideline)*; Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Federal Republic of Germany.
 57. *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.7485 Metabolism and Pharmacokinetics*, (August 1995), United States Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7101).
 58. *Hydrolytic Stability of Chemicals-a Comparison of EPA and OECD Protocols and Suggestions for a Combined Universal Method*, B. T. Grayson; *Pestic. Sci.*, 1986. pp. 17, 277-286.
 59. *Implementation of a Good Laboratory Practice Program in Canada*, 200th ACS meeting, Washington, DC (Aug. 1990).
 60. *Interim Guideline Edition No. 1 - Residue Guideline No. 1 to 11, Animal Transfer Studies*, August 1995, Draft, Private Communication with R. Eichner, Australia New Zealand Food Authority, Canberra, Australia, Oct. 95.
 61. *International Conference on Harmonisation: Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability*, Notice (Docket No. 96D-0030), *Federal Register*, (Vol. 61, (46), 1996), Notices, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
 62. *International Conference on Harmonisation: Guidelines on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability*, (Docket No. 94D-0016), *Federal Register*, (Vol. 60 (40), 1995), Notices, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
 63. *International Conference on Harmonisation; Draft Guideline on the Validation of Analytical Procedures; Methodology; Availability*, (March 6, 1996), U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; *Federal Register*; Vol. 61, No. 46, Docket No. 96-5296.
 64. *Investigations with Selected Plant Protection Products to Ascertain Comparability of Residue Behaviour in Various Crop Commodities*, (July 1990), J.R. Lundehn, H.G. Nolting, H. Parnemann, J. Siebers, J. A., B. Krebs, G. Timme, H.F. Walter, Berlin, Germany.
 65. *Issues in Bioequivalence: An Industrial Scientist's Perspective*, (1994), P. K. Narang., ISBN: 08493-6930, by CRC Press, Inc.

-
66. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part II: Storage Stability of Residue Samples*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 67. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part VI: Tests for Residues in Water*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, P. Hertl, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, F. Schmider, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 68. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part V: Studies on Degradation in Soil*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, P. Hertl, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, F. Schmider, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 69. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part I: Studies with plants; A: General Part*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 70. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part I: Studies with plants; B: Special Part*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 71. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part IV: Feeding Studies With Farm Animals*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, P. Hertl, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 72. *IVA-Guidelines, Residue Studies, Part III: Processing Studies With Crops*, (1992), P. Beutel, H. Frehse, B. Krebs, H. Morgenthaler, H.-J. Scheuermann, G. Timme, Industrieverband Agrar e. V., Fachbereich Pflanzenschutz, KarlstraBe 21, 603269 Frankfurt, Germany.
 73. Joint FAO/WHO Food Standards Programme; Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling; Nineteenth Session; *Criteria for Evaluating Acceptable Methods of Analysis for Codex Purposes; Methods of Analysis or Method Criteria?* (January 1994), Food and Agriculture Organization of the United Nations.
 74. *Limit of Detection, A Closer Look at the IUPAC Definition*; Analytical Chemistry, Vol. 55, No. 7, (June 1983), Gary L. Long, J.D. Winefordner, American Chemical Society, pp. 712-720.

-
75. *Manufacture of Optically Active Materials: an Agrochemicals Perspective*, (1996), John Crosby, Process Development Department, Pesticide Science, Vol. 46, pp.11-31.
 76. *Metabolism in Food-producing Animals: Objectives, Study Design, Unique Features*, N.E. Weber and S.K. Collinger, from *The Mammalian Metabolism of Agrochemicals* (edited by D.H. Hutson, G. D. Paulson) Vol. 8, Progress in Pesticide Biochemistry and toxicology, John Wiley and Sons. (ISBN 0-471-95155-2).
 77. *Modern Standards in Pesticide Metabolism Studies*, 1986 British Crop Protection Conference - Pests and Diseases, R. Huber, Thornton Heath, Surrey, BCPC Publications. pp. 449-457.
 78. *MRLs in the World Market: Trade Issues*, (1994), E. Celma, A. Yague, M. Freund, U. Golner, N.F. Ives, W.J. Murray, S.S. Wong, C.H. Hung, Zhuang Wu-ji, Liu Sheng-ming, J.E. Reeve.
 79. *Occurrence of Pesticide Residues in Selected Agricultural Food Commodities Available in Canada*, E. Neidert, P. W. Saschenbrecker, *Journal of AOAC International*, Vol. 79, No. 2 (1996); pp. 549-566.
 80. *OPP Comments on Proposed AEIC Guidelines for Acceptance of Data From Immunochemistry Methods*, (October 27, 1993), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
 81. *Overview of Subdivision O: Residue Chemistry Guidelines*, (1989) Phase 3 Technical Guidance, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
 82. *Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Residue Chemistry*, U.S. Environmental Protection Agency (July 1992).
 83. *Pesticide Tolerances; Revision of Crop Groups*, (1995), U.S. Environmental Protection Agency, 40 CFR Part 180, [OPP-300269A; FRL-4939-9] RIN 2070-AB78.
 84. *Pesticide Assessment Guidelines Subdivision O: Residue Chemistry*, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide and Toxic Substances, (October 1982), R.D. Schmitt.
 85. *Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Residue Chemistry/Follow-up Guidance For; Updated Livestock Feeds Tables, Aspirated Grain Fractions (Grain Dust): A Tolerance Perspective, Calculating Livestock Dietary Exposure, Number of Location of Domestic Crop Field Trials*; U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (H7508W) EPA 738-K-94-001 (June 1994).
 86. *Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Residue Chemistry/Environmental Fate Follow Up Guidance For Conducting Rotational Crop Studies*, (February 1993), U.S.

-
- Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, (EPA 738-B-93-001, H7508W).
87. *Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Residue Chemistry/Follow-up Guidance For; Generating Storage Stability Data; Submission of Raw Data; Maximum Theoretical Concentration Factors; Flowchart Diagrams*, U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (February 1993) (H7508W) EPA 737-R-93-001.
 88. *Pesticide Field Residue Trials Guidelines and General Procedures for Good Laboratory Practices Environmental Chemistry Section*, (April 7, 1989), S.L. Harrison, J.P. Wargo, D.M. Mason, Rhone-Poulenc Ag Company, Environmental Chemistry Section, 65 pages.
 89. *Pesticide Assessment Guidelines, Subdivisions N,E and K, Guideline for the Independent Laboratory Validation of Environmental Chemistry Methods*, D. A. Marlow, D. D. McDaniel, A. E. Dupuy, Jr., E. M. Leovey.
 90. *Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Residue Chemistry, Follow-up, Guidance for: Conducting Plant and Livestock Metabolism Studies*, (July 1992), United States Environmental Protection Agency, (EPA/738-B-92-001)
 91. *Pesticide Registration Data Requirements*, (September 14, 1994), U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, RIN # 2070-AC12 [OPP-33005; FRL-3798-41] 40 CFR Part 158.
 92. *Pesticide Assessment Guidelines Subdivision O; Residue Chemistry*, (October 1982), by Richard D. Schmitt, & Robert K. Hitch United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington DC 20460, (EPA-540/9-82-023).
 93. *Pesticides; Limited Testing Finds Few Exported Unregistered Pesticide Violations on Imported Food*, (October 1993), United States General Accounting Office (GAO/RCED-94-1), Report to the Chairman, Committee on Agriculture, Nutrition, and Forestry, U.S. Senate.
 94. *Pesticides; A Comparative Study of Industrialized Nations' Regulatory Systems*, (July 1993), United States General Accounting Office, Report to the Chairman, Committee on Agriculture, Nutrition, and Forestry, U.S. Senate.
 95. *Plant-Pesticides Subject to the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act*, Environmental Protection Agency, [OPP-300369; FRL-4755-3] RIN # 2070-AC02; (November 23, 1994).
 96. *Practical Protocols for the Laboratory*, 200th ACS Meeting, Washington, D.C. (1990), G. Burnett, CIBA-CEIGY Corporation, Agricultural Division, Greensboro, NC.
-

-
97. *Product Chemistry from the Formulation Perspective*, by J.F. Wright, Abstract of Papers, Part 1, 200th, ACS National Meeting, Washington, D.C.
 98. *Product Properties Test Guidelines OPPTS 830.1550 Product Identity and Composition*, (July 1995), U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7101) EPA 712-C-95-006.
 99. *Product Properties Test Guidelines OPPTS 830.7550 Partition Coefficient (n-Octanol/H₂O), Shake-flask Method*, (July 1995), U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7101) EPA 712-C-95-038.
 100. *Progress in Harmonization of Bioavailability and Bioequivalence Standards*, I.J. McGilveray, Canadian Federal Department of Health, Health Protection Branch, Bureau of Drug Research, 1993.
 101. *Protocols for Field Studies*, M.S. Barge, FMC Corporation Princeton, N.J. (1990), Abstracts of Papers, Part 1, 200th, ACS National Meeting, Washington, D.C. ISBN; 8412-1861-7.
 102. *Quality Control in Water Analyses, The Definitions and Principles Underlying the Practice of Quality Control Need to be Critically Evaluated*, C. J. Kirchmer, American Chemical Society, Environmental Science & Technology; Vol. 17, No. 4 (1983) 8 pages.
 103. *Quality Control: Quality Assurance in the Analysis of Foods for Trace Constituents*, W. Horwitz, L. R. Kamps, and K. W. Boyer, Food and Drug Administration, Bureau of Foods, Association of Official Analytical Chemists, Inc., Vol. 63(6), 1980, ISBN 0004-5756.
 104. *Recommended Approaches to the Production and Evaluation of Data on Pesticide Residues in Food*, (1982), IUPAC Reports on Pesticides (16), prepared for publication by J.A.R. Bates, Plant Production & Protection Division, FAO, Rome, Italy, Pure & Appl. Chem., Vol. 54, No. 7, pp. 1361-1450.
 105. *Regulatory Aspects of Bound Residues (Chemistry); Residue Reviews, Volume 97; (1986)*, M. F. Kovacs, Jr.
 106. *Report of Working Group 6 "Validation of Test Methods" ILAC Committee 3*, (1993), Dr. Reuter, The Hague, NL.
 107. *Report of the Committee on Collaborative Interlaboratory Studies*, J. Assoc. Off. Anal. Chem. (Vol. 67. No. 2, 1984) pp. 432-440.

-
108. *Request of Comments on the Proposed Draft General Guidelines on Sampling at Step 3*, (November 1996), Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.
 109. *Request for Comments on Methods of Analysis and Sampling for Pesticide Residues*, (July 1996), Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, CL 1996/16 - PR.
 110. *Residue Chemistry Guidelines*, (October 1982), U.S. Environmental Protection Agency, Pesticide Assessment Guidelines Subdivision O, Residue Chemistry, EPA Report #540/9-82-023.
 111. *Residue Chemistry Guidelines*, (August 1996), U.S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Test Guidelines*, OPPTS 860. 1000 -1900, EPA 712-C-96-174.
 112. *Response to Request for Comment from EPA Office of Science and Technology - Office of Water: Approaches to Streamlining Analytical Approval of Methods at 40 CFR 136 and Flexibility in Existing Test Methods*; (1995); AOAC International; N. Palmer.
 113. *Revised Policy on Label Claims for Tank Mixing*, PR Notice 82-1; U.S. Environmental Protection Agency; Office of Pesticides and Toxic Substances; (1982).
 114. *Standard Operating Procedure for Writing Protocols for Residue Studies*, (1992), Rhone-Poulenc Ag Company, Environmental, 29 pages.
 115. *Standard Operating Procedures for Field Studies*, J. P. Ussary, ICI Americas, Inc., Agricultural Products Group, Goldsboro, NC.
 116. *Stereochemical Considerations in Bioavailability Studies*, (1994), W. R. Ravis, and J.S. Owen, from *Generics and Bioequivalence*, edited by A. J. Jackson, (Chapter 7) ISBN: 08493-6930-4/94, CRC Press Inc.
 117. *Study Concerning the Application of Article 10.1 and 10.2 of Directive 91/414/EEC Incorporating Draft Guidelines and Forms for Applicants and for the Competent Authorities of the Member States (Mutual Recognition of Tests, Analyses, Studies and Authorizations*, (September 1996), private communication, M. R. Lynch, Dublin, Ireland.
 118. *Symposium on GLPs: Practical Applications for Laboratory and Field Studies, Livestock Studies*, G. J. Marco, R. A. Novak, J. H. Hochman, Marco-Tech, Greensboro, NC, Abstract of Papers, Part 1, 200th, ACS National Meeting, Washington, D.C.
 119. *Tests on the Amount of Residue Remaining*, 40 CFR Ch. 1 (7-1-94 Edition), U.S. Government Printing Office.

-
120. *The Definition and Estimation of the Detection Limit*., (November 1992), Canadian Association for Environmental Analytical Laboratories (CAEAL) Inc.
 121. *The OECD Principles of Good Laboratory Practice, OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring*, Number 1, Environment Directorate, (1992). Organisation for Economic Co-Operation and Development, Environment Monograph No. 45.
 122. *The FDA Perspective on the Development of Stereoisomers*, Wilson H. DeCamp, Division of Anti-Infective Drug Products, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, (1989) A. R. Liss, Inc., Chirality, Vol. 1, pp.2-6.
 123. *Tolerance Enforcement Methods - Independent Laboratory Confirmation by Petitioner*, (1988), D. P. Wright, Jr., U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Beltsville, Md., U.S.
 124. *Validation of Methods Used In Crisis Situations: Task Force Report*, H. B.S. Conacher, Health and Welfare Canada, Health Protection Branch, Food Research Division, *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, Vol. 73(2), 1990.
 125. *Validation of Pesticide Residue Methods in Support of Registration, Aspects of the Environmental Protection Agency's Laboratory Program*, W. R. Bontoyan, ACS Symposium Series 446, *Pesticide Residues and Food Safety : A Harvest of Viewpoints*, © 1991 American Chemical Society, 0097-6156.
 126. *Validation of Analytical Methods for Pesticide Residues and Confirmation of Results*, H.B.S. Conacher, Food Research Division, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, October 1988.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 1

IDENTIFICATION DES PRODUITS CHIMIQUES

1.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux données exigées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif. Elle doit être utilisée conjointement avec les *Lignes directrices sur les produits chimiques*, projets de directive d'homologation (ou directives de remplacement) Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré* et Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués*.

1.2 Introduction

L'Agence a besoin d'information pour identifier exactement les constituants d'un mélange technique, pour comparer les compositions des substances d'essai, c.-à-d. les matières actives, dans tous les essais chimiques et toxicologiques requis, et pour identifier les composés autres que les matières actives qui pourraient être visés par la réglementation, c.-à-d. qui exigeraient la définition d'une limite maximale de résidus (LMR) ou une exemption.

1.3 Les produits chimiques (y compris les produits antiparasitaires)

Les données requises pour identifier les composés sont essentiellement les mêmes que celles indiquées dans les projets de directive d'homologation Dir98-04 et Dir98-03 (ou les directives de remplacement) qui portent respectivement sur les données chimiques requises pour la matière active de qualité technique et le produit final. Outre les données exigées par les *Lignes directrices sur les produits chimiques*, la demande doit comprendre une évaluation des impuretés qui pourraient présenter des résidus préoccupants. Lorsqu'une impureté est susceptible de représenter un résidu préoccupant dans un aliment pour les humains ou pour les animaux, il faut fournir les données concernant le résidu de cette impureté, comme l'exigent les sections 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage* à 10, *Aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale*. Pour déterminer s'il faut fournir des données sur le résidu d'une impureté, il faut se baser sur la stabilité, la toxicité et la détectabilité de l'impureté.

1.4 Information requise pour d'autres produits chimiques et adjuvants

Les adjuvants d'une formulation doivent être identifiés complètement : noms chimiques et noms commerciaux. Les numéros du Chemical Abstract (CAS) doivent être indiqués le cas échéant. Les noms chimiques doivent être présentés de la même façon que pour les adjuvants, comme il est décrit dans la directive d'homologation de l'ARLA Dir93-15 *Critères d'homologation des adjuvants*. Lorsque le demandeur ne connaît que le nom commercial du produit, il doit demander au fournisseur de l'adjuvant de faire parvenir directement à l'ARLA une description du produit, notamment le nom CAS, la structure, le degré de pureté et la nature de l'adjuvant. Lorsqu'un

adjuvant n'a pas encore été autorisé, il faut le mentionner et présenter une demande d'autorisation comme il est décrit à la section 11, *LMR proposées*.

1.5 Références

1. Directives d'homologation de l'ARLA,

Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré.*

Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués.*

2. Directive d'homologation Dir93-15, *Critères d'homologation des adjuvants*, 28 octobre 1993.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 2

NATURE DES RÉSIDUS — VÉGÉTAUX, ANIMAUX D'ÉLEVAGE

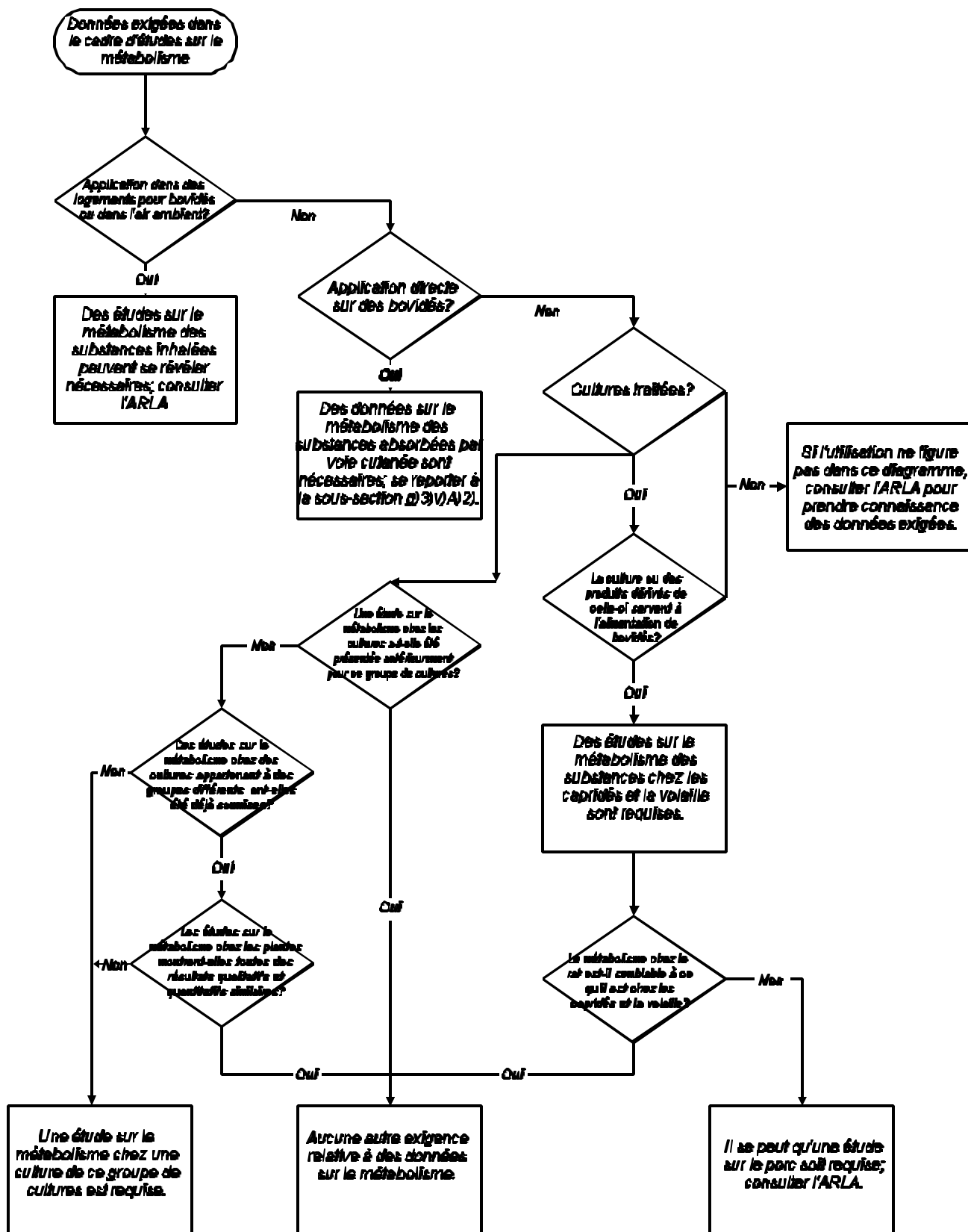
2.1 Préface

La présente ligne directrice décrit les données exigées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif et de la *Loi relative aux aliments du bétail*.

2.2 But

Les études métabolique sur les pesticides servent à déterminer qualitativement et quantitativement la transformation métabolique des matières actives, leur translocation et leur élimination; elles nous permettent d'examiner ce qu'il advient d'un pesticide appliqué aux végétaux ou aux animaux d'élevage. Nombre de pesticides se transforment (biologiquement ou non) et se dégradent au moment de leur application sur le sol, dans l'eau, sur les cultures et les animaux d'élevage, ou par la suite. Il faut donc déterminer la nature (la composition) du résidu final pour pouvoir développer des méthodes complètes de détection et de détermination quantitative des résidus. Pour cela, on doit marquer le pesticide au moyen d'un atome radioactif afin de suivre la translocation/l'élimination du composé étudié et de déterminer le profil qualitatif et quantitatif de la matière active initiale et de ses métabolites chez les végétaux et chez les animaux d'élevage. Une bonne caractérisation/identification des résidus dépend de nombreux facteurs. Chez les végétaux il faut ordinairement procéder à des études métaboliques chez au moins trois cultures différentes (sauf si le pesticide doit être employé uniquement sur une ou deux cultures du même type, p.ex., des légume-tubercules, des légumineuses, des oléagineux). Lorsque le métabolisme du pesticide est similaire (voies métaboliques et principaux métabolites) dans trois différents types de cultures (dont les propriétés culturales sont franchement distinctes), on suppose alors qu'il l'est avec les autres types de cultures. Lorsque le pesticide est appliqué à des cultures servant à l'alimentation des animaux d'élevage ou lorsqu'il est destiné au traitement de ces animaux, on doit alors procéder à des études chez des animaux en plus des études chez des végétaux. En général, les études chez les animaux sont faites sur des ruminants (chèvres), et sur la volaille (poulets).

Le diagramme suivant présente les exigences en matière de données sur le métabolisme pour les végétaux et les animaux d'élevage.



2.3 Introduction

2.3.1 Généralités

- i) Les résultats obtenus *in vitro* sont utiles pour déterminer si le pesticide est susceptible de s'hydrolyser (hydrolyse acide, basique ou enzymatique), de s'oxyder ou d'être réduit, photolysé ou autrement transformé, mais il faut ordinairement présenter d'autres données pour établir le devenir dans l'environnement du produit et ses effets sur les plantes et les animaux. Il faut tenir de telles études métaboliques toutes les fois où il est établi qu'un pesticide est appliqué sur des produits alimentaires. Sur la foi des résultats de caractérisation/identification, le demandeur doit proposer une définition chimique du « résidu préoccupant » (RP) et le Comité sur le métabolisme mis sur pied par l'Agence doit la confirmer. L'expression « résidu préoccupant » décrit l'ensemble du pesticide initial et de ses produits de dégradation, de ses métabolites et des impuretés qui sont sources de préoccupations sur le plan toxicologique. Normalement, tous les constituants du RP sont inclus dans l'expression de la limite maximale de résidus (LMR) du pesticide considéré, et des méthodes d'analyse des résidus doivent être développées de manière à tenir compte de tous les constituants du RP. En outre, aux termes de la Division 15 (B15.002(1)) des LRAD, lorsque la concentration d'un (de) résidu(s) dépasse 0,1 ppm, le(s) résidu(s) en question doi(ven)t être inclus dans le RP pouvant faire l'objet d'une exemption en vertu de la Division 15(B15.002(2)) des LRAD. Par ailleurs, une exemption peut être accordée si le demandeur parvient à établir, au moyen d'études scientifiques, que le résidu est qualitativement et quantitativement identique à un composé naturel.
- ii) Souvent, l'identification des constituants du résidu final et la définition du RP soulèvent des problèmes complexes qu'on doit résoudre avant d'en arriver à des méthodes d'analyse finale et d'amasser des données quantitatives sur le résidu. Le demandeur voudra peut-être consulter les chimistes et les toxicologues de l'Agence pour vérifier si le résidu a été caractérisé/identifié adéquatement, quels métabolites doivent être inclus parmi les composés visés par la LMR et quels constituants du résidu doivent être déterminés au moyen des méthodes d'analyse du résidu. Pour savoir si le résidu a été caractérisé/identifié adéquatement, on vérifiera le degré d'activité des constituants non identifiés, on tiendra compte de l'importance, sur le plan des apports alimentaires pour les végétaux ou pour les animaux, du produit végétal ou animal contenant les constituants non identifiés, on examinera la structure chimique de la matière active et de ses métabolites identifiés, et on vérifiera la toxicité de composés chimiques de structure semblable à celle des métabolites possibles.
- iii) Le demandeur doit esquisser, de préférence sous forme schématique, les voies de dégradation ou le métabolisme du résidu, chez les plantes et chez les animaux, et indiquer clairement l'efficacité de la ou des méthodes d'analyse pour doser les constituants du résidu dans le produit agricole brut (PAB)/échantillon et dans le résidu d'une extraction classique, c.-à-d. dans la fraction fixée. Il doit fournir des photographies ou des autoradiogrammes de chromatographie sur couche mince (CCM), des chromatogrammes de chromatographie sur

papier ou des autoradiogrammes des végétaux traités avec des pesticides marqués. Ces renseignements faciliteront considérablement l'évaluation des résultats. Le demandeur doit aussi fournir, sous forme d'imprimé et en WP, le profil métabolique des structures chimiques décrivant les chaînes de transformation. En outre, il doit indiquer les noms attribués aux composés par le CAS et par l'UICPA dans un tableau à entrées numérotées renvoyant aux structures identifiées dans le profil par des chiffres romains (se reporter aux directives d'homologation Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré* et Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués*).

- iv) Le demandeur doit rester à l'affût de métabolites nouveaux ou imprévisibles du pesticide susceptibles de modifier les valeurs recommandées pour la LMR. Lorsque la structure d'un métabolite ou d'un produit de transformation est identique à un autre pesticide chimique homologué, le demandeur doit en informer l'Agence.

2.3.2 Nature du résidu dans les végétaux

- i) Pour des raisons de commodité, l'expression « métabolisme du résidu chez les végétaux » sert ici à décrire la formation de tous les produits de transformation du pesticide en surface ou à l'intérieur des végétaux, que ces produits soient le résultat de processus métaboliques dans les plantes ou non. Pour que des études métaboliques chez des végétaux soient adéquates, elles doivent remplir à tout le moins les quatre fonctions suivantes :
 - A) Elles conduisent à une estimation du résidu radioactif final total dans les cultures traitées.
 - B) Elles identifient les principaux constituants du résidu final; elles indiquent par le fait-même quels constituants il faut chercher lors des études quantitatives du résidu.
 - C) Elles indiquent la répartition des résidus, p.ex., elles indiquent si le pesticide est absorbé par les racines ou par le feuillage, s'il se produit une translocation ou encore si les résidus restent uniquement en surface.
 - D) Elles démontrent l'efficacité des méthodes d'extraction des différents constituants du résidu.
- ii) Il faut soumettre une étude métabolique pour chaque type de plantes à traiter avec le pesticide. Le demandeur doit aussi fournir l'une des cultures représentatives des groupes de cultures (section 15, *Groupes de cultures*) si la culture traitée y est énumérée ou s'il prévoit établir une LMR pour le groupe de cultures. Par exemple, celles chez le haricot seraient

représentatives du métabolisme du résidu chez toutes les légumineuses, mais elles ne seraient pas valables pour les légumes-racines comme la pomme de terre ou la carotte. En général, une étude métabolique est requise par groupe de cultures, conformément à la section 15, *Groupes de cultures*.

- iii) Lorsque les résultats de trois études métaboliques chez des cultures différentes montrent l'existence d'une voie métabolique semblable dans les trois cultures, il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres études métaboliques. On incite le demandeur à consulter l'Agence pour savoir chez quelles cultures effectuer les études métaboliques lorsque plusieurs produits peuvent être traités avec le pesticide, de manière à ce que les principaux produits alimentaires soient représentés dans les études choisies et approuvées.

2.3.3 Nature du résidu chez les animaux d'élevage

- i) Ces études ont pour objectif de déterminer la nature du résidu dans les tissus comestibles des animaux d'élevage, le lait et les oeufs. Il faut procéder à des études métaboliques chez les animaux toutes les fois qu'un pesticide est utilisé directement sur des animaux d'élevage, sur des cultures ou sur des parties de plantes cultivées servant à alimenter ces animaux, ou encore lorsqu'il est appliqué dans des locaux logeant ces animaux. Pour savoir si des sous-produits de cultures sont utilisés comme aliments pour animaux, consulter le tableau I de la section 8, *Viande/lait/volaille/oeufs*.
- ii) En général, les données sur le métabolisme d'un pesticide chez des animaux de laboratoire, qui sont requises en vertu de la section des présentes lignes directrices portant sur la toxicologie, ne peuvent remplacer les données obtenues chez des animaux d'élevage. Celles sur les animaux de laboratoire doivent servir à confirmer le profil métabolique général du résidu chez les animaux. Elles peuvent cependant être reproduites ou citées en référence dans la section de la demande décrivant les propriétés chimiques du résidu, de manière à rendre possible une comparaison du métabolisme du résidu chez plusieurs espèces. Dans certains cas, ces données peuvent compléter les études métaboliques chez les animaux d'élevage qui ne parviennent pas à fournir une caractérisation/identification complète du résidu.
- iii) En général, on doit procéder à des études distinctes sur les ruminants et sur la volaille. Ordinairement, la chèvre et le poulet sont recommandés. Des études sur des animaux autres que des ruminants (le porc) peuvent être nécessaires si le métabolisme du résidu chez le rat diffère sensiblement de celui déterminé chez la chèvre ou le poulet. En outre, d'autres études seront peut-être nécessaires s'il est proposé d'appliquer le pesticide aux animaux d'élevage par inhalation ou par contact dermique. Ces études additionnelles doivent tenir compte de l'utilisation proposée du pesticide de manière à ce qu'il soit possible de déterminer si l'exposition par voie dermique ou par inhalation met en jeu les mêmes voies métaboliques que l'exposition par ingestion.

-
- iv) La dose minimale appliquée dans les études chez les animaux d'élevage doit correspondre approximativement au niveau d'exposition prévu par ingestion lorsqu'on administre aux animaux des aliments contenant le résidu en quantité égale à la LMR existante, recommandée ou anticipée sur les cultures; ou encore, la dose minimale doit correspondre à la dose recommandée pour le traitement direct des animaux. Ordinairement, on applique des doses en excès pour obtenir une concentration tissulaire du résidu suffisante pour le caractériser et l'identifier; il faut néanmoins veiller à ne pas appliquer des doses qui altèrent le profil métabolique du résidu. De toute manière, il faut appliquer une dose du résidu égale à au moins 10 ppm (10 mg/kg) d'aliments dans la ration des animaux d'élevage exposés par voie orale. Les ovins, les porcins, les chèvres et la volaille doivent ingérer des doses quotidiennes pendant au moins trois jours. Pour les études d'exposition par voie orale, les matières administrées ne doivent pas être constituées d'un mélange de la matière active et des métabolites d'origine végétale. Dans la majorité des cas, ces études doivent être basées sur l'administration du seul pesticide initial. Lorsqu'il est constaté que les métabolites d'origine végétale diffèrent de ceux d'origine animale, il peut être nécessaire de réaliser une étude séparée dans laquelle on administrera aux animaux d'élevage un métabolite uniquement d'origine végétale, en plus de l'étude réalisée avec le pesticide initial. L'exposition des animaux par traitement direct doit refléter l'utilisation projetée du pesticide quant au mode d'administration et à la matière administrée.
- v) L'Agence déconseille fortement la pratique consistant à exposer les animaux d'élevage à un prétraitement parce que des changements possibles de l'activité spécifique du composé initial et de ses métabolites peuvent donner lieu à une baisse de la radioactivité dans les tissus, le lait et les oeufs; cela masquerait l'importance du transfert du résidu et empêcherait d'identifier les constituants du résidu final. En outre, les différences qui en résulteraient sur le plan de l'activité spécifique des constituants du résidu radioactif total pourraient rendre difficile la comparaison des quantités relatives du produit initial et des métabolites. Cependant, l'Agence étudiera cas par cas les études où les animaux ont été prétraités. Si la radioactivité est faible au point d'empêcher l'identification des résidus, l'étude devra être reprise sans prétraitement.
- vi) Les animaux doivent être sacrifiés dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de l'exposition.
- vii) Le lait et les oeufs doivent être prélevés deux fois par jour. Dans les tissus à analyser, il faut inclure au moins des échantillons provenant des muscles, du foie, des reins (ruminants seulement) et du tissu adipeux. Il arrive souvent que la caractérisation du résidu dans les fèces et dans l'urine facilite celle du résidu trouvé en plus faible concentration dans les tissus, mais cette opération n'est pas requise.
- viii) L'étude métabolique chez les animaux d'élevage doit permettre avant tout d'identifier les composés nécessitant la mise au point de méthodes d'analyse et l'obtention de données de résidus. En outre, elle doit décrire la répartition du résidu dans les tissus, les oeufs et le lait.

Elle doit aussi permettre de déterminer l'efficacité de l'extraction des différents constituants du résidu de manière à ce qu'il soit possible d'intégrer des méthodes d'extraction/solubilisation du résidu aux méthodes d'analyse.

2.4 Examen de la méthode d'essai

2.4.1 Application du pesticide radiomarké

Le radiomarquage est le premier élément à considérer lors de la préparation d'une étude métabolique. Le marqueur doit se trouver sur la molécule à une position où il permet de retracer des produits d'hydrolyse ou des groupements qui pourraient avoir de l'importance sur le plan toxicologique. Pour l'étude, il faut utiliser la matière active de qualité technique radiomarkée. S'il existe des structures constituées de plusieurs noyaux ou de chaînes latérales importantes sur le plan toxicologique, on doit normalement procéder à des études distinctes mettant en évidence le marquage de chacun des noyaux ou de chacune des chaînes latérales. Il faut obtenir l'assurance que la position de marquage choisie ne correspond pas à un site labile. Pour cela, il faut situer le marqueur sur un cycle (de préférence) ou même employer un double marquage (dans ce cas, le marqueur est fixé à chacun des cycles d'une molécule qui en comporte deux, dans le cadre d'une même expérience, ou chaque cycle est marqué séparément dans des expériences distinctes. Le carbone 14 (^{14}C) est l'isotope dont l'emploi est recommandé lorsque c'est possible, mais l'isotope ^{32}P du phosphore et l'isotope ^{35}S du soufre ou d'autres éléments radioisotopiques peuvent se révéler être davantage appropriés lorsque la molécule ne contient pas d'atome de carbone, sinon sur une chaîne latérale labile. L'emploi du tritium (^3H) est fortement déconseillé. Lorsqu'une chaîne latérale potentiellement labile ou que le marquage au tritium est choisi, l'étude métabolique ne sera considérée comme adéquate que si toute l'activité importante dans les tissus de la plante ou de l'animal est identifiée au pesticide et qu'elle n'est pas associée à la perte du marqueur qui se serait détaché de la structure fondamentale de la molécule constituant le pesticide. D'autres facteurs, comme une activité spécifique élevée, sont souhaitables et sont ordinairement des éléments retrouvés dans un bon protocole expérimental d'étude métabolique faisant appel à des composés radiomarkés.

La méthode d'application et la dose de pesticide radiomarké à utiliser sont d'autres considérations initiales. Puisque l'objectif premier d'une étude métabolique est d'identifier les constituants chimiques d'un résidu, la dose doit être telle qu'elle permette d'obtenir une radioactivité assez élevée pour la caractérisation ou l'identification du résidu. En général, il faut employer une dose équivalant à au moins une fois la dose homologuée (1X) pour les études métaboliques chez les végétaux ou pour celles chez les animaux exposés par voie dermique. Dans le cas des études chez des animaux d'élevage exposés par ingestion, la dose doit être au moins sensiblement égale à l'exposition maximale prévue par l'alimentation et ne jamais être inférieure à 10 ppm dans la ration, c.-à-d. 10 mg par kg d'aliment. Avec certains pesticides et dans le cas de certaines utilisations, cependant, il est nécessaire d'appliquer des substances radioactives à des doses en excès. Plusieurs facteurs déterminent le choix de la dose. Dans le cas des herbicides, par exemple, le degré de phytotoxicité susceptible de stresser ou même de tuer une plante peut limiter la dose en

excès à utiliser. Peu importe le pesticide étudié, la dose minimale requise pour la caractérisation/identification des résidus (jusqu'à un maximum de 10 fois la dose (10X); voir ci-après) doit être appliquée dans le cadre des études métaboliques chez les végétaux, à moins que des facteurs comme la phytotoxicité ne l'empêchent. On doit aussi penser à la sécurité des personnes lorsqu'on emploie du matériel radioactif en grande quantité. Enfin, il faut tenir compte de ce qui suit lorsqu'on choisit la matière à administrer, la méthode d'application ou une dose pour les études métaboliques chez des animaux ou chez des végétaux :

- i) La plante doit être traitée avec le composé initial, de préférence sous la forme du produit formulé appliqué sur le terrain, c.-à-d. incluant tout mélange en cuve d'adjuvant préparé sur place. Lorsque le composé initial est appliqué en solution (le vecteur étant uniquement le solvant), le demandeur doit s'assurer de ne pas employer un solvant ou un additif du solvant aux propriétés photosensibilisantes, comme l'acétone ou la riboflavine.
- ii) Les études métaboliques chez les animaux d'élevage doivent refléter l'administration d'un seul composé, ordinairement le composé initial. Lorsque les métabolites d'origine végétale et d'origine animale sont les mêmes, il n'est généralement pas requis de procéder à des expériences additionnelles pour déterminer le métabolisme du pesticide chez des animaux recevant des métabolites d'origine végétale. Si un métabolite d'origine végétale constitue une partie importante du résidu final total (RFT) trouvé sur des aliments pour animaux ou s'il ne constitue pas aussi un métabolite d'origine animale, il peut alors être nécessaire de procéder à des études métaboliques chez des animaux d'élevage recevant le métabolite d'origine végétale.
- iii) L'activité spécifique de la substance marquée doit être suffisamment élevée pour donner un seuil acceptable de détection des résidus marqués au ^{14}C . Lorsque les résultats de la caractérisation/identification du résidu dans les cultures, le lait, les oeufs et les tissus animaux sont incomplets ou inexistantes à cause d'une trop faible activité, il revient à l'Agence de déterminer si le demandeur a fourni tous les efforts voulus pour obtenir une activité spécifique maximale afin que les doses produisent une radioactivité permettant de caractériser/identifier le résidu dans les organes comestibles des plantes ou des animaux.
- iv) Lorsqu'une faible radioactivité est obtenue malgré l'application de doses en excès, il se peut que le recours à un adjuvant ou à une matière inerte courante accentue l'absorption de la matière active par la plante ou l'animal (par voie dermique).
- v) Le choix de certaines cultures et de certains modes d'emploi du pesticide doit viser à obtenir la plus forte radioactivité dans les parties comestibles des plantes au moment de la récolte. Si un pesticide présente des profils d'emploi distincts (p.ex., application de présemis sur le sol et traitement foliaire), qui peuvent aboutir à deux situations métaboliques différentes, il faudra peut-être effectuer deux études métaboliques.

-
- vi) S'il est nécessaire d'appliquer des doses en excès d'un herbicide phytotoxique pour obtenir un degré suffisant de radioactivité en vue de caractériser/identifier les résidus, et qu'à cette dose apparaissent des effets phytotoxiques chez la plante étudiée, il est préférable de recueillir des données provenant de la plante endommagée plutôt que de n'avoir aucun résultat faute d'un résidu suffisamment radioactif. Toutefois, plutôt que d'utiliser ces plantes endommagées, il est préférable d'appliquer d'autres techniques comme la culture tissulaire, le recours à des plantes coupées et l'analyse de parties de plantes immatures.

2.4.2 Échantillonnage de parties de plantes

Pour la caractérisation/identification des résidus, il faut obtenir des échantillons de tous les PAB conformément au tableau I de la section 8, *Viande/lait/volaille/oeufs*. Il peut arriver qu'on envisage le prélèvement d'échantillons provenant de plantes immatures ne figurant pas à ce tableau comme moyen de faciliter la caractérisation/identification des résidus lorsqu'il est prévu que la concentration de ceux-ci sera faible chez les plantes parvenues à maturité. Même s'il n'est pas requis de prélever des parties de plantes immatures ne figurant pas au tableau I, cela peut faciliter la caractérisation/identification du résidu lorsque la valeur seuil (voir ci-après) est dépassée, mais que les résidus présentent des problèmes inhabituels de caractérisation/identification attribuables à leur faible concentration ou à la nature des métabolites formés. À noter que des produits comme le fourrage de maïs constituent des parties de plantes immatures, mais qu'on les considère à titre de PAB. Ces données peuvent nous renseigner suffisamment pour nous permettre de tirer des conclusions relativement à l'identité du résidu dans des parties de la plante parvenues à maturité. Le demandeur peut aussi souhaiter employer des parties mûres, mais non comestibles des plantes cultivées (p.ex., feuillage du pommier ou du plant de pomme de terre) pour l'aider à identifier les résidus trouvés dans les PAB à maturité. Cependant, si ce genre de renseignements est appelé à être déposé à l'appui de l'étude, il est préférable de montrer que les profils chromatographiques de résidus des parties comestibles et des parties non comestibles de la plante mûre sont semblables.

2.4.3 Étape de l'analyse

À cette étape d'une étude métabolique chez des végétaux ou des animaux, les parties végétales/animales à analyser sont prélevées, hachées ou homogénéisées, leur radioactivité totale est mesurée et les échantillons sont soumis à une extraction par une série de solvants ou encore des systèmes de solvants (aqueux notamment) de différentes polarités et pourvus d'autres caractéristiques choisies en fonction de la nature des résidus qu'on s'attend à trouver. Les résidus initialement obtenus constituent ce qu'on appelle les résidus extractibles. La caractérisation/identification nécessaire de cette fraction est résumée à la figure 1 (il s'agit d'un diagramme des valeurs seuils décrites à l'alinéa 2.4.4) de la présente ligne directrice.

Avant de nous attarder à la figure 1, nous allons définir les termes de caractérisation et d'identification des résidus :

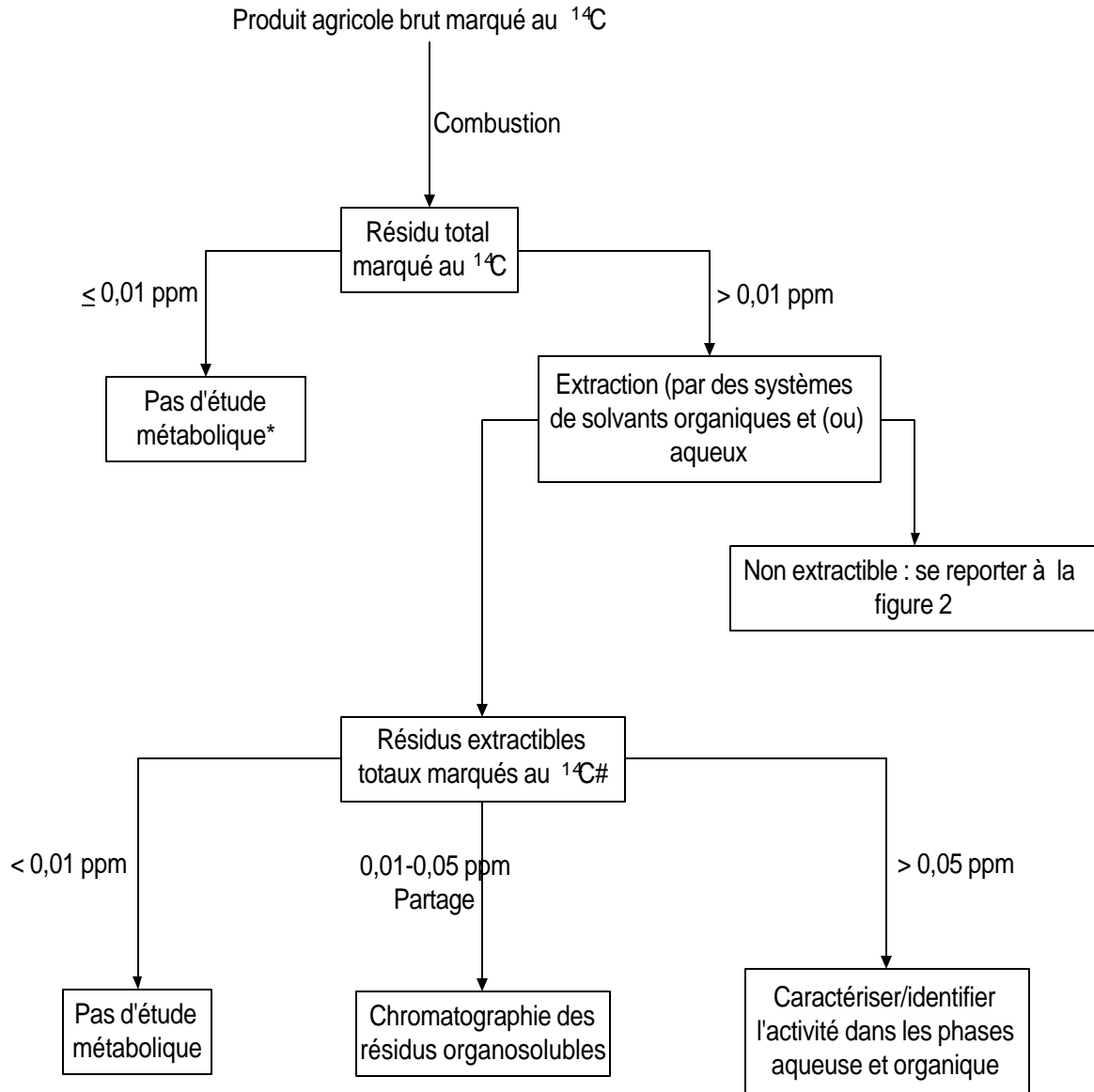
- i) L'identification fait référence à la détermination exacte de la structure des constituants du résidu final total. Ordinairement, on procède par comparaison du profil chromatographique

obtenu à ceux d'étalons et (ou) au moyen d'analyses spectroscopiques, soit la spectroscopie de masse (SM), la résonance magnétique nucléaire (RMN), etc.).

- ii) La caractérisation fait référence à la détermination de la nature générale ou des caractéristiques du résidu radioactif, à l'exclusion de l'étape de l'identification proprement dite des métabolites. Pour la caractérisation des résidus, on emploie des termes tels que organosoluble, hydrosoluble ou soluble dans l'eau, neutre, acide ou basique, polaire ou non polaire, non extractible/fixé, etc. La caractérisation peut aussi comprendre la description des groupes fonctionnels sur la molécule, à partir de la conversion à une structure commune ou à partir de réactions avec certains réactifs. Le degré de caractérisation indique à quel point on s'approche de l'étape de l'identification. Lorsque les résidus radioactifs ne sont pas identifiés, le degré de caractérisation requis pour une partie de la fraction radioactive totale dépend de plusieurs facteurs, notamment de la quantité du résidu, de la quantité du résidu final total déjà identifié, de l'importance de la culture comme aliment pour les humains ou les animaux, des préoccupations d'ordre toxicologique liées à une classe de composés, de l'importance soupçonnée du résidu évaluée à partir de la caractérisation déjà effectuée, et de la capacité des méthodes d'analyse de détecter des résidus caractérisés (c.-à-d. par conversion à une fraction commune), mais non identifiés. Cette radiovalidation de la méthode serait importante en vue du développement futur des méthodes utilisées pour vérifier le respect de la réglementation; elle le serait aussi lorsqu'une partie importante de la radioactivité est observée dans une matrice et qu'elle est répartie entre un grand nombre de fractions à une intensité inférieure à la valeur seuil, mais qu'il est possible de convertir en un ou deux composés distincts par oxydation ou par hydrolyse, par exemple. Par conséquent, les termes de caractérisation et d'identification ont un sens bien différent et ne sont pas synonymes.

Il faut employer au moins deux techniques d'analyse différentes pour l'identification des métabolites, sauf si une identification non ambiguë des métabolites est obtenue au moyen d'une méthode spectroscopique comme la chromatographie gaz-liquide/spectrométrie de masse (CGL/SM), etc., ou s'il est déterminé que le métabolite a une importance toxicologique minimale à cause de sa faible concentration absolue (<0,05 ppm) ou de son faible pourcentage dans le résidu final total (<10% du RFT). Dans le second cas, il sera acceptable de procéder à l'identification au moyen d'une technique comme la coélution avec des étalons. Ces valeurs seuils servent d'indication et ne peuvent être appliquées aux cas où l'on soupçonne qu'un métabolite est à la source de préoccupations particulières sur le plan toxicologique ou lorsqu'un métabolite qui représente <10% du RFT correspond à une concentration absolue élevée de résidu. En principe, l'Agence n'acceptera pas qu'une technique chromatographique utilisant la même phase stationnaire avec deux systèmes de solvants différents soit considérée comme un moyen de vérifier l'identité d'un métabolite« par deux méthodes ».

Figure 1 : Études du métabolisme - Stratégie de caractérisation/identification des résidus extractibles des végétaux et des animaux d'élevage- (* = sauf si source de préoccupation d'ordre toxicologique; # = renvoie à la figure 2).



2.4.4 Stratégie pour déterminer quand il faut procéder à l'identification des métabolites

La figure 1 décrit la stratégie applicable aux résidus polaires et non polaires extractibles que la société Ciba-Geigy a mise au point (référence 2, alinéa 2.8 (2)), et qui était initialement employée avant tout pour les études métaboliques chez les animaux. Les valeurs seuils de radioactivité (présentées à la figure 1) indiquent quelles mesures de caractérisation/identification il faut appliquer pour chacun des PAB. Lorsque la fraction radioactive totale est $\leq 0,01$ ppm ou moins dans des tissus végétaux ou animaux, il n'est pas nécessaire de distinguer les composés radioactifs sauf si les résidus trouvés sont à l'origine de préoccupations d'ordre toxicologique à de plus faibles concentrations. Lorsque cette activité dépasse $\leq 0,01$ ppm, il faut procéder à une extraction avec des solvants ou des systèmes de solvants (aqueux notamment) de diverses polarités. Il faut ensuite mesurer le degré d'activité de la fraction extractible et de la fraction non extractible pour déterminer le degré de caractérisation requis. Lorsque la radioactivité de la fraction extractible correspond à $\leq 0,01$ ppm ou moins, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'examen. Lorsqu'elle est de l'ordre de $\leq 0,01$ à $0,05$ ppm, il y aurait lieu de déterminer la répartition entre les solvants aqueux et les solvants organiques et de faire suivre cette étape d'une analyse chromatographique (CLHP) pour mesurer l'activité de la fraction soluble dans la phase organique. Le profil chromatographique de cette activité peut être comparé à celui du pesticide initial et de ses métabolites probables (caractérisation et (ou) identification). Lorsque l'activité de la fraction extractible dépasse $\leq 0,05$ ppm, il faut tenter de caractériser/identifier complètement les deux fractions, organosoluble et hydrosoluble.

Il importe d'identifier les constituants des fractions hydrosolubles radioactives puisqu'elles peuvent contenir des composés toxiques. Mais pour ces fractions, la valeur seuil qui déterminerait quand procéder à la caractérisation/identification serait la plus élevée des deux valeurs suivantes : $0,05$ ppm ou 10% du RFT. Bien entendu, les cas d'exception seraient liés à des préoccupations d'ordre toxicologique associées à des résidus susceptibles de se trouver à des concentrations inférieures à ces valeurs seuils. Il faut confirmer l'identité des métabolites au moyen d'une seconde technique, spectroscopique de préférence, comme nous l'avons dit plus tôt.

L'expression « caractérisation/identification complète » des résidus extractibles trouvés à une concentration supérieure à $0,05$ ppm ne signifie pas forcément qu'il faille identifier individuellement les constituants ayant atteint cette concentration. Il n'est ordinairement pas nécessaire d'identifier les résidus individuels à faible concentration (à la fois en termes de ppm et de % du résidu total) si les constituants principaux du résidu l'ont été. Par exemple, lorsque l'activité totale dans la partie d'une plante correspond à 3 ppm et qu'elle est expliquée à 75% par l'identification formelle de certains constituants, il est peu probable qu'on doive identifier une série de résidus individuels dont la concentration est de l'ordre de $0,05$ à $0,1$ ppm. Par ailleurs, l'Agence s'attendrait à ce que le demandeur fasse des efforts sérieux pour identifier les résidus trouvés aux concentrations de $0,05$ à $0,1$ ppm si l'activité totale n'était que de $0,3$ ppm.

Les taux de radioactivité indiqués à la figure 1 s'appliquent, indépendamment de la dose employée pour les études métaboliques chez les plantes. Toutefois, cette disposition n'est pas destinée à décourager l'emploi de doses en excès lorsqu'elles sont nécessaires pour porter le taux de radioactivité à un niveau compatible avec la détermination du métabolisme du résidu chez le végétal. Si la dose employée ne suffit pas à donner un taux de radioactivité permettant de caractériser/identifier les résidus, des études additionnelles pourraient être requises, à des doses supérieures, jusqu'au point où les effets phytotoxiques deviennent inacceptables. La dose en excès maximale exigée pour une étude métabolique chez un végétal est de 10 X dans les cas où les résidus se trouvent en faible concentration dans un aliment pour animaux. Il importe de noter que, normalement, les études métaboliques chez des végétaux qui ont peu ou pas permis d'identifier les résidus ne seront pas reconnues comme preuve à l'appui de nouvelles utilisations associées à différentes formes de traitement, particulièrement les modes d'application laissant davantage de résidus. L'extraction par fluide supercritique ou l'extraction dans un four à micro-ondes sont des méthodes très efficaces et non destructives de solubilisation des résidus, et elles sont recommandées.

2.4.5 Libération de résidus non extractibles/fixés

La suite de cette analyse portera sur les résidus radioactifs non extractibles/fixés et on y expliquera par quelles étapes on doit passer pour générer assez de renseignements afin de permettre à l'Agence de tirer ses conclusions sur le résidu final préoccupant chez les végétaux et les animaux d'élevage.

Il existe trois situations où l'on constate que des résidus radioactifs sur des végétaux et des animaux d'élevage sont « non extractibles ».

- i) L'incorporation dans des biomolécules (p.ex. acides aminés, sucres, etc.) qui se produit lorsque le composé d'essai est dégradé en courtes chaînes (ordinairement 1 ou 2 carbones) assimilées dans le pool du carbone et servant à la synthèse de nouveaux composés.
- ii) Une réaction chimique avec certains groupements sur des biomolécules pour former des composés fixés qui peuvent être libérés par d'autres réactions chimiques (p.ex., hydrolyse enzymatique ou acide/basique).
- iii) Enveloppement physique ou intégration d'un résidu radioactif à une matrice végétale/animale (comme la cellulose et la lignine dans le cas des végétaux). Pour libérer un résidu ainsi fixé, il peut être nécessaire de solubiliser le tissu, ordinairement en pratiquant une attaque avec une base; cependant, l'emploi de surfactants ou des ultrasons peut parfois permettre de libérer le résidu radioactif dans des conditions moins rigoureuses.

Dans le cas des résidus non extractibles/fixés, voici une marche à suivre qui clarifie la politique de l'Agence et fournit des détails précis relatifs à la caractérisation/identification de ces résidus.

La fraction solide végétale/animale extraite (figure 1) doit être analysée et s'il existe une radioactivité correspondant à la plus élevée des deux valeurs seuils suivantes, soit 0,05 ppm ou 10% du RFT, on doit tenter de libérer la fraction à l'origine de la radioactivité (figure 2). L'Agence insiste sur le fait que ces valeurs seuils ne seront pas nécessairement celles qu'elle appliquera si des résidus potentiels sont sources de préoccupations d'ordre toxicologique.

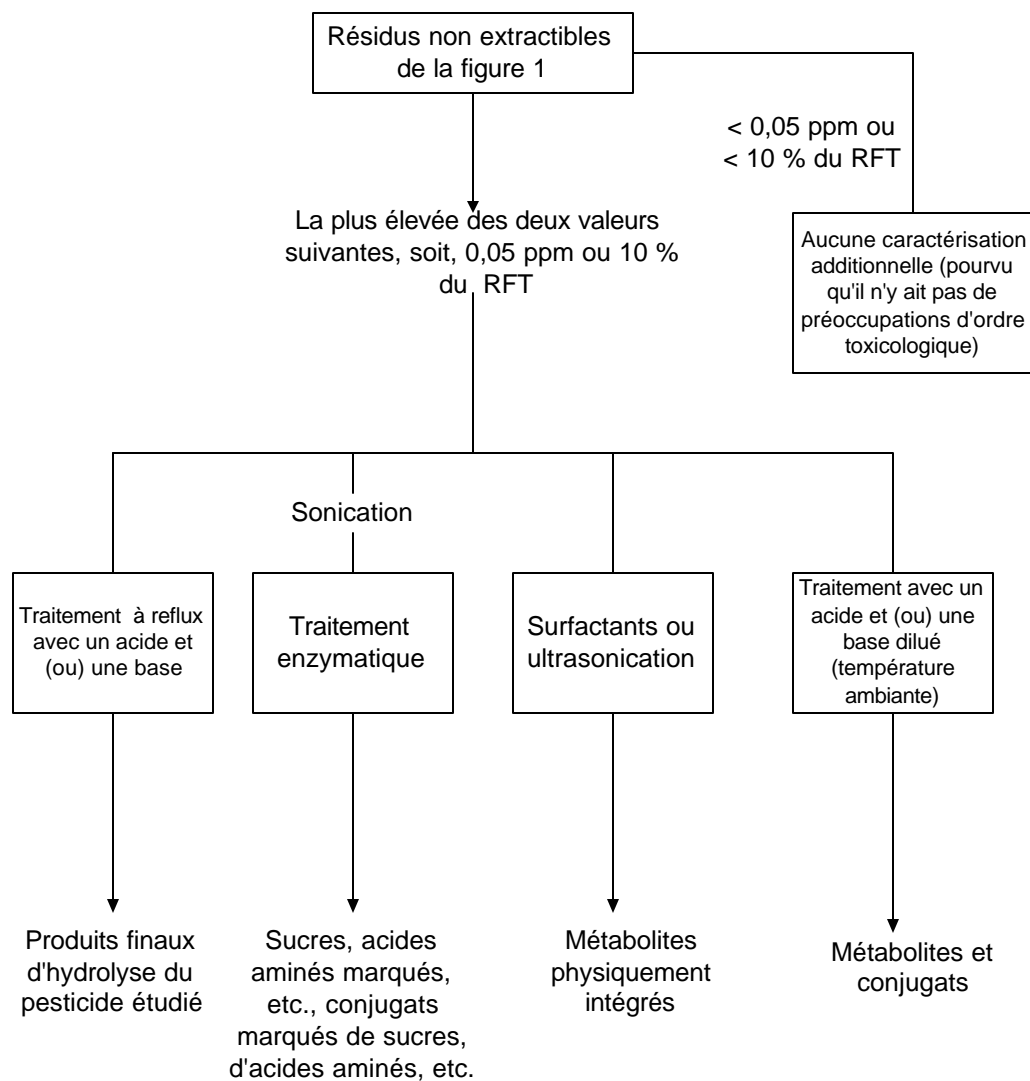
Les traitements peuvent être effectués sur des sous-échantillons ou l'un après l'autre. Voici des exemples des types de traitement applicables : traitement avec une base ou un acide dilué à température ambiante (à noter que ces méthodes doivent être employées initialement pour les études métaboliques et en vue du développement des méthodes), emploi de surfactants, emploi d'enzymes ou emploi d'acide 6N et (ou) de base 10N (méthode à reflux). Il faut garder en tête que les méthodes plus douces permettent une meilleure élucidation de la structure des métabolites libérés; c'est-à-dire que les méthodes à reflux libéreraient probablement les fractions sous forme de leurs produits finaux d'hydrolyse, lesquels pourraient n'avoir qu'un rapport lointain avec la forme conjuguée des produits radioactifs.

Un traitement avec un acide suivi d'un traitement avec une base, à température ambiante, produiront une hydrolyse douce des fractions conjuguées et peut-être le dégagement de biomolécules radioactives. Les surfactants peuvent libérer des résidus physiquement intégrés ou fixés aux membranes. Et puisque la rupture des membranes ou des parois cellulaires peut donner un meilleur accès des enzymes au substrat, il faut procéder à une sonification suivie d'un traitement avec une combinaison judicieusement choisies d'enzymes. Il faut confirmer chaque fois l'activité de toutes les enzymes utilisées à l'aide de témoins et de solutions étalons de substrats; ces expériences doivent être étayées. Ces opérations pourraient libérer des résidus fixés chimiquement, y compris des biomolécules radioactives. Les dernières étapes de libération comprendraient une hydrolyse à reflux par un acide et par une base qui devrait solubiliser les tissus végétaux/animaux. La radioactivité libérée à cette occasion serait probablement associée à des acides aminés, des sucres et des composés conjugués ou physiquement intégrés pouvant ou non être apparentés aux structures physiquement intégrées/fixées originelles. Il demeure que cette étape fournit des indices à l'effet que le résidu de pesticide peut être libéré, et elle peut fournir des données sur la radioactivité incorporée et apporter quelques renseignements sur la nature des métabolites (voir l'analyse ci-dessus).

Dans tous les cas, les échantillons, les homogénats et les extraits doivent être tamponnés et conservés à basse température, exception faite des étapes d'hydrolyse, afin de diminuer leur dégradation et la formation d'artéfacts (se reporter à l'alinéa 2.4.7) qui traite de la stabilité durant l'entreposage dans le cadre d'études métaboliques.)

La figure 2 décrit graphiquement les étapes précédentes.

Figure 2 : Caractérisation/identification des résidus non extractibles/fixés



-
- * En plus des précédentes techniques requises, il est possible d'appliquer de nouvelles techniques d'extraction à condition d'établir sur une base scientifique qu'il s'opère une solubilisation *in situ* des résidus au niveau des exocons ou des produits de conjugaison.

Retour à la figure 1 à la position #

Commentaires sur les figures 1 et 2

1. Il faut mesurer la radioactivité des résidus libérés à chacune des étapes de la figure 2; et si les valeurs seuils indiquées à la figure 1 et applicables aux résidus extractibles sont atteintes, il faut pratiquer un autre partage des fractions radioactives en employant différents solvants et systèmes de solvants, ainsi qu'une caractérisation et (ou) une identification selon le cas. Quant à la caractérisation, il importe d'insister sur le fait que le profil chromatographique des fractions radioactives libérées (notamment celles qui sont solubles dans l'eau) doit être comparé à celui du pesticide initial et de ses métabolites probables dont la structure s'apparente étroitement à celle du composé initial. Ce travail permet de voir si la fraction radioactive libérée diffère chimiquement de la molécule initiale. Si, après un traitement, l'activité de la fraction radioactive non extraite est $<0,05$ ppm ou $<10\%$ du RFT, il n'est pas nécessaire de tenter de récupérer davantage la fraction radioactive restante.
2. Les valeurs seuils indiquées à la figure 1 ont pour fonction de rendre inutile la caractérisation/identification des métabolites présents en concentration très faible ou négligeable. Dans de nombreux cas, cependant, un métabolite potentiellement important peut se séparer en de multiples fractions à cause de son mode de solubilisation et (ou) parce qu'il est présent à l'état libre et sous forme conjuguée tout à la fois. Pour que les valeurs seuils s'appliquent, particulièrement lorsque le RFT est réparti en de nombreuses fractions, il faut démontrer (p. ex. par analyse par CLHP de chaque fraction) qu'aucun métabolite unique n'est distribué entre les diverses fractions en quantité telle que le total combiné (la somme) de celui-ci dépasse de manière importante la valeur seuil.
3. Dans de nombreux cas, l'identification d'acides aminés, de sucres, de composés phénoliques, de nucléotides, etc. spécifiques radiomarqués peut rendre inutile la caractérisation/identification plus poussée des résidus fixés puisque cette situation indique bien souvent que le pesticide s'est dégradé en petites chaînes carbonées qui ont intégré le pool du carbone. Toutefois, cette conclusion ne s'applique pas aux composés marqués au tritium ou aux pesticides dont le ^{14}C est placé sur un site labile de la molécule du pesticide. Elle ne s'applique pas, non plus, lorsqu'un métabolite libéré, qui constitue une partie importante du résidu final total ($>10\%$ du RFT ou $>0,05$ ppm), n'a pas été identifié.
4. Lorsqu'une fraction comme la lignine, la cellulose ou une protéine, est radioactive, la radioactivité n'est pas forcément incorporée à des acides aminés ou à des sucres. Il peut s'agir de macromolécules biologiques sur lesquelles des parties radiomarquées du pesticide

se sont fixées par conjugaison chimique ou ont été physiquement capturées. Cette situation est très différente de celle où des macromolécules sont constituées d'éléments radiomarqués de faible masse moléculaire. Il appartient au demandeur de fournir les données appuyant scientifiquement l'une ou l'autre de ces possibilités (incorporation, conjugaison ou capture physique).

2.4.6 Remarques additionnelles

La démarche décrite ci-dessus constitue un aperçu sommaire du type de renseignements nécessaires pour déterminer si une étude métabolique chez des végétaux/animaux d'élevage est acceptable. Compte tenu des circonstances, différentes procédures et différentes méthodes peuvent convenir. Il faut se conformer aux notions fondamentales relatives aux valeurs seuils pour l'identification des fractions radioactives, aux méthodes requises pour leur caractérisation/identification et aux mesures à prendre pour faire en sorte qu'une partie suffisante du « résidu non extractible/fixé » soit libérée, pour que l'étude présentée soit adéquate.

Lors de l'exécution d'une étude métabolique chez des végétaux/animaux d'élevage, il faut tenir compte des remarques additionnelles suivantes :

- i) Lorsque le résidu fixé est présent à partir d'une concentration égale ou supérieure à la plus grande des deux valeurs suivantes, soit 0,05 ppm ou 10% du RFT, l'Agence exigera des travaux d'identification des fractions dans la mesure du possible.
- ii) Il faut documenter toutes les tentatives infructueuses pour libérer des fractions radioactives non extraites et pour caractériser/identifier le RFT, et fournir les documents à l'Agence.
- iii) L'Agence n'acceptera pas que le demandeur se serve d'une dose en excès ou de l'exposition par l'alimentation chez les animaux d'élevage pour calculer les valeurs seuils. Par exemple, lorsqu'une culture ou un animal reçoit une dose en excès d'une substance radiomarquée (p.ex., 5X), il est interdit de diviser les taux de radioactivité par le facteur d'excès (ici 5) pour obtenir une valeur seuil. Toutefois, lorsque l'Agence détermine quels résidus identifiés sont sources de préoccupations sur le plan réglementaire, elle tient compte de la dose en excès appliquée dans les études métaboliques appropriées.
- iv) Il est avisé et il est conseillé de consulter l'Agence avant d'entreprendre une étude métabolique et pendant son déroulement.
- v) Il appartient au demandeur de faire appel aux techniques les plus modernes et de fournir les références appropriées pour celles-ci. À l'étape de l'examen, il faut faire preuve de souplesse pour juger si une étude permet d'atteindre l'objectif visé qui est de déterminer la nature du résidu final réglementé. L'Agence examinera toujours au cas par cas les études

métaboliques chez les végétaux et chez les animaux; il sera souvent nécessaire d'asseoir les conclusions et les recommandations formulées sur un bon jugement scientifique.

- vi) L'étude métabolique doit permettre de récupérer \$90% du résidu final marqué au ^{14}C par extraction ou par solubilisation; on utilisera de préférence les techniques d'extraction également employées pour les analyses faites au cours des essais contrôlés de dosage des résidus sur le terrain ou la méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation si elles diffèrent. Ce critère doit être respecté pour tous les PAB.

De plus, il faut déterminer la structure de \$90% des résidus finals solubilisés, marqués au ^{14}C . L'Agence reconnaît cependant que cela est impossible dans de nombreux cas, particulièrement lorsque la quantité de résidus finals marqués au ^{14}C est faible et (ou) lorsque le produit chimique est fortement décomposé en de nombreux métabolites trouvés en faible concentration. Dans ce dernier cas, il importe pour le demandeur de démontrer clairement la présence de nombreux constituants et de tenter de caractériser ces métabolites par conversion en une fraction commune si possible.

2.4.7 Stabilité durant l'entreposage

Avec ce type d'études, on détermine ordinairement si les échantillons sont demeurés intacts durant leur prélèvement, leur préparation et leur entreposage pour juger de leur stabilité à l'entreposage.

La difficulté d'enrichir des échantillons avant que la nature du résidu ne soit connue et le temps requis pour réaliser les études métaboliques sont deux raisons qui ont conduit l'Agence à adopter la position suivante : il n'est ordinairement pas nécessaire de fournir des données sur la stabilité durant l'entreposage d'échantillons qui sont analysés dans les 4 à 6 mois suivant leur prélèvement pourvu que le demandeur démontre que des mesures appropriées d'entreposage des matrices et des extraits ont été appliquées durant la partie analytique de l'étude pour tenter de limiter la dégradation des résidus. Le responsable de l'examen doit être convaincu que les conditions d'entreposage n'ont pas invalidé les résultats obtenus par le demandeur.

Lorsqu'il est impossible de compléter une étude métabolique dans les 4 à 6 mois suivant le prélèvement des échantillons, on doit prouver que la nature du résidu n'a pas changé entre le moment du prélèvement des échantillons et celui de l'analyse finale, ce qu'on peut faire en procédant à l'analyse de substrats représentatifs au commencement et à la fin de l'étude. Ces analyses doivent établir que le profil fondamental du résidu radiomarqué n'a pas changé entre les deux dates. Lorsque des changements sont observés (p.ex., disparition d'un pic (CLHP) ou d'une tache (CCM)), il se peut que le demandeur doive procéder à de nouvelles analyses ou qu'il doive reprendre l'étude métabolique, mais en réduisant le délai d'attente entre le prélèvement des échantillons et l'analyse. Les demandeurs doivent prendre connaissance de la section 5, *Données de stabilité durant l'entreposage, pour plus de détails*.

2.5 Éclaircissements

- i) En ce qui concerne la détermination de la radioactivité totale dans une partie d'un végétal, il est difficile d'obtenir un sous-échantillon représentatif qui donnera une mesure exacte de la quantité totale de ^{14}C par combustion lorsque le résidu n'est pas distribué également dans les échantillons ou lorsque ceux-ci ont une forte teneur en eau. Avec ce genre d'échantillons, il serait acceptable de faire appel plutôt à une méthode combinée d'extraction-combustion afin de déterminer le résidu total. Puisque le sous-échantillon est soumis à une extraction par digestion et que le surnageant est séparé par centrifugation, il n'y a pas de perte attribuable à la préparation. La radioactivité de l'extrait liquide est déterminée par la technique de scintillation en milieu liquide (SML) et celle du résidu solide (qui sera distribuée de manière beaucoup plus uniforme que dans l'échantillon original) est déterminée par combustion et SML.
- ii) Pour l'analyse chromatographique des résidus radioactifs (p.ex., CLHP, CCM), on doit choisir la polarité du système de solvants en fonction de celle des composés à analyser. C'est-à-dire qu'il faut ajuster la polarité des solvants aux composés étudiés.
- iii) Quant à la question des unités à employer pour présenter les résultats de l'activité spécifique, en FCi/mg plutôt qu'en dpm/g ou en curies/mole, toutes les unités (dpm, dpm/g, etc.) permettant de convertir la radioactivité en ppm sont acceptables. Le demandeur doit présenter les résultats sur la radioactivité en % du RFT et en ppm.
- iv) Il importe de fournir suffisamment de détails sur les valeurs de désintégration obtenues pour permettre à l'Agence de vérifier les résultats exprimés en ppm qui ont été obtenus sur des parties de végétaux, des tissus animaux et leurs différentes fractions chromatographiques. Peu importe l'unité employée, l'analyste doit soumettre un exemple de calcul montrant comment il a procédé pour exprimer les résultats expérimentaux en ppm.
- v) Il faut fournir des photographies, des autoradiogrammes ou d'autres chromatogrammes de CCM. Lorsqu'on a eu recours à la CLHP couplée à un détecteur de la radioactivité, il faut fournir les chromatogrammes appropriés obtenus de la chromatographie en phase liquide. Peu importe la technique chromatographique utilisée, il faut aussi inclure dans le rapport des chromatogrammes montrant le comportement des étalons d'analyse.
- vi) Le demandeur doit à tout le moins communiquer les résultats de la radioactivité totale des fractions en ppm (ordinairement en équivalents du pesticide initial) obtenus dans tous les tissus d'animaux d'élevage et parties de plantes cultivées susceptibles d'être consommés comme aliments pour les humains ou les animaux. Dans le cas des études mesurant la radioactivité dans tous les tissus d'animaux et de parties de végétaux, il serait utile de communiquer le pourcentage de la radioactivité totale par tissu animal ou par partie de plante, mais cela n'est pas obligatoire.

-
- vii) La radiovalidation des méthodes d'analyse doit être présentée dans la section sur les méthodes d'analyse du rapport (voir à la Section 3, *Méthode d'analyse des résidus*) ou faire l'objet d'un rapport distinct. La lettre d'accompagnement ou le sommaire du dossier de données doit indiquer où se trouve cette partie de la demande.
- viii) Il est maintenant nécessaire de faire des études métaboliques chez des animaux d'élevage dès qu'un pesticide est destiné à être employé sur une culture dont une partie peut servir à l'alimentation d'animaux d'élevage et qui figure au tableau I de la section 8, *Viande/lait/volaille/oeufs*.
- ix) À noter que les valeurs seuils exprimées en ppm ne sont pas absolument nécessaires; elles constituent plutôt un barème approximatif de ce qui constituerait le degré de caractérisation/identification adéquat du résidu. Pour les études métaboliques dans lesquelles les doses ingérées étaient fortement en excès et qui ont donné une faible radioactivité dans les tissus, les exigences relatives à la caractérisation ou à l'identification doivent être moins grandes que lorsque l'exposition par l'alimentation prévue donne une radioactivité importante dans les produits animaux. Par exemple, si l'exposition par l'alimentation prévue chez les animaux d'élevage est d'environ 0,01 ppm, qu'un composé radiomarqué est administré à la concentration de 10 ppm (1000 X) et que la radioactivité totale dans les tissus, le lait ou les oeufs est <0,1 ppm, une caractérisation et (ou) une identification minimale du résidu doit suffire (à moins que les toxicologues ne se déclarent particulièrement préoccupés par le résidu trouvé à cette concentration). On observe souvent cette situation avec les herbicides appliqués tôt en saison et à petite dose.
- x) Lorsque des activités <0,1 ppm dans des produits animaux sont obtenues après ingestion du pesticide aux concentrations prévues dans les aliments pour animaux, il est généralement nécessaire d'identifier soigneusement les résidus. Cette situation est susceptible de se présenter lorsque des pesticides sont appliqués au feuillage à des doses élevées pendant toute la saison de croissance.
- xi) Il n'est pas requis de procéder à des études d'alimentation classiques lorsqu'aucun résidu n'est détecté dans des produits alimentaires dans le cadre d'essais sur le terrain conformes à l'utilisation projetée du pesticide (dose maximale, délai d'attente minimal avant la récolte), à moins que l'étude métabolique n'ait indiqué des risques d'une importante bioaccumulation. Lorsque des résidus à l'état de traces sont détectés lors des essais sur le terrain, l'Agence tiendra compte de l'exposition par l'alimentation prévue et des résultats de l'étude du métabolisme du résidu radiomarqué pour déterminer s'il est nécessaire de tenir des études d'alimentation. Dans l'exemple donné à l'alinéa 2.5 ix) (exposition par l'alimentation de 0,01 ppm, dose de 1000 X donnant une radioactivité totale <0,1 ppm dans la viande, le lait ou les oeufs), une étude d'alimentation serait inutile puisque les résidus attendus dans les produits animaux par suite de l'ingestion d'une dose de 0,01 ppm seraient de l'ordre de 0,0001 ppm (en supposant une relation linéaire entre la dose et la concentration des résidus).

Dans ce cas, l'étude métabolique tient lieu d'étude d'alimentation et il serait inutile d'avoir à déterminer des tolérances pour la viande, le lait, la volaille et les oeufs.

- xii) Avec les méthodes de radiomarquage, et lorsque l'extinction de la radioactivité présente un problème, la correction apportée doit être décrite de manière explicite et les méthodes d'atténuation utilisées doivent être mentionnées.

2.6 Présentation des données études chez les végétaux

2.6.1 But

Ces conseils sur la présentation des données servent à aider le demandeur d'homologation dans le processus de collecte et d'organisation des données et des renseignements, ce qui facilite également le travail d'examen de l'Agence. On incite les demandeurs à présenter des rapports complets et conformes aux directives pour que l'Agence puisse optimiser son travail. D'autres conseils sur la présentation des données sont également présentées dans différentes sections.

2.6.2 Objectif

- i) Dans cette section, les demandeurs d'homologation de pesticides trouveront des conseils sur la présentation de leur rapport de façon à en optimiser l'examen par l'Agence. On y trouve un aperçu de ce que doit être le rapport ainsi qu'une description des thèmes à aborder comme l'application de substances radiomarquées, l'identification des constituants du résidu, les voies de dégradation, la validation des méthodes utilisées pour vérifier le respect de la réglementation, etc., et des indications sur la présentation des résultats.
- ii) Les rapports des études métaboliques chez les végétaux doivent comprendre tous les renseignements nécessaires pour une description complète et exacte des traitements et des méthodes utilisées. Le rapport doit comprendre les éléments d'information suivants :
 - A) La description des techniques de radiomarquage doit comprendre la dose, la méthode et le moment de l'application du produit radioactif en fonction du développement et du cycle de croissance du produit agricole brut (PAB) traité.
 - B) Les techniques d'extraction, de fractionnement et de caractérisation employées pour l'identification des constituants du résidu, que ces derniers soient à l'état libre ou fixés, à chaque intervalle d'échantillonnage.
 - C) La définition du résidu final total, comprenant des données sur tous ses principaux constituants qui reflètent la distribution de ces constituants dans le PAB (sans exclure les fractions obtenues par transformation), en pourcentage de la radioactivité totale récupérée et en concentration (ppm) mesurée au moment de la récolte et (ou) de l'utilisation comme aliments pour animaux.

-
- D) Une analyse détaillée, accompagnée de préférence d'un schéma descriptif, des voies métaboliques ou de dégradation possibles observées dans le PAB.
 - E) Lorsque des méthodes d'analyse utilisées pour vérifier le respect de la réglementation ont été mises au point, ces méthodes doivent être validées à partir d'échantillons radiomarqués issus de l'étude métabolique chez les plantes; on doit présenter une déclaration de l'efficacité de ces méthodes comme moyen de déterminer les principaux constituants du résidu final total qui ont été identifiés, qu'ils soient à l'état libre ou fixés/conjugués, et tous les constituants du résidu préoccupant, qu'ils soient à l'état libre ou fixés/conjugués dans le PAB.

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

2.6.3 **Présentation des données**

Voici comment présenter les données du rapport et suivant quel ordre.

- i) **Page titre/page de couverture.** La page titre et les autres éléments relatifs à la documentation (en matière de présentation des données et de procédures relatives à la non-divulgence de renseignements confidentiels) doivent précéder le corps de l'étude tel que décrit ci-après.
- ii) **Table des matières.** Une liste concise précédant le corps du texte et contenant tous les éléments essentiels de l'étude, ainsi qu'une référence à la page ou au numéro du tableau où se retrouvent ces éléments.
- iii) **Sommaire/introduction.** Dans l'ensemble, cette section doit présenter des renseignements historiques et le contexte de l'étude. De plus, elle doit indiquer le but de l'étude, fournir un sommaire, présenter une analyse des résultats obtenus et formuler des conclusions quant à la composition du résidu final total chez la culture traitée. Les aspects précis suivants doivent également être analysés brièvement dans cette section :
 - A) Un historique de l'homologation et l'utilisation recommandée du composé chimique dont il est question.
 - B) Le cas échéant, et (ou) lorsque les renseignements figurent dans des références ou dans des documents cités, la comparaison, en faisant ressortir les différences, entre les voies métaboliques observées dans l'étude (dans le PAB étudié) et celles observées lors

d'études métaboliques antérieures chez des végétaux sur le même PAB ou sur d'autres produits, ou celles observées au cours d'études métaboliques chez des animaux portant sur le composé chimique étudié.

- C) Le but de l'étude, notamment les stratégies expérimentales adoptées et la justification de leur choix.
- D) Les grandes lignes de la procédure expérimentale employée, notamment une analyse, le cas échéant, des problèmes expérimentaux inhabituels qui se sont présentés, des mesures adoptées pour régler ces problèmes et qui ont conduit à modifier le protocole expérimental prévu, ainsi que des effets, s'il y en a eu, de ces modifications sur les résultats de l'étude.
- E) Les profils et les voies métaboliques observés, notamment une description complète de la nature et de la quantité de tous les constituants principaux (à l'état libre ou fixés) du résidu final total, ainsi qu'une description de leur répartition dans le PAB et dans les fractions transformées du PAB. Ces renseignements pourraient être fournis sous forme narrative et être accompagnés ou non de tableaux et (ou) de figures.
- F) Une conclusion portant sur la nature du résidu final dans le PAB au moment de la récolte ou de son utilisation pour alimenter des animaux d'élevage.
- G) Lorsque des méthodes d'analyse utilisées pour vérifier le respect de la réglementation ont été mises au point, ces méthodes doivent être validées à partir d'échantillons radiomarqués issus de l'étude métabolique chez les plantes; on doit présenter une déclaration de l'efficacité de ces méthodes comme moyen de déterminer les principaux constituants du résidu final total qui ont été identifiés, qu'ils soient à l'état libre ou fixés, et tous les constituants du résidu préoccupant, qu'ils soient à l'état libre ou fixés/conjugués dans le PAB. La déclaration doit aussi indiquer les seuils de détection ainsi que la précision et l'exactitude des méthodes employées. Lorsque la déclaration ou les renseignements demandés paraissent ailleurs, il n'est pas nécessaire de les reprendre dans cette section, mais il faut en donner la référence.

iv) Matériel et méthodes

A) Substance d'essai. Dans cette section, il faut :

- 1) Identifier la matière active du pesticide d'essai, notamment les noms CAS et UICPA, le nom commun (ANSI, BSI ou ISO), la désignation donnée par l'entreprise et le numéro CAS (Chemical Abstracts Service).

-
- 2) Donner la structure chimique du composé initial et des métabolites constituant le résidu, y compris les proportions d'isomères.
 - 3) Présenter des renseignements sur les paramètres pertinents de la formulation (p.ex., nature du solvant, vecteur, appât, adjuvant ou autre matrice utilisée dans l'application du pesticide radiomarqué).
 - 4) Dans le cas du matériel radiomarqué utilisé pour les essais, indiquer sa pureté, son activité spécifique en curies/mole, le nombre de désintégrations par minute par gramme (dpm/g), la nature du radiomarqueur ainsi que sa source et les sites de marquage de la molécule. Il faut aussi identifier les impuretés radiomarquées, le cas échéant.
 - 5) Fournir une justification pour le choix de radiomarqueurs autres que le ^{14}C et des sites de marquage de la molécule et, dans la mesure du possible, le fixer sur un cycle.
 - 6) Autres renseignements. Présenter ici tout autre renseignement jugé utile d'ajouter pour fournir une description complète du composé chimique d'essai, telles que ses propriétés physico-chimiques (p.ex. solubilité, etc.).

B) Site de l'essai. Dans cette section, il faut :

- 1) Fournir une description détaillée de l'environnement général de l'étude (c.-à-d. parcelles d'essai extérieures, en serre ou en chambres de culture), notamment un relevé des conditions environnementales de l'étude, comme la température, les précipitations et l'ensoleillement; fournir aussi des documents décrivant les caractéristiques du sol sur le site d'essai.
- 2) Fournir une explication ou une justification lorsque l'environnement de l'étude métabolique, notamment les milieux d'essai, n'est pas représentatif ou qu'il diffère significativement des conditions environnementales ou des pratiques culturales normales.

C) Culture employée. Dans cette section, il faut :

- 1) Identifier la culture employée pour les essais, et indiquer notamment le type ou la variété ainsi que le groupe de cultures auquel elle est rattachée (Section 15, *Groupes de cultures*).
- 2) Fournir une justification ou une déclaration expliquant le choix d'une culture différente de celle à laquelle le produit est destiné.

-
- 3) Identifier les parties spécifiques de plantes récoltées et soumises à un dosage radiologique pour la détermination du « résidu final total ».
 - 4) Décrire le stade de développement de la culture d'essai, sa taille et son état général (immature/mature, vert/mûr, frais/séché, etc.) au moment de l'application du pesticide et à celui de la récolte.
 - 5) Autres. Fournir tout autre renseignement jugé pertinent et approprié pour une description complète et approfondie de la culture d'essai.

D) Application du pesticide. Dans cette section, il faut :

- 1) Décrire de manière détaillée le type d'application du pesticide sur la culture d'essai (incorporé au sol en présemis, application de postlevée par-dessus le feuillage, application d'appât, etc.), ainsi que la formulation (le solvant, le vecteur, l'appât, l'adjuvant ou une autre matrice) employée pour l'application du pesticide radiomarké, et décrire le mode d'application (pulvérisateur à main, application topique, injection dans le sol, etc.).
- 2) Indiquer la dose réelle (mg par kg ou ppm) appliquée aux plantes ou dans le sol, et exprimée en kg de matière active par hectare, dans l'étude.
- 3) Indiquer le nombre et le moment des applications et préciser les délais d'attente entre les applications ainsi que le délai d'attente entre le traitement et le prélèvement des échantillons.
- 4) Consigner les dates importantes (plantation, semis ou repiquage, d'autres étapes importantes de la croissance de la culture comme la récolte de cultures immatures en vue d'obtenir des parties spécifiques de plantes pouvant servir à l'alimentation des animaux d'élevage, les dates d'application du pesticide et la date de la récolte de la culture mûre).
- 5) Fournir une explication ou une justification lorsqu'il y a un écart important entre la dose ou le mode d'application du pesticide à la culture d'essai et le mode d'utilisation prescrit.

E) Récolte (prélèvement) d'échantillons

- 1) Indiquer le mode de récolte ou de prélèvement (à la main ou mécaniquement, sur la plante, au sol, par flottation, etc.), le type d'équipement employé, le nombre et le poids des échantillons prélevés par répétition et le nombre de répétitions par

traitement, l'étiquetage et l'identification des échantillons. Il faut indiquer clairement la procédure d'échantillonnage adoptée pour l'obtention d'échantillons représentatifs.

- 2) Décrire en détail tout autre renseignement sur la croissance de la culture d'essai, sur l'application de formulations du pesticide et sur la récolte des échantillons. Se reporter aux conseils sur la présentation des résultats à la section 9, *Essais dans des cultures sur le terrain*, pour d'autres indications.

F) Manutention des échantillons et stabilité durant l'entreposage

- 1) Présenter une description détaillée des méthodes de manutention, d'entreposage jusqu'au moment de l'expédition et d'expédition, le cas échéant, des échantillons récoltés (prélevés). Se reporter aux conseils sur la présentation des résultats à la section 9, *Essais dans des cultures sur le terrain*, pour d'autres indications.
- 2) Présenter une description détaillée des conditions et de la durée d'entreposage des échantillons récoltés (prélevés) après leur réception au laboratoire. Se reporter aux conseils sur la présentation des résultats à la section 5, *Données de stabilité durant l'entreposage*, pour d'autres indications.

G) Analyse des résidus radioactifs

- 1) Fournir la mesure et la répartition de la radioactivité totale récupérée.
- 2) Indiquer la radioactivité totale récupérée sur la plante au moment de l'échantillonnage ou de la récolte.
- 3) Présenter les données quantitatives sur la radioactivité dans toutes les parties des plantes prélevées, notamment des fractions qui peuvent être transformées en aliments pour les humains ou les animaux, au moment normal de la récolte ou au stade de développement où la plante est normalement utilisée comme aliment pour animaux.
- 4) Fournir une description détaillée de la préparation des échantillons (dissection, broyage, lyophilisation, etc.) qui précède les analyses par combustion oxydative et par scintillation liquide.
- 5) Retracer quantitativement la majeure partie de la radioactivité totale récupérée au moment de l'échantillonnage ou de la récolte de la culture traitée, à partir des analyses d'échantillons regroupés.

-
- 6) Fournir une description détaillée, sous forme narrative, de figures ou de tableaux, de la répartition totale de la radioactivité dans la culture traitée (et dans ses fractions transformées) au moment de l'échantillonnage ou de la récolte.
 - 7) Expliquer en détail les paramètres des méthodes d'analyse, et fournir notamment la description du matériel utilisé pour déterminer la radioactivité totale dans chacun des échantillons.
 - 8) Présenter en détail les données sur le comptage radioactif de certains échantillons représentatifs, incluant la durée totale de comptage, le nombre total de désintégrations enregistré, les résultats corrigés, l'efficacité de comptage, les équivalents en ppm, la sensibilité et le seuil de détection, et fournir des calculs représentatifs.
 - 9) Pour chacun des échantillons analysés (parties de plantes ou leurs fractions), il faut présenter les résultats de la façon suivante :
 - I) Le nombre total de désintégrations (Bq/g ou MBq/g et dpm/g).
 - II) Le pourcentage de la radioactivité totale récupérée de la plante traitée au moment de la récolte ou de l'échantillonnage, auquel correspond ce nombre de désintégrations.
 - III) Les équivalents en ppm (exprimés en termes du composé initial) correspondant à ce nombre de désintégrations.

H) Extraction et fractionnement de la radioactivité

- 1) Fournir une description complète, accompagnée de préférence d'un schéma de fonctionnement ou d'un diagramme illustrant la stratégie globale d'extraction et de fractionnement (schéma) appliquée à l'analyse de chacune des matrices.
- 2) Décrire et justifier le choix des solvants et de la séquence d'extraction pour les solvants d'extraction employés (polaires ou non) ainsi que des méthodes d'extraction (homogénéisation, digestion, partage, soxhlet), notamment le recours à toute autre technique (réactifs décomplexants, ultrasonication, etc.).
- 3) Décrire aussi les conditions d'hydrolyse acide, basique ou enzymatique du résidu (du gâteau de filtration ou du marc) du tissu ou des extraits végétaux solubles dans l'eau qui ont été obtenus par extraction, en vue de la libération des résidus conjugués contenus dans les échantillons. Il faut aussi fournir des renseignements spécifiques sur la source, la pureté, la spécificité et l'activité de toutes les préparations enzymatiques utilisées pour l'hydrolyse.

-
- 4) Présenter des calculs établissant la proportion et (ou) la quantité du composé initial et (ou) de ses métabolites à l'état libre par rapport à celle des formes conjuguées, dans chacune des matrices des échantillons soumis à une extraction.
 - 5) Présenter une estimation quantitative de la radioactivité résiduelle (« non extractible ou fixée ») qui demeure dans la matrice des échantillons après des traitements poussés d'extraction par solvants et d'hydrolyse. Il faut exprimer cette radioactivité résiduelle en pourcentage et en ppm (équivalents du produit initial) de la fraction radioactive totale récupérée. Le demandeur/titulaire d'homologation doit en outre faire état des essais d'extraction du « résidu fixé » par des méthodes inhabituelles, ou bien des extractions faisant suite à des traitements répétés avec des acides ou des bases concentrés à température élevée; il doit aussi expliquer pourquoi il a choisi ces méthodes.
 - 6) Calculer et indiquer l'efficacité de l'extraction des substances chimiques radioactives dans tous les tissus végétaux prélevés.
 - 7) Indiquer l'efficacité de la séparation et de la purification, sur un échantillon représentatif, pour toutes les techniques de fractionnement et d'isolement utilisées au cours de l'étude (fractionnement par solvant, électrophorèse haut voltage, échange ionique, chromatographie d'exclusion sur colonne, CLHP à gradient d'élution, radioautographie sur couche mince bidimensionnelle et à systèmes de solvants multiples).
 - 8) Le demandeur/titulaire d'homologation doit fournir des résultats expliquant ou documentant la perte de radioactivité à chacune des étapes de la méthode de fractionnement et d'isolement, et il doit expliquer les mesures prises pour réduire ces pertes au minimum.
 - 9) Communiquer en détail les méthodes de fractionnement appliquées à la radioactivité « non extractible ou fixée » dans les protéines, l'amidon, la lignine la cellulose, etc. des tissus végétaux.
 - 10) Suite aux analyses chimiques des tissus végétaux soumis au fractionnement (se reporter au sous-alinéa 2.6.3)iiiG)3) pour les acides aminés, le glucose, etc.), et indiquer si des quantités importantes du résidu radioactif initial « non extractible ou fixé » ont été incorporées dans ces produits naturels.
 - 11) Mesurer la radioactivité dans chacune des fractions des échantillons (soluble dans l'eau, organosoluble, libérée par hydrolyse, etc.), et exprimer les résultats en termes de désintégrations totales ainsi qu'en pourcentage et en ppm de la radioactivité

totale (équivalents du composé initial) récupérée dans la matrice de l'échantillon original.

- 12) Avec les méthodes de radiomarquage, et lorsque l'extinction de la radioactivité présente un problème, la correction apportée doit être décrite de manière explicite et les méthodes d'atténuation utilisées doivent être mentionnées.
- 13) Décrire en détail les conditions et la durée d'entreposage des extraits jusqu'à l'étape d'identification des résidus.

I) Caractérisation/identification de la radioactivité

- 1) Il faut fournir une liste complète, sous forme de tableau, et une description de tous les métabolites du composé initial dont la présence est connue ou soupçonnée (composés modèles, avec indication de leur structure et de leur pureté), susceptibles de faciliter la caractérisation et (ou) l'identification de métabolites non identifiés dans les échantillons.
- 2) Il faut fournir des calculs et présenter des données sur les valeurs de R_f des échantillons et des substances de référence mesurées sur des autoradiogrammes de CCM, et sur les temps de rétention relatifs dans les colonnes de CG et de CLHP. Il faut faire état des écarts ou des variations imprévus entre les résultats observés et les résultats attendus, notamment les pertes de résolution entre les substances à analyser (échantillons) dans des analyses chromatographiques subséquentes. En outre, il faut expliquer les mesures correctives adoptées.
- 3) Le demandeur doit fournir en outre des détails complets sur toute procédure analytique de confirmation additionnelle appliquée à la caractérisation/identification de métabolites (c.-à-d. électrophorèse haut voltage, échange ionique, chromatographie d'exclusion, préparation de dérivés, etc.) ainsi que sur les méthodes de détermination des constituants (c.-à-d. spectroscopie de masse par choc électronique et par ionisation chimique) appliquées à l'identification ultime de métabolites.
- 4) Il faut justifier de la façon la plus complète possible toute perte ou partie non retracée de la radioactivité dans chacun des extraits ou des fractions de plantes; il faut exprimer la quantité signalée en pourcentage ainsi qu'en ppm (en équivalents du composé initial) de la radioactivité totale récupérée d'une partie de plante ou d'une fraction particulières analysée, ainsi que de la plante totale au moment de la récolte (résidu final) ou lorsqu'elle est utilisée comme aliment pour animaux.

-
- 5) Il faut communiquer les mesures individuelles et (ou) regroupées de la radioactivité de toutes les fractions distinctes du résidu radioactif extractibles et séparables, et qui sont non caractérisées et (ou) non identifiées; il faut communiquer les résultats quantitatifs de la façon décrite au sous-alinéa 2.6.3iv)H)5).
 - 6) Le demandeur doit faire rapport sur chacun des métabolites principaux et, dans la mesure du possible, fournir des renseignements sur la nature chimique des métabolites distincts (mineurs). Les constituants métaboliques principaux doivent être dosés et les résultats quantitatifs exprimés de la façon décrite au sous-alinéa 2.6.3iv)G)9)III). Dans la mesure du possible, il faut tenter de mesurer les constituants métaboliques mineurs et présenter les résultats obtenus.
 - 7) Le demandeur doit communiquer les données et les renseignements donnant un aperçu des essais de caractérisation/identification des espèces chimiques fixées, complexées ou conjuguées provenant du pesticide initial dans les parties comestibles des végétaux servant comme aliments pour les humains ou les animaux.
 - 8) Le demandeur doit communiquer des données quantitatives sur chacun des constituants métaboliques mineurs qu'il a identifiés.
 - 9) Lorsque des méthodes d'analyse utilisées pour vérifier le respect de la réglementation ont été mises au point, le demandeur doit communiquer les résultats de l'analyse d'échantillons radiomarqués, issus de l'étude métabolique chez des végétaux, faite à l'aide de ces méthodes. L'analyse doit spécifier quels pourcentages sont récupérés par ces méthodes, qu'il s'agisse de la radioactivité totale ou de chacun des constituants principaux marqués et identifiés du résidu final à l'état libre ou fixés (conjugués) sur les (aux) végétaux traités au moment de l'échantillonnage ou de la récolte.
 - 10) Il faut présenter une description complète de tous les instruments, de tout le matériel et de tous les réactifs employés, ce qui comprend les conditions d'utilisation des instruments servant à la séparation, à la caractérisation et à l'identification des résidus radioactifs. Il faut aussi fournir des photographies ou des autoradiogrammes des plaques de CCM, ainsi que des échantillons ou des reproductions de chromatogrammes de CLHP/CG, notamment des spectres de masse, etc.
 - 11) Le demandeur peut inclure tout autre renseignement qu'il juge approprié et pertinent afin de présenter une description complète et approfondie du déroulement d'une étude métabolique chez des végétaux et de la détermination du résidu final total.

12) Toute activité doit être attribuée à l'un des types de composés ci-dessous :

- a) Métabolites libres - On peut normalement les extraire avec des solvants organiques, et leur séparation ne demande pas de traitement chimique.
- b) Métabolites conjugués - Substances métabolisées par une espèce vivante de façon à former des composés solubles dans l'eau. Les métabolites conjugués (ou conjugués) comportent deux parties, l'une dérivée d'un pesticide, appelée « exocon », et l'autre qui provient de la plante ou de l'animal, appelée « endocon ». L'endocon est souvent un sucre, mais il peut aussi s'agir d'autres composés, p.ex. un sulfate, un acide aminé, la glutathione. Habituellement, on ne peut identifier l'exocon sans couper le lien de conjugaison. On utilise habituellement à cette fin un acide, une base ou une réaction d'hydrolyse enzymatique. Après l'hydrolyse, le pesticide ou le métabolite de pesticide, séparé de sa partie conjuguée, est habituellement soluble dans les solvants organiques.
- c) Métabolites liés - Il s'agit de pesticides ou de métabolites de pesticides liés à des constituants cellulaires de façon à former des produits qu'on ne peut extraire de la matrice, même par une longue extraction avec des solvants polaires et non polaires. Si ces résidus sont éliminés chimiquement, p.ex. à l'aide d'un acide, d'une base ou par hydrolyse enzymatique, on doit alors créer une sous-catégorie de résidus liés.
- d) Constituants naturels - Petits fragments provenant de la dégradation d'un pesticide qui ont été dirigés vers des cycles anaboliques et qui sont incorporés dans des constituants cellulaires normaux. S'ils sont solubles, les constituants naturels peuvent être difficiles à distinguer des conjugués et leur classification peut être erronée.

13) Si les constituants naturels ne peuvent être extraits, on peut difficilement les distinguer des métabolites liés. Dans ce cas, ils peuvent être classés à tort parmi les résidus de pesticides liés, alors qu'il ne s'agit absolument pas de résidus de pesticides. Il peut être souhaitable de définir les résidus radioactifs comme des constituants naturels, surtout si l'on croit que ces résidus sont responsables d'une part importante de l'activité terminale.

v) Résultats et discussion

A) Stratégies d'essai. À cette étape, il faut inclure une discussion des écarts par rapport aux protocoles ou aux stratégies d'essai prévus, attribuables à des conditions ou à des

difficultés inhabituelles d'ordre expérimental avec la culture, le traitement ou l'échantillonnage des végétaux, notamment des problèmes d'extraction, de fractionnement et de caractérisation des résidus; il faut aussi indiquer, le cas échéant, les stratégies spécifiques d'extraction et de caractérisation employées pour les résidus fixés ou non extractibles; il faut aussi présenter une discussion des effets ou des répercussions de ces écarts sur les résultats de l'étude.

- B) Voies métaboliques. Dans la mesure du possible, il faut présenter une analyse détaillée, de préférence accompagnée d'un schéma descriptif, des voies de dégradation ou de celles du métabolisme des PAB étudiés. Les voies métaboliques observées peuvent être comparées et opposées à des voies connues et déjà décrites chez d'autres PAB ou observées lors d'études métaboliques chez des animaux portant sur le composé chimique étudié.
- C) Caractérisation/identification et répartition du résidu final total
- 1) Sous forme de graphique ou de tableau, il faut identifier (nom, structure et quantité, en pourcentage et en ppm d'équivalents du composé initial) tous les principaux constituants du résidu final dans le PAB (à l'état libre ou fixés/conjugués) ainsi que leur répartition dans le PAB, ce qui inclut les parties de plantes et leurs fractions obtenues par transformation. Toute l'activité doit être rapportée en termes de métabolites à l'état libre, conjugués ou fixés, ou en termes de constituants naturels, conformément à la définition donnée en 2.7.3V)D)3)V).
 - 2) Lorsqu'un PAB (y compris les parties de plantes et leurs produits de transformation) est normalement utilisé à l'état immature comme aliment pour animaux, il faut aussi identifier et quantifier tous les constituants importants du résidu observé chez la plante à ce stade de son développement.
 - 3) Le demandeur doit fournir des renseignements sur toute propriété et (ou) caractéristique de tout constituant important non identifiable ou non caractérisable du résidu final, ainsi que sur leur quantité et leur répartition dans le PAB.
- D) Traitement statistique. Lorsque, au cours du déroulement de l'étude métabolique chez des végétaux, des tests statistiques sont appliqués aux données brutes recueillies au cours de l'échantillonnage ou de l'analyse, des exemples représentatifs de ces tests doivent être décrits.
- E) Autres renseignements. Le demandeur peut inclure tout autre renseignement qu'il juge approprié et pertinent afin de présenter une description complète et approfondie du déroulement d'une étude métabolique chez des végétaux, notamment les mesures de

précaution et de contrôle de qualité prises pour assurer la validité de tous les volets de l'étude.

vi) Conclusions. On doit ici examiner les conclusions auxquelles mène l'étude métabolique chez des végétaux. Voici des exemples :

- A) Les chaînes de réaction ou les voies et les mécanismes mis en jeu, et l'importance ou le degré de métabolisme observé lorsque le PAB atteint la maturité ou est récolté.
- B) La nature, la quantité et la répartition du résidu final total dans le PAB, produit par l'utilisation recommandée du pesticide, au moment de la récolte ou à celui où il est normalement utilisé comme aliment pour animaux.
- C) À partir des résultats d'études de validation faites sur des échantillons végétaux radiomarqués, la capacité de méthodes existantes mises au point pour vérifier le respect de la réglementation d'analyser les constituants identifiés dans le résidu final, à l'état libre ou fixés/conjugués, et la capacité des mêmes méthodes ou de versions modifiées de ces méthodes, d'analyser tous les constituants du résidu toxique total, qu'ils soient à l'état libre ou fixés/conjugués dans le PAB.

vii) Tableaux/figures

A) Tableaux (exemples) :

- 1) Données sur les conditions environnementales et (ou) climatiques.
- 2) Répartition et intensité de la radioactivité dans différentes parties récoltées de plantes.
- 3) Nom, structure et pureté de tous les (composés modèles) métabolites utilisés au cours de l'étude.
- 4) Temps de rétention relatifs dans les colonnes de CG et de CLHP et valeurs de Rf du composé initial, des métabolites, des composés apparentés et des composés modèles dans différentes colonnes, avec différents solvants et dans différentes conditions d'élution.
- 5) Nom, structure, quantité et position dans le PAB de tous les principaux constituants identifiés du résidu final.
- 6) Propriétés, caractéristiques, quantité et répartition dans le PAB de tous les principaux constituants non identifiés du résidu final.

-
- B) Figures (exemples) :
- 1) Discussion (ou diagramme) de l'emplacement, de la topographie et de la superficie des parcelles d'essai à l'extérieur.
 - 2) Photographies, figures ou diagrammes des serres et (ou) des chambres de croissance utilisées pour l'étude.
 - 3) Stratégies ou plans généraux d'extraction et de fractionnement appliqués à chacune des matrices d'échantillons analysée.
 - 4) Répartition de la radioactivité entre différentes fractions obtenues par échange ionique (exclusion) ou fractions chromatographiques préparatives (CLHP/CG).
 - 5) Diagrammes ou schémas des voies métaboliques.
- viii) Certification. Certificat d'authenticité portant date et signé par le personnel chargé des différentes étapes de ce rapport (directeur de l'étude, superviseur sur le terrain, superviseur au laboratoire); ce certificat contient des renseignements (nom en caractères d'imprimerie, titre, affiliation, adresse, numéro de téléphone) sur ces membres du personnel.
- ix) Références.
- x) Annexes.
- A) Chromatogrammes, spectres représentatifs, etc., le cas échéant.
 - B) Citer ou donner en référence des tirés à part de documents publiés ou non, de rapports d'entreprises, de lettres, de méthodes d'analyse, etc. employés par le demandeur (à moins que ces documents ne figurent ailleurs dans le dossier de données, auquel cas il suffit d'y renvoyer).
 - C) Autres. Tout matériel pertinent qui n'entre dans aucune des autres sections de ce rapport.

2.7 Présentation des données études chez les animaux d'élevage

2.7.1 But

Ces conseils sur la présentation des données visent à proposer une présentation-type des données recueillies dans le cadre d'une étude de la nature qualitative des résidus dans les aliments pour animaux.

2.7.2 Objectif

- i) Cette section donne un aperçu des données requises pour étayer les conclusions d'une étude métabolique chez des animaux d'élevage, et de la forme que doit prendre la présentation de ces données. Ces conseils aideront le demandeur à recueillir et à organiser les données de manière à obtenir un dossier complet qui facilitera l'examen par l'Agence.
- ii) Ces conseils ont pour but d'aider le demandeur à produire un rapport conforme au processus d'examen de l'Agence. L'ARLA recommande à ceux qui lui soumettent des données de lui présenter des rapports complets pour qu'elle puisse procéder à un examen efficace.
- iii) Les rapports d'études métaboliques chez des animaux doivent comprendre une analyse des questions suivantes : matériel d'essai, animaux expérimentaux, doses administrées, prélèvement des échantillons, mesure de la radioactivité, extraction de la radioactivité, caractérisation et identification des fractions radioactives, conclusions et données brutes. Les données brutes sont souvent présentées plus clairement sous forme de tableaux ou de figures et elles peuvent être regroupées dans une section distincte. Dans la présente ligne directrice, on indique quelles données requises sont présentées de préférence sous forme de tableau ou de figure.

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

2.7.3 Présentation des données

Voici comment présenter les données du rapport et suivant quel ordre.

- i) Page titre/page de couverture. La page titre et les autres éléments relatifs à la documentation (en matière de présentation des données et de procédures relatives à la non-divulgence de renseignements confidentiels) doivent précéder le corps de l'étude tel que décrit ci-après.
- ii) Table des matières. La table des matières doit indiquer sur quelles pages se trouvent les éléments essentiels de l'étude, c.-à-d. l'introduction, le sommaire, le matériel, les méthodes, les résultats et la discussion, les conclusions, les tableaux et les figures, la certification, les références et les annexes. On trouvera ci-après les exigences pour chacune de ces sections.
- iii) Introduction et sommaire. Cette section doit présenter le contexte de l'étude et indiquer l'utilisation recommandée du pesticide, le but de l'étude et un résumé des résultats. Le sommaire décrivant l'expérience doit comprendre une analyse des problèmes inhabituels qui se sont présentés et de la façon qu'ils ont été réglés, une analyse de tout écart par rapport au

protocole expérimental établi et de l'effet sur les résultats, le cas échéant, ainsi qu'une brève description des résultats de l'étude (identité et quantité des métabolites importants dans chacun des principaux tissus analysés ainsi que des suggestions concernant les métabolites à réglementer). Il faut faire figurer ici une comparaison des résultats à ceux d'études métaboliques antérieures chez des animaux, le cas échéant.

iv) Matériel

A) Substance d'essai.

- 1) La matière active du pesticide d'essai doit être identifiée par son nom chimique (CAS ou UICPA), son nom commun (ANSI, BSI ou ISO), la désignation donnée par l'entreprise et le numéro CAS (Chemical Abstracts Service).
- 2) Il faut fournir une justification lorsque le marqueur est intégré à la molécule sur un site labile ou lorsqu'on emploie un atome radioactif susceptible d'être délogé par des réactions de substitution. Le demandeur doit justifier son choix.
- 3) Les impuretés contenues dans le matériel d'essai et leur effet possible sur l'étude doivent être mentionnés. Il faut indiquer la pureté du matériel d'essai ainsi que son activité spécifique, exprimée en curies par mole (ou en mcuries par mmole) et en désintégrations par minute par gramme (dpm/g).
- 4) Il faut présenter la structure chimique du composé initial et celles de ses métabolites (de préférence, sous forme d'illustration); toutes doivent être identifiées par leur nom chimique et, si possible, par la désignation ou le numéro donnés par l'entreprise.

B) Installations d'essai. Il faut décrire le logement des animaux. Avec certains pesticides produisant des métabolites volatils en grande abondance, il sera nécessaire de démontrer que la fraction volatilisée compte pour une partie importante de la radioactivité. Ensuite, il faudra décrire les mesures prises pour la détecter.

C) Animaux d'essai. Dans la description des animaux d'essai, il faut préciser l'âge, le poids, l'état de santé et la race. Tout problème de santé ou tout traitement inhabituel de ces animaux doit être signalé et il faut en analyser les effets sur les résultats de l'étude.

v) Méthodes

A) Administration de la dose

- 1) Dans les études métaboliques où la dose est administrée par voie orale, le demandeur doit indiquer la préparation de la dose (capsules, intégration aux aliments, bolus, etc.), la concentration, le moment et la durée de l'administration. Lorsque la dose est administrée avec les aliments, il faut indiquer la quantité totale d'aliments consommée ainsi que la teneur du pesticide dans les aliments (par détermination de la radioactivité).
- 2) Dans les études métaboliques où la dose est administrée par voie cutanée, il faut indiquer la dose appliquée, le nombre et le type de traitements. Il faut en outre comparer le traitement aux traitements recommandés chez les animaux, en portant une attention particulière à toute différence relativement à la formulation, à la dose administrée ou à tout autre paramètre expérimental et en donnant les explications nécessaires.
- 3) Le demandeur doit décrire les mesures de précaution qu'il a prises pour faire en sorte que le pesticide appliqué par voie cutanée ne soit pas ingéré par les animaux d'essai par léchage; on pense particulièrement aux ruminants.

B) Prélèvement des échantillons

- 1) Le demandeur doit décrire les méthodes de prélèvement du lait et des oeufs et fournir une explication si elles diffèrent de la pratique courante.
- 2) Il doit indiquer sous forme de tableau la quantité de lait recueilli et le nombre d'oeufs ramassés, et comparer ces données à la production normale.
- 3) Le délai d'attente entre la dernière dose administrée et le sacrifice doit être indiqué à une heure près. Lorsque les animaux sont sacrifiés après un délai d'attente supérieur à 24 heures, il faut en donner l'explication et examiner l'effet que cela peut avoir sur les résultats.
- 4) Il faut inclure, sous forme de tableau, la liste des tissus prélevés et leur poids. Lorsque des échantillons provenant de différents animaux sont regroupés, le fait doit être rapporté.
- 5) Des échantillons des tissus doivent être prélevés immédiatement après l'abattage, puis congeler.

C) Manutention et stabilité durant l'entreposage des échantillons. Il faut décrire l'entreposage et la manutention des échantillons, notamment les conditions qui régnaient durant tout envoi et la durée du transit. Le demandeur doit établir que la durée ou que les conditions de conservation des échantillons n'ont pas nui de façon importante aux résultats de l'étude. On trouvera d'autres détails à la section 5, *Données de stabilité durant l'entreposage*.

D) Analyse de la radioactivité

1) Quantification et étude de la répartition de la radioactivité totale récupérée. Dans cette section, il faut faire figurer ce qui suit :

I) La description détaillée de la préparation de l'échantillon précédant la mesure de la radioactivité.

II) La mesure, sous forme de tableau, exprimée en désintégrations totales et en ppm d'équivalents du composé initial, de la radioactivité récupérée dans chacun des tissus échantillonnés.

III) La durée de comptage, le nombre total de désintégrations, les résultats corrigés, l'efficacité de comptage et les autres données brutes (taille des échantillons, sensibilité, seuil de détection, etc.), doivent être présentées sous forme de tableau. Des exemples de calculs effectués sur des échantillons représentatifs doivent être présentés.

2) Extraction et fractionnement de la radioactivité

I) Il faut décrire sous forme schématique les stratégies d'extraction et de fractionnement pour chaque tissu. Indiquer aussi, sous forme de tableau, quels solvants sont utilisés et dans quel ordre, les techniques d'extraction employées (p.ex., homogénéisation, digestion, soxhlet, etc.) ou toute autre technique utilisée.

II) Il faut décrire toute tentative de libérer les résidus fixés et conjugués (par hydrolyse acide, basique ou enzymatique, par extraction poussée, etc.). En outre, il faut justifier l'application de traitements sévères (comme la chaleur combinée à un acide fort) et examiner les effets possibles de ces traitements sur les résidus de pesticides.

III) Il faut indiquer, pour chaque tissu, la quantité de la radioactivité soluble dans l'eau, organosoluble et non extractible, en pourcentage de la radioactivité totale dans le tissu examiné, et en ppm (équivalents du composé initial).

-
- IV) Il faut décrire de manière détaillée la durée et les conditions d'entreposage des extraits jusqu'au moment de l'identification des résidus.
- 3) Caractérisation/identification de la radioactivité
- I) Il faut fournir un tableau des composés synthétisés pour servir d'étalons à des métabolites dont la présence est connue ou soupçonnée. Lorsqu'on a employé des techniques chromatographiques comme la CCM, la CG et la CLHP, p.ex., pour identifier des métabolites, il faut indiquer les temps de rétention appropriés.
- II) Il faut décrire de manière détaillée toutes les méthodes d'analyse appliquées à l'identification des métabolites.
- III) Pour chaque tissu, il faut expliquer le plus complètement possible toute perte de radioactivité qui se serait produite pendant l'application des techniques de caractérisation et (ou) d'identification. Il faut rapporter cette radioactivité en ppm (équivalents du composé initial) et en pourcentage du résidu radioactif total (il est préférable de présenter ces données sous forme de tableau).
- IV) Pour chaque tissu, pour le lait ou pour les oeufs, il faut faire état de toute fraction distincte et non identifiée (c.-à-d. toute tache non identifiée sur une plaque de CCM) et exprimer sa concentration en ppm (équivalents du composé initial) et en pourcentage du résidu radioactif total. Pour chaque tissu, pour le lait ou pour les oeufs, il faut faire état de tout métabolite identifié et exprimer sa concentration en ppm (équivalents du composé initial) et en pourcentage du résidu radioactif total (il est préférable de présenter ces données sous forme de tableau). Il faut fournir toutes les données qui ont contribué à l'identification (p.ex., reproductions de chromatogrammes et de spectres). Il faut expliquer pourquoi un métabolite n'a pas été identifié et décrire les tentatives de caractérisation/identification de ce résidu. Tout renseignement relatif à la caractérisation/identification de métabolites mineurs doit être signalé.
- V) Toutes les fractions radioactives doivent être rapportées sous forme de :
- a) Métabolites libres - On peut normalement les extraire avec des solvants organiques, et leur séparation ne demande pas de traitement chimique.
- b) Métabolites conjugués - Substances métabolisées par une espèce vivante de façon à former des composés solubles dans l'eau. Les

métabolites conjugués (ou conjugués) comportent deux parties, l'une dérivée d'un pesticide, appelée « exocon », et l'autre qui provient de la plante ou de l'animal, appelée « endocon ». L'endocon est souvent un sucre, mais il peut aussi s'agir d'autres composés, p.ex. un sulfate, un acide aminé, la glutathione. Habituellement, on ne peut identifier l'exocon sans couper le lien de conjugaison. On utilise habituellement à cette fin un acide, une base ou une réaction d'hydrolyse enzymatique. Après l'hydrolyse, le pesticide ou le métabolite de pesticide, séparé de sa partie conjuguée, est habituellement soluble dans les solvants organiques.

- c) Métabolites liés - Il s'agit de pesticides ou de métabolites de pesticides liés à des constituants cellulaires de façon à former des produits qu'on ne peut extraire de la matrice, même par une longue extraction avec des solvants polaires et non polaires.

Si ces résidus sont éliminés chimiquement, p.ex. à l'aide d'un acide, d'une base ou par hydrolyse enzymatique, on doit alors créer une sous-catégorie de résidus liés.

- d) Constituants naturels - Petits fragments provenant de la dégradation d'un pesticide qui ont été dirigés vers des cycles anaboliques et qui sont incorporés dans des constituants cellulaires normaux. S'ils sont solubles, les constituants naturels peuvent être difficiles à distinguer des conjugués et leur classification peut être erronée.

- VI) Si les constituants naturels sont non extractibles, il est difficile de les distinguer des métabolites fixés. On risque donc de les classer avec ces derniers, alors que ce ne sont pas du tout des résidus de pesticide. Il pourrait être judicieux d'établir que des résidus radioactifs sont des constituants naturels, notamment lorsqu'on soupçonne qu'ils pourraient être à l'origine d'une partie importante de la radioactivité finale.

- vi) Résultats et discussion

Caractérisation des résidus : Le demandeur doit fournir un schéma décrivant les métabolites et comment ils ont été découverts dans tous les tissus préoccupants (foie, rein, muscles, tissu adipeux, lait, oeufs). Il doit aussi présenter une discussion des résultats, notamment de l'importance de la radioactivité qui n'a pas été complètement caractérisée/identifiée.

- vii) Conclusions. Le demandeur doit en arriver à une conclusion préliminaire relativement aux résidus à réglementer et décrire notamment si les méthodes proposées pour vérifier le respect de la réglementation permettront d'analyser ces composés.

-
- viii) Tableaux et figures. N'inclure dans cette section que les tableaux ou les figures n'apparaissant pas ailleurs.
- A) Les données suivantes doivent être présentées sous forme de tableaux :
- 1) Les statistiques de base sur les animaux d'essai, ce qui comprend, le cas échéant, le poids, la production laitière, la production d'oeufs, etc.
 - 2) Le taux de radioactivité (en ppm d'équivalents du composé initial) dans les tissus, le lait et les oeufs.
 - 3) Le nom, la structure et la pureté des composés modèles utilisés comme étalons pour les métabolites.
 - 4) Les temps de rétention (pour la CG et la CLHP) et les valeurs de R_f du composé initial et de ses métabolites en fonction du solvant et de la phase stationnaire utilisés.
 - 5) Le nom, la structure et la concentration de tous les métabolites identifiés dans chacun des tissus préoccupants (foie, rein, muscles, tissu adipeux) ainsi que dans le lait et les oeufs.
- B) Les données suivantes doivent être présentées sous forme de figures :
- 1) Les méthodes d'extraction de chaque tissu.
 - 2) Des reproductions claires des plaques de CCM et des chromatogrammes de CG et de CLHP, des spectres de masse, des autoradiogrammes et de toute autre illustration graphique essentielle pour appuyer les conclusions avancées.
 - 3) Les schémas décrivant les métabolites importants dans chacun des tissus préoccupants (foie, rein, muscles, tissu adipeux) et comment leur identité a été établie.
- ix) Certification. Certificat d'authenticité émis par le directeur de l'étude; ce certificat contient divers renseignements (signature, nom en caractères d'imprimerie, titre, affiliations, adresse, numéro de téléphone et date).
- x) Références. Indiquer de manière complète toute référence mentionnée dans le rapport.
- xi) Annexes. Il faut placer ici tous les tableaux et toutes les figures ne paraissant pas ailleurs dans le rapport. On peut aussi inclure dans cette section des reproductions de rapports publiés ou

d'autres documents utilisés pour étayer l'étude pourvu que, de l'avis du demandeur, ces pièces permettront à l'Agence d'optimiser son examen de l'étude.

2.8 Références

1. U. S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Guidelines*, EPA Report No.7/2-C-96-172 OPPTS 860 1300, Nature of the Residue-Plants, Livestock, 1995.
2. *Strategy for Determination of Extent of Metabolism Studies and Development of Residue Methods Based on Trigger Values*, January 27, 1988, Dr. B. Donzel, Ciba-Geigy Corp.
3. Directives d'homologation de l'ARLA, Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré*. Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués*.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 3

MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSIDUS

3.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

3.2 Introduction

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) exige des demandeurs qu'ils mettent au point des méthodes d'analyse pour déterminer tous les constituants du résidu préoccupant, basées sur les résultats des études métaboliques chez des végétaux et chez des animaux. Il est parfois impossible de mettre au point une méthode unique pour déterminer tous ces constituants; le cas échéant, il faut en développer plusieurs. Les méthodes d'analyse (employées dans les essais sur les cultures/sur le terrain pour le dosage des résidus ou dans les études de transfert chez les animaux et les méthodes utilisées pour vérifier le respect de la réglementation) servent à la collecte de données sur les résidus appliquées aux évaluations de l'exposition par l'alimentation et à la détermination des limites maximales de résidus (LMR) ainsi qu'à la vérification de leur respect après qu'elles ont été déterminées. Les méthodes utilisées pour vérifier le respect de la réglementation doivent être validées par un laboratoire indépendant avant d'être proposées à l'Agence. Cette validation peut être assurée dans le cadre du programme des méthodes vérifiées par des pairs (*Peer-verified Methods Program*) de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC), (référence 7).

Les méthodes d'analyse des résidus ont deux fonctions : 1) elles doivent permettre de recueillir les données de résidus nécessaires pour étayer les jugements sur l'identité et sur la concentration des résidus laissés selon le mode d'application proposé; 2) elles doivent permettre de vérifier que la LMR est respectée. Les méthodes décrites dans le document de référence d'Agriculture et d'Agroalimentaire Canada (AAC) (référence 5), le volume II du *Pesticide Analytical Manual* (PAM) de la Food and Drug Administration (FDA) et les méthodes officielles d'analyse de l'AOAC (voir les références 2 et 4) sont des exemples de méthodes d'analyse valides.

3.3 Méthode d'essai

3.3.1 Généralités

Il faut décrire les méthodes d'analyse étape par étape et de façon suffisamment détaillée pour qu'un analyste compétent puisse les appliquer même s'il n'est pas familier avec elles. Ces méthodes doivent être pratiques et rapides et, dans l'expression de la LMR, elles doivent tenir compte de tous les constituants du résidu préoccupant (RP). Selon le cas, l'Agence peut accepter l'emploi des meilleures méthodes disponibles pour déterminer le RP pourvu qu'elles fassent appel à du matériel de pointe. Cependant, toutes les méthodes de détermination des résidus doivent être fondées sur l'emploi de matériel disponible dans le commerce au Canada et aux États-Unis. On peut présenter les tirés à part des méthodes publiées. Toutefois, il importe d'expliquer jusque dans les détails les modifications apportées à ces méthodes de base pour les adapter à d'autres cultures pour

lesquelles une LMR est proposée. Cette remarque s'applique aux sous-produits, à la viande, au lait, à la volaille ou aux oeufs, le cas échéant.

Il ne doit pas se produire d'interférence attribuable au substrat ou aux réactifs. On doit incorporer des mesures appropriées de purification de manière à atténuer ou à éliminer les réponses parasites susceptibles de fausser les résultats. En chromatographie en phase liquide (CPL) et en chromatographie gaz-liquide (CGL), par exemple, la séparation devrait être assez nette pour l'obtention de pics raisonnablement distincts correspondant aux composés recherchés, et non pas un épaulement sur un pic d'interférence.

L'Agence souhaite qu'on lui présente des méthodes directes et faciles à appliquer pour la vérification du respect des LMR. Ces méthodes doivent cependant être conformes à ses critères sévères pour les méthodes de vérification (voir 3.3.5). Même si elles ne sont pas conformes en tout point aux méthodes utilisées pour la vérification du respect de la réglementation, les méthodes servant strictement à la collecte de données doivent être validées de façon similaire pour que l'Agence soit convaincue qu'elles sont adéquates pour la mesure du RP.

L'Agence prône l'emploi des méthodes d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) de la FDA figurant dans le PAM, volume I (référence 2), comme méthodes principales utilisées pour vérifier le respect de la réglementation. Le demandeur doit présenter des données obtenues au moyen d'une MAPR sur le composé initial et sur tous les métabolites visés par la réglementation (voir la section 4, *Méthodes d'analyse de plusieurs résidus*). Lorsqu'une des MAPR se révèle être acceptable à titre de méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation, il n'est pas nécessaire de la faire valider par un laboratoire indépendant (VLI) comme stipulé en 3.3.6). Cependant, l'Agence s'attend toujours à ce que le demandeur présente une méthode d'analyse de confirmation spécifique d'une seule substance d'essai, validée par un laboratoire indépendant. Cette méthode doit être accessible à tous les laboratoires fédéraux, provinciaux ou privés et ne doit pas être protégée par la nature confidentielle de renseignements commerciaux pour les usages décrits ici.

Dans la mesure du possible, les temps de rétention de CGL/chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et les réponses doivent être comparées à ceux d'un composé de référence stable, particulièrement lorsque le résidu est transformé en un dérivé avant la CG/CLHP. Les paramètres appliqués pour ces analyses doivent être exprimés sous une forme semblable à ce qui figure dans les directives sur le protocole de la MAPR pour la détection par CG/CPL, dans le PAM I.

3.3.2 Validation de la méthode par le demandeur

On doit valider les méthodes à partir de données obtenues avec des échantillons témoins et des données sur la récupération de tous les constituants du RP trouvés dans les produits analysés. Les valeurs obtenues avec les témoins doivent être raisonnablement faibles, de préférence inférieures à 20 % de la LMR proposée. Les études sur la récupération dans des échantillons enrichis doivent se faire à une concentration d'enrichissement d'un ordre de grandeur approprié à la LMR proposée (c.-à-d. limite de détermination, 0,5X, 1X, 2X LMR pour chacune des substances d'essai). La récupération doit se situer dans la fourchette de valeurs de 70 % à 120 % de la quantité connue de pesticide et de ses métabolites ajoutés dans des blancs constitués par la matrice; l'écart-type d'un échantillon à l'autre doit demeurer à l'intérieur de ± 20 %. Le titulaire d'homologation doit rapporter les résultats individuels de la récupération, des écarts-types et des intervalles de confiance obtenus pour le pesticide initial et pour chacun de ses métabolites. Lorsqu'il est impossible d'obtenir une récupération d'au moins 70 %, l'Agence pourra accepter, à sa discrétion, des méthodes donnant un taux de récupération inférieur dans le cas de matières actives qui ne sont pas à l'origine d'une toxicité aiguë ou dans le cas de métabolites mineurs. Lorsque le taux de récupération d'une méthode est inférieur à 70 %, le demandeur doit préciser à quelles étapes se produisent les pertes.

La nature des résidus mesurés est un facteur important de la détermination de ce qui constitue un degré acceptable de variabilité de la méthode. On indique, dans la référence 5 donnée à la fin de cette section, quels doivent être les coefficients de variation (c. v.) ou les écarts-types relatifs (É.-T. R.) à des concentrations données de résidus. L'Agence pourra prendre en considération des variabilités dans le taux de récupération qui se situent hors de la plage de 70 % à 120 %. Par exemple, elle peut considérer d'un oeil plus favorable une méthode offrant un pourcentage moyen de récupération de 65 % et un faible c. v. (5 % par exemple), qu'une méthode donnant un pourcentage moyen de récupération de 95 % et un c. v. supérieur à 20 %.

On doit enrichir le produit agricole brut (PAB), la fraction transformée, les tissus, le lait, les oeufs ou leur fraction digérée, plutôt que d'enrichir des extraits. On doit mélanger la fraction digérée et la laisser se stabiliser pendant 30 minutes avant de pratiquer l'extraction (ou moins si la substance d'essai est instable ou volatile). La partie de la culture à analyser est indiquée dans le volume I du PAM (référence 2), ainsi qu'au tableau I, Produits agricoles bruts et transformés et aliments des animaux d'élevage dérivés des plantes de grande culture, à la section 8, *Viande/lait/volaille/oeufs*.

Le demandeur doit fournir les estimations des seuils pratiques de détection (SD) et des limites de détermination (LD) dans le cas de chacun des tissus, des liquides et des cultures analysés. Ces estimations doivent être fondées sur la plus faible concentration de pesticide détectable ou dosable de manière raisonnablement fiable, compte tenu de la taille des échantillons et de la variation des blancs (réponse de l'instrument en présence des matières végétales extraites et des réactifs). Le demandeur doit expliquer de quelle manière ont été calculés le SD et la LD, il doit fournir des exemples de ses calculs et il doit indiquer toute référence utile.

La méthode d'analyse doit être validée sur toutes les cultures pour lesquelles on obtient des données de résidus et pour lesquelles une LMR est proposée. Quant aux LMR applicables à des groupes de cultures, comme les légumes-racines, les légumes-tubercules et les légumes-feuilles (sauf ceux appartenant au genre Brassica) et les céréales, il suffit de valider la méthode avec des cultures représentatives de leur groupe qui sont spécifiées à la section 15, *Groupes de cultures*, mais on doit fournir des chromatogrammes obtenus à partir d'échantillons témoins de tissus de tous les PAB. Le rapport portant sur la méthode elle-même doit présenter des données sur la récupération dans un nombre représentatif de cultures seulement. Cependant, on doit fournir, dans les rapports des essais sur le terrain, d'autres données de validation provenant de toute culture qui n'aurait pas été testée et les faire figurer dans le rapport sur la méthode d'analyse.

Quant aux produits animaux, on doit fournir des données de validation sur le lait, les oeufs et tous les tissus ayant servi à la collecte de données de résidus dans le cadre d'études d'alimentation et (ou) pour lesquels il faut établir des LMR. Ces tissus sont normalement les muscles, le tissu adipeux, le foie et le reins des bovins, ainsi que les muscles, le tissu adipeux et le foie de la volaille. Dans la plupart des cas, les données sur la récupération chez les bovins valent aussi pour les produits de la chèvre, du porc, du cheval et du mouton.

On doit aussi présenter une méthode de confirmation validée. La spectrométrie de masse est un choix préférable lorsque c'est possible. On doit fournir un spectre complet, et (ou) au moins trois ions de confirmation doivent être identifiés lorsqu'on procède par la surveillance d'un seul ion. Nota : Pour toute validation d'une méthode, il faut enrichir au moins trois échantillons par concentration, afin de procéder à une évaluation statistique du rendement de la méthode.

3.3.3 Efficacité de l'extraction

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les expériences classiques de récupération ne reflètent pas nécessairement l'efficacité de l'extraction de résidus liés aux matières organiques dans des plantes cultivées. On doit s'assurer, d'une façon ou d'une autre, que les résidus âgés sont complètement extraits par la méthode d'analyse.

Les méthodes d'analyse doivent être radiovalidées pour qu'on puisse déterminer si le RP est extrait des tissus ou des liquides végétaux ou animaux qui contiennent des résidus liés aux matières organiques marqués au ^{14}C . La mesure de la radioactivité dans le cadre des études métaboliques chez des végétaux ou chez des animaux d'élevage est la meilleure façon d'évaluer à quel point l'extraction est complète. C'est-à-dire que l'efficacité de l'extraction doit être validée à partir d'échantillons contenant des résidus liés aux matières organiques marqués au ^{14}C . On peut utiliser d'autres techniques comme la comparaison des résultats avec ceux de techniques d'extraction poussée. On doit soumettre les échantillons au procédé d'extraction employé dans la méthode de dosage des résidus pour les essais sur le terrain, ainsi que dans la méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation si elle diffère de celle utilisée pour les essais.

Le demandeur doit faire la preuve que la radioactivité extraite correspond à la majeure partie du RP identifié au cours de l'étude métabolique. Les méthodes d'analyse employées pour des produits végétaux et pour des produits animaux doivent être radiovalidées avec une matrice végétale, un tissu animal et avec les oeufs ou le lait. On doit utiliser les matrices pour lesquelles l'extraction sera vraisemblablement la plus difficile. Dans le cas de végétaux, il s'agirait normalement d'un échantillon sec (comme la paille ou le fourrage sec) contenant des résidus marqués au ^{14}C qui sont restés assez longtemps sur la plante.

Le demandeur doit justifier son choix des échantillons servant à la radiovalidation. Si les méthodes visant la collecte de données (dosage des résidus) et celles utilisées pour vérifier le respect de la réglementation comportent des étapes d'extraction qui diffèrent largement, il faut radiovalider chacune de ces méthodes. On peut aussi avoir recours à des analyses de plusieurs échantillons fractionnés qui contiennent des résidus liés aux matières organiques/altérés et non radiomarqués, pourvu que les résultats obtenus soient semblables avec les deux méthodes.

Les données obtenues par récupération du résidu déposé en surface ne sont pas acceptables sauf dans le cas de cultures où il est établi à partir d'autres données sur ces cultures que les RP ne se trouvent qu'en surface.

Certains constituants du RP peuvent se fixer à des constituants naturels des végétaux et ne pas être récupérés par des techniques pourtant efficaces avec les constituants libres. Cette situation devient vite apparente à l'examen des résultats des études métaboliques. Chaque fois qu'il semble se former des composés fixés susceptibles de ne pas être récupérés par le solvant d'extraction, on doit modifier la procédure de manière à les libérer et à les récupérer. Par exemple, on peut procéder à une hydrolyse initiale des plantes cultivées traitées. Il peut être possible également de récupérer ces composés au moyen de solvants polaires et de les soumettre à une hydrolyse acide, basique ou enzymatique. Ne pas confondre ces composés avec les constituants fragmentés qui peuvent être étroitement fixés ou incorporés au pool métabolique de la plante, au point de ne pas être récupérables par des moyens chimiques. Ces composés ont de l'intérêt, mais ils ne sont ordinairement pas sources de préoccupations d'ordre toxicologique. Le demandeur devrait se reporter à la partie traitant du résidu non extractible (fixé) de la section 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage*.

3.3.4 Détermination du résidu préoccupant

La ou les méthodes appliquées devraient permettre de mesurer le résidu final total (RFT) identifié au cours des études métaboliques dont il a été question à la section 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage*. Il arrive souvent que tous les constituants préoccupants sur le plan de la toxicité aient en commun un groupement fonctionnel; il est donc possible d'adapter la méthode à la détermination simultanée de tous ces composés. Dans certains cas, toutefois, il peut être nécessaire d'adopter des procédures distinctes d'extraction et de purification, ou même une autre méthode complète, afin de mesurer le RFT ou un important constituant de celui-ci. Parfois aussi, au moins un constituant est beaucoup plus toxique que les autres, et il faut l'analyser séparément.

Dans certains cas, l'Agence pourra accepter une méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation qui mesure seulement une partie (ordinairement le composé initial) du RFT, de manière à ne pas taxer indûment les ressources des Agences responsables de la surveillance de la législation et (ou) pour harmoniser les LMR avec des LMR en vigueur à l'étranger. On peut désigner ces composés par le terme d'« indicateurs » ou de « composés marqueurs ». Cependant, et afin de disposer d'une quantité suffisante de données pour l'évaluation du risque lié à l'alimentation, il faut normalement compter encore sur une méthode visant la collecte de données (essais sur les résidus) pour pouvoir quantifier le RP. L'Agence recommande aux demandeurs tentés d'utiliser un indicateur ou un composé marqueur avec les méthodes visant la collecte de données ou la vérification du respect de la réglementation, de s'adresser à elle pour s'assurer que cette démarche est acceptable.

L'Agence encourage le demandeur à la consulter pour la détermination du RP, avant la mise au point des méthodes d'analyse utilisées dans les essais contrôlés sur le terrain ou pour la vérification du respect de la réglementation.

3.3.5 Exigences relatives aux méthodes utilisées pour la vérification du respect de la réglementation

Il faut qu'au moins une des méthodes proposées dans le cadre de la demande soit acceptable aux fins de la vérification du respect de la LMR. Lorsque c'est possible, on doit envisager la possibilité d'employer la méthodologie d'AAC (référence 5) ou celle employée pour la détection de plusieurs résidus qui figure dans le volume I du PAM. En outre, la méthode de vérification du respect de la réglementation doit être la plus simple possible de manière à réduire le coût de la surveillance des résidus de pesticides.

Une méthode valide pour la collecte de données de résidus ne convient pas nécessairement à la vérification du respect de la réglementation. En général, cette dernière :

-
- i) Ne doit pas nécessiter l'utilisation d'un échantillon du produit non traité en vue de soustraire le bruit de fond (c.-à-d. qu'il ne doit pas être nécessaire de soustraire le bruit de fond des mesures de la substance d'essai).
 - ii) Ne doit pas utiliser de matériel ou de réactifs inhabituels (ou encore des réactifs qui ne sont plus disponibles commercialement); ainsi, les analyses immunochimiques sont admissibles, mais on doit faire la preuve que les antisérums, les immunogènes, les anticorps monoclonaux (le cas échéant), et les trousseaux d'essai sont disponibles et que tous les lots d'antisérums peuvent être validés.

L'Agence encourage le demandeur à la consulter pour déterminer si une technologie d'analyse nouvelle ou inhabituelle convient avant d'y investir ses énergies.

- iii) Doit être suffisamment rapide. En général, les méthodes d'analyse des résidus pour la vérification du respect de la réglementation doivent être complétées en une journée de travail. L'acceptabilité des méthodes qui demandent plus de temps est étudiée au cas par cas. Il faut des méthodes prenant moins de 24 heures pour le dosage des résidus à l'origine d'une toxicité aiguë, de manière à ce qu'il soit possible d'intervenir rapidement en cas d'accident ou de mauvais usage.
- iv) Doit être assez spécifique pour permettre de doser et d'identifier le résidu en présence de ceux d'autres pesticides dont on peut raisonnablement penser qu'ils peuvent se trouver sur le même produit.
- v) Doit être assez sensible (pente de la courbe d'étalonnage) en rapport avec la LMR proposée.
- vi) Doit être utilisable sans avoir recours à des réactifs toxiques ou très dangereux.

Les méthodes fondées sur l'inhibition de la cholinestérase ne sont pas considérées comme étant acceptables à des fins de vérification du respect de la réglementation. Celles qui sont fondées sur la chromatographie sur papier ou sur la chromatographie sur couche mince et qui donnent une mesure visuelle du résidu n'ont pas un caractère quantitatif assez poussé pour servir à ces fins. Toutefois, elles peuvent se révéler utiles comme méthodes de confirmation de l'identité du résidu.

Par définition, certains détecteurs en chromatographie liquide et gazeuse sont spécifiques, mais les méthodes basées sur ces systèmes doivent néanmoins être accompagnées d'une méthode de confirmation. En général, la confirmation par spectrométrie de masse est appropriée. En outre, il est possible d'accroître la spécificité au moyen de procédures spéciales d'extraction, de purification, de préparation de dérivés ou d'utilisation de colonnes en parallèle ou en série. Pourvu qu'une méthode de confirmation spécifique existe, l'Agence ne demande pas la tenue d'une étude pour

déterminer si d'autres pesticides dont l'utilisation sur les mêmes produits est homologuée, nuisent ou non à l'analyse du RP.

L'Agence accepte au cas par cas les méthodes fondées sur la détermination d'un groupement fonctionnel commun. Au moment d'évaluer leur acceptabilité, elle tient compte des différences de toxicité entre tous les métabolites préoccupants qui peuvent être analysés par ces méthodes. Lorsqu'une telle méthode est proposée à titre de méthode principale utilisée pour vérifier le respect de la réglementation, et que d'autres pesticides réglementés produisent le même groupement fonctionnel, les laboratoires responsables de la surveillance de la réglementation doivent pouvoir disposer d'une méthode de confirmation pour identifier spécifiquement le RP. Cette mesure prend toute son importance lorsque deux pesticides produisant un même groupement fonctionnel sont homologués pour une même culture, mais que les LMR sont différentes.

Les méthodes proposées pour vérifier le respect de la réglementation peuvent être mises à l'essai dans les laboratoires de l'ARLA s'il s'agit d'un nouveau pesticide, si les méthodes d'analyse sont nouvelles ou peu connues, ou si le produit est réputé pour la difficulté de son analyse. Le fardeau de la preuve repose sur les épaules du demandeur, et si la méthode ne se révèle pas être à la hauteur au cours de ces essais, il appartient au demandeur de régler les problèmes. En outre, il incombe à ce dernier d'améliorer la méthode et de présenter de nouvelles données de résidus obtenues grâce à elle. Si elle est efficace et qu'elle est acceptable pour la vérification du respect de la réglementation, elle est mise à la disposition des parties intéressées. Bref, on doit trouver dans toute demande une copie de la méthode d'analyse ne constituant pas des renseignements commerciaux confidentiels ou identifiés comme tels.

3.3.6 *Validations par des laboratoires indépendants (VLI)*

Le demandeur doit présenter des méthodes adéquates d'analyse des résidus pour permettre de déterminer le résidu toxique total laissé par un pesticide sur ou dans des produits agricoles et sur ou dans des aliments transformés, selon le cas. Ce résidu est composé du pesticide initial et de ses produits de dégradation, de ses métabolites (fixés ou à l'état libre) et des impuretés préoccupantes sur le plan toxicologique. Ces méthodes permettent à l'Agence de fixer des LMR après avoir déterminé la quantité maximale de résidus du pesticide que les humains peuvent ingérer. Elles sont utilisées par la suite dans les laboratoires responsables de la surveillance du respect de la réglementation de Santé Canada et d'Agriculture et Agroalimentaire Canada, ainsi que dans des laboratoires provinciaux pour s'assurer du respect de la LMR et (ou) pour la surveillance des pesticides. On peut avoir recours au programme des méthodes vérifiées par des pairs (*Peer-verified Methods Program*) de l'AOAC, pour rédiger un rapport de VLI que l'ARLA jugera acceptable (référence 7). Les méthodes utilisées pour vérifier le respect de la réglementation doivent être reproductibles et être applicables dans les laboratoires fédéraux et provinciaux partout au Canada. De plus, il faut soumettre assez de renseignements pour permettre à un analyste compétent d'appliquer efficacement la méthode d'analyse. Cette section décrit ce qui constitue un

rendement acceptable pour des essais de validation par un laboratoire indépendant (VLI) en vue d'une demande d'homologation d'un pesticide.

L'Agence encourage le demandeur à la consulter pour prendre connaissance des exigences en matière de méthodes d'analyse utilisées pour doser les métabolites de pesticides.

Validation des méthodes par un laboratoire indépendant

- i) Le demandeur doit faire accompagner sa proposition de LMR des résultats d'essais de validation effectués par un laboratoire indépendant (VLI). Il doit aussi soumettre les résultats de VLI de nouvelles méthodes d'analyse du pesticide initial et de ses métabolites préoccupants sur le plan toxicologique. Ces résultats doivent accompagner les demandes suivantes :
 - A) La première proposition de LMR pour les résidus d'un pesticide dans un produit agricole brut (PAB) ou encore dans des aliments transformés pour humains ou animaux.
 - B) Toute nouvelle proposition de LMR pour les résidus d'un pesticide qui faisaient déjà l'objet de LMR lorsqu'une nouvelle méthode est utilisée pour vérifier le respect de la réglementation est proposée.
 - C) Toute nouvelle proposition de LMR pour les résidus d'un pesticide qui faisaient déjà l'objet de LMR lorsque la méthode approuvée de vérification du respect de la réglementation a été modifiée de manière importante pour être applicable au nouveau produit. Le demandeur devrait s'adresser à l'Agence lorsqu'il n'est pas certain que les modifications constituent des « changements importants ».
 - D) Toute nouvelle proposition de LMR lorsque la méthode proposée, ou son équivalent, n'a pas été soumise au processus de VLI. Une preuve d'équivalence doit être fournie.
- ii) Ordinairement, il n'est pas nécessaire de présenter les résultats d'un essai de VLI effectué sur une méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation que l'Agence juge supérieure à la méthode en vigueur. Normalement, cela n'est pas non plus nécessaire pour les méthodes de confirmation. Mais l'Agence peut, à sa discrétion, demander la tenue d'un essai de VLI pour ce type de méthodes. Voici un exemple d'un cas où un essai de VLI serait probablement nécessaire : une méthode de confirmation utilisée avec un composé pour lequel la méthode principale utilisée pour vérifier le respect de la réglementation détecte un groupement fonctionnel commun qui se retrouve aussi sur d'autres pesticides homologués. Il faut que le personnel du laboratoire, notamment le directeur du projet, choisi pour la réalisation des essais de VLI, ne soit pas familier avec la méthode, autant en ce qui concerne sa mise au point que son utilisation ultérieure pour l'analyse d'échantillons prélevés sur le terrain. Pourvu que ce critère soit respecté et qu'il n'utilise pas le même matériel, les mêmes

instruments et les mêmes fournitures, le laboratoire de validation choisi peut faire partie de l'organisation du demandeur. Ce dernier peut s'adresser aussi aux laboratoires d'organismes des provinces ou des États responsables de la vérification du respect de la réglementation, à des laboratoires d'universités ou à des laboratoires privés. Le demandeur doit appliquer les mêmes critères de qualité pour le choix d'un laboratoire de VLI que ceux appliqués à tout autre travail d'analyse.

- iii) Conditions pour la tenue d'essais de VLI. Pour que ces essais soient réussis, il faut produire des résultats adéquats sur au moins un ensemble d'échantillons et il faut que le laboratoire choisi pour ces essais puisse procéder à l'examen d'au maximum trois ensembles d'échantillons du produit désigné au moyen de la méthode à valider. Un ensemble est constitué de deux échantillons témoins, de deux échantillons témoins enrichis à la LMR proposée et de deux échantillons témoins enrichis à la limite de détermination (LD). La méthode doit être appliquée conformément au protocole écrit, c.-à-d. qu'elle ne doit pas comporter de modifications importantes. Lorsque la LMR correspond à la LD, la deuxième concentration d'enrichissement doit alors être le double de la LD.

Avant le traitement du premier ensemble d'échantillons, le laboratoire qui procède à des essais de VLI peut s'adresser aux responsables de la mise au point de la méthode ou à des utilisateurs, cependant toutes les communications doivent être consignées et l'ARLA doit en être informée. En aucun cas une personne au service du demandeur, du responsable de la mise au point de la méthode ou de tout autre utilisateur, peut se rendre au laboratoire pendant la tenue des essais de VLI pour observer, offrir d'aider ou aider les analystes. Si le premier ensemble d'échantillons (ou le deuxième) n'a pas donné les résultats escomptés et que le laboratoire doit s'adresser de nouveau aux responsables de la mise au point de la méthode ou à des utilisateurs, toutes les communications doivent être enregistrées. Toute addition ou modification subséquente apportée à la méthode originale qui se traduit par une amélioration de la performance doit être intégrée à la version écrite de la méthode remise à l'ARLA.

Lorsqu'une méthode doit être employée avec plusieurs produits, les essais de VLI doivent être effectués sur le produit que le demandeur a eu le plus de difficulté à analyser. Lorsqu'une même méthode est employée pour des produits végétaux et pour des produits animaux, il faut alors effectuer des essais distincts de VLI sur la matrice animale et sur la matrice végétale qui ont causé le plus de difficultés. On doit justifier le choix du produit. Lorsque des essais de VLI ne donnent pas de résultats adéquats après trois ensembles d'échantillons (voir ci-après), le demandeur doit revoir sa méthode et faire procéder à des essais de confirmation par un autre laboratoire.

Pour que des essais de VLI soient réussis, il faut que les résultats obtenus sur un ensemble d'échantillons (on peut tester trois ensembles d'échantillons seulement) soient semblables à ceux obtenus par le demandeur. Le taux de récupération doit être compris entre 70 %

et 120 %, et les interférences doivent être négligeables par rapport à la concentration choisie comme LMR.

- iv) Renseignements à communiquer à l'Agence. Lorsque les essais de VLI sont réussis, les renseignements suivants doivent être présentés par le demandeur :
- A) Nom, adresse et numéro de téléphone du directeur de projet et d'une autre personne-ressource du laboratoire de VLI.
 - B) Description de la méthode d'analyse.
 - C) Résultats de la récupération et valeurs de référence.
 - D) Chromatogrammes/spectres représentatifs de l'échantillon non traité, de l'échantillon traité et de l'échantillon non traité et enrichi aux concentrations correspondant à la LMR et à la LD de chacune des substances à analyser dans chaque matrice.
 - E) Description des instruments utilisés.
 - F) Description de tout problème observé et description écrite de toute modification ou de tout changement apporté pendant la VLI.
 - G) Toutes les étapes critiques, c.-à-d. les étapes où une faible marge de variation est permise ou encore des directives à respecter scrupuleusement.
 - H) Le nombre d'heures-personnes requises pour compléter le traitement d'un ensemble d'échantillons.
 - I) Tout contact entre le laboratoire de validation et les responsables de la mise au point de la méthode ou d'autres personnes familières avec la méthode, les raisons de ces contacts, tout changement dans la méthode qui en résulterait, et le moment où sont survenus ces échanges par rapport à l'état d'avancement de l'essai de validation (après le traitement du premier ensemble, pendant celui du deuxième, etc.).
 - J) Une déclaration de conformité aux normes relatives aux bonnes pratiques de laboratoire jugées acceptables par l'ARLA. Se reporter à la directive d'homologation Dir98-01 de l'ARLA, *Bonnes pratiques de laboratoire*, (voir la référence 6).
- v) Une demande non accompagnée des résultats d'un essai réussi de VLI sera retournée au demandeur.

L'Agence pourra effectuer des validations de la méthode. Si elle juge que le demandeur a fourni des résultats probants d'essais de VLI, l'Agence pourra la valider.

3.3.7 Considérations diverses

L'Agence accepte l'addition à l'extrait final d'un étalon interne, juste avant l'injection, pour l'étalonnage des temps de rétention et (ou) de la hauteur des pics ou de leur surface, afin d'améliorer la précision du dosage. Cependant, elle n'accepte pas qu'on utilise un étalon interne pendant toute la durée de la procédure en vue d'apporter des corrections en fonction du taux de récupération, à moins qu'il soit établi par des données provenant de nombreux échantillons de chaque matrice que la substance d'essai et l'étalon interne se comportent de manière identique à toutes les étapes.

La méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation doit être validée dans le cas de chaque culture pour laquelle des données de résidus sont produites et qu'une LMR est proposée. Lorsqu'il est question de LMR applicables à des groupes de cultures, p. ex., légumes-racines et légumes-tubercules (sauf ceux appartenant au genre *Brassica*) et les céréales, la méthode doit être validée seulement sur des cultures représentatives de leur groupe, mais on doit fournir des chromatogrammes obtenus à partir d'échantillons témoins de tissus de tous les PAB. Le rapport déposé avec la méthode doit présenter des données sur la récupération provenant de toutes les cultures représentatives pour lesquelles la méthode a été validée. Cependant, dans les rapports des essais contrôlés sur le terrain, il faut produire des données additionnelles sur toute culture non testée et les faire figurer dans le rapport sur la méthode utilisée pour vérifier le respect de la réglementation.

Lorsque des méthodes chromatographiques sont employées, les substances d'essai et l'étalon interne doivent être élués à côté l'un de l'autre, mais leurs pics doivent être distincts. Les laboratoires responsables de vérifier le respect de la réglementation doivent avoir accès à l'étalon interne, comme ils doivent avoir accès à tout autre réactif ou étalon de référence employés avec une méthode de ce genre. Le demandeur doit fournir à l'Agence une quantité suffisante de l'étalon interne lorsqu'il n'est pas disponible sur le marché.

On considère que les étalons traités sont des étalons de référence soumis à une partie ou à l'ensemble des techniques de préparation des échantillons décrites dans la méthode. Dans certains cas, l'Agence accepte les méthodes qui utilisent des étalons traités produits par la préparation d'un dérivé. Lorsqu'un étalon traité est employé, le demandeur doit fournir à l'Agence non seulement l'étalon analytique du pesticide, mais aussi l'étalon dérivé. Le fait de disposer de ce dernier permet au laboratoire responsable de la vérification du respect de la réglementation, de déterminer l'efficacité de la préparation de l'étalon. S'il est instable ou si le demandeur ne peut en fournir, celui-ci doit présenter les données établissant l'efficacité et la reproductibilité de la méthode.

3.4 Présentation des données

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

La présentation suivante est suggérée pour le rapport :

3.4.1 Page titre/page de couverture.

La page titre et les autres éléments relatifs à la documentation (en matière de présentation des données et de procédures relatives à la non-divulgaration de renseignements confidentiels) doivent précéder le corps de l'étude tel que décrit ci-après.

3.4.2 Table des matières.

La table des matières doit indiquer sur quelles pages se trouvent les éléments essentiels de l'étude, c.-à-d. l'introduction, le sommaire, le matériel, les méthodes, les résultats et la discussion, les conclusions, la certification, les références et les annexes. On trouvera ci-après les exigences pour chacune de ces sections.

3.4.3 Introduction et sommaire

- i) Portée (matrices acceptables) et source de la méthode (p. ex., PAM, rapports d'entreprises, numéros des rapports).
- ii) Description des principes qui sous-tendent la méthode d'analyse, notamment l'identification des espèces chimiques analysées ainsi que le seuil de détection et la limite de détermination.

3.4.4 Matériel et méthodes

- i) Équipement (liste et description).
- ii) Réactifs et étalons (liste et description des sources et de leur préparation).
- iii) Méthode d'analyse (expliquer en détail étape par étape; insister sur les réactifs ou les étapes de traitement qui demandent une attention particulière pour des raisons de santé ou de sécurité).
 - A) Préparation de l'échantillon.
 - B) Extraction (démontrer l'efficacité de la méthode, le cas échéant [p. ex., substrats associés à des cultures sèches, résidus fixés, etc.]).
 - C) Enrichissement, le cas échéant (pour la VLI).

-
- D) Purification.
 - E) Préparation de dérivés (le cas échéant).
 - iv) Instruments (fournir des renseignements) :
 - A) Description (p. ex., marque/modèle, type/spécificité des détecteurs, colonnes (remplissage, dimensions), gaz vecteurs, etc.)
 - B) Conditions de fonctionnement (p. ex., débit, température, voltage, etc.)
 - C) Procédures d'étalonnage.
 - v) Interférences (décrire les essais)
 - A) Matrices des échantillons.
 - B) Autres pesticides.
 - C) Solvants.
 - D) Matériel de laboratoire.
 - vi) Techniques de confirmation (description).
 - vii) Durée requise pour l'analyse (pour qu'un échantillon/ensemble soit entièrement traité, ce qui comprend l'étape de la détermination).
 - viii) Modification de la (des) méthode(s) d'analyse, ou problèmes éventuels, (expliquer en détail les circonstances et les mesures à appliquer).
 - ix) Méthodes de calcul (description étape par étape).
 - A) Facteurs d'étalonnage.
 - B) Substance d'essai dans l'échantillon.
 - x) Autres renseignements. Le demandeur peut inclure tout autre renseignement qu'il juge approprié et pertinent afin de présenter une description complète et approfondie de la méthode d'analyse des résidus ainsi que de la façon de calculer la concentration des résidus.

3.4.5 Résultats et discussion (description du rendement prévu de la méthode)

- i) Exactitude (moyenne prévue et plage des taux de récupération); indiquer, de préférence sous forme de tableau, les taux individuels de récupération, les moyennes de récupération et leurs écarts-types relatifs, pour chacun des constituants du RP trouvé dans chacun des produits testés pendant les travaux de validation de la méthode présentée par le demandeur.
- ii) Précision (répétabilité et reproductibilité).
- iii) Seuil de détection et limite de détermination (fournir une définition).
- iv) Mesure de la robustesse, le cas échéant.
- v) Limites (détails méthodologiques critiques qui influencent l'exactitude et la précision).
- vi) Courbe d'étalonnage (plage linéaire et sensibilité notamment).
- vii) Spécificité.

3.4.6 Conclusions

Discuter de l'applicabilité de la méthode d'analyse à la mesure de composés d'essai spécifiques dans différents substrats, de la disponibilité du matériel, des interférences, etc.)

3.4.7 Certification

Certificat d'authenticité émis par le directeur de l'étude; ce certificat contient divers renseignements (signature, nom en caractères d'imprimerie, titre, affiliation, adresse, numéro de téléphone et date).

3.4.8 Tableaux et figures.

3.4.9 Références.

3.4.10 Annexes.

- i) *Chromatogrammes représentatifs*, spectres etc. (le cas échéant).
 - ii) Autres renseignements (tout autre renseignement pertinent ne paraissant pas ailleurs dans le rapport).
- * On doit fournir les chromatogrammes des étalons et des échantillons obtenus à chaque jour d'analyse, le cas échéant.

3.5 Références.

1. Horowitz, W. et al, *Quality Assurance in the Analysis of Foods for Trace Constituents*, JAOAC, Vol. 63, No. 6, pp. 1344-1354 (1980).
2. *U.S. Food and Drug Administration, Pesticide Analytical Manual*, Vols. I and II, 1994.
Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É.-U.
3. U.S. Environmental Protection Agency, PR Notice 96-1, *Tolerance Enforcement Methods - Independent Laboratory Confirmation* by Petitioner, February 7, 1996.
4. *Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Official Methods*, édition récente.
Disponible auprès de l'AOAC, 481 North Frederick Ave., Suite 500, Gaithersburg, MD, 20877-2417, É.-U. (301-924-7077).
5. AAFC (Agriculture AgriFood-Canada): Fillion J. et al, *Multiresidue Determination of Pesticides in Fruit and Vegetables*, by GC-MSD and LC-FD, JAOAC, 78(5), 1252-1266 (1995).
6. ARLA, directive d'homologation Dir98-01, *Bonnes pratiques de laboratoire*, 11 octobre 1996.
7. AOAC International, November 16, 1993, *AOAC Peer-Verified Methods Policies and Procedures*, AOAC International, 481 North Frederick Ave., Suite 500, Gaithersburg, MD, 20877-2417, É.-U., (301-924-7077).

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 4

MÉTHODE D'ANALYSE DE PLUSIEURS RÉSIDUS

4.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

4.2 Introduction

Des méthodes analytiques permettant le dosage de plusieurs résidus de pesticides en une seule analyse ont été développées par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, la Food and Drug Administration (FDA) des É.-U. et beaucoup d'autres organismes. Avec ces méthodes, les analystes peuvent utiliser les données obtenues pour confirmer la présence ou l'absence d'un grand nombre de pesticides et de leurs métabolites dans divers produits. Afin d'évaluer l'incidence de ces résidus dans les aliments des humains et des animaux, l'ARLA utilise les données compilées par Santé Canada et par Agriculture et Agroalimentaire Canada, obtenues à l'aide de la méthode d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) dans le cadre de leurs programmes d'application de la réglementation.

4.3 Méthode

On trouvera des directives spécifiques pour chaque MAPR utilisée par la FDA dans le *Agency's Pesticide Analytical Manual*, Vol. I (PAM I) (voir le paragraphe 4.4) de cet organisme, ainsi qu'une compilation des données sur le comportement analytique des pesticides et des produits chimiques apparentés. Ces données sont notamment les temps de rétention relatifs des composés sur diverses colonnes de chromatographie gaz-liquide (CGL); la réponse de divers détecteurs de CGL aux composés; le taux de récupération des composés par l'application intégrale de méthodes ou parfois, d'étapes importantes de ces méthodes. L'effort considérable requis pour la vérification des méthodes à plusieurs résidus et pour la compilation des résultats se justifie par les avantages de ces compilations pour les analystes. S'il connaît le comportement analytique de nombreux composés pendant l'application de la méthode, l'analyste pourra reconnaître plus facilement les résidus présents dans des échantillons dont les antécédents de traitement sont inconnus. Dans les cas où l'on sait que la présence de certains résidus est vraisemblable, on peut consulter les listes de données de plusieurs méthodes pour faciliter le choix de la méthode à utiliser.

On trouvera à l'annexe I du PAM I une compilation à jour des MAPR. Tous les demandeurs doivent présenter des données de récupération pour les méthodes utilisées; on s'attend à ce qu'ils se conforment aux directives concernant les protocoles présentées dans l'annexe II du PAM I, à partir de « Decision Tree for Multiresidue Methods Testing », et aux recommandations connexes de « Suggestions for Producing Quality Data », c.-à-d. « Decisions on What Protocols to Follow » et « Proper Application of Methods ». Lorsque l'arbre de décision indique que la récupération est probable, le demandeur d'homologation devrait alors consulter la section « *Data Development* » des protocoles appropriés et se conformer strictement aux recommandations présentées pour la production de données de qualité. Le demandeur peut également faire la vérification de sa méthode à l'aide de la MAPR appropriée, proposée par l'ARLA (voir la référence 3).

Il est essentiel que tous les laboratoires produisant des données de récupération liées à des MAPR se conforment aux directives écrites afin que l'ARLA soit en mesure de déterminer le comportement d'un produit chimique lors d'une analyse conforme à une méthode définie avec précision. Une fois que les données ont été obtenues, les titulaires d'homologation doivent utiliser les formulaires de rapport de l'annexe II du PAM I pour la présentation de ces données à l'Agence. À partir des formulaires remplis, on extraira les données de récupération pertinentes et celles-ci seront incorporées dans une mise à jour ultérieure de l'annexe I.

Lorsque la récupération est jugée complète selon l'un ou l'autre des protocoles, le demandeur est encouragé à utiliser ce protocole comme méthode principale d'application. Toutefois, le demandeur doit développer une méthode de confirmation distincte pour chaque substance d'essai.

4.4 Rapport d'études

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

4.5 Références

1. U.S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Test Guidelines*, OPPTS860. EPA Report No.7/2-C-96-169, August, 1996.

Disponible auprès du Technical Information Service, Springfield, VA. É-U.

2. *Pesticide Analytical Manual (PAM)*, Vols I and II, 1994, Food and Drug Administration, Washington, D.C.

Disponible auprès de la Field Operations Division (7506C), Office of Pesticide Programs, Environmental Protection Agency, 401 M St., S.W., Washington, DC, 20460, É.-U., ou par courrier électronique à l'adresse : "Guidelines @ epamail.epa.gov"; ou par Internet à l'adresse : www.epa.gov.

3. *PMRA Multiresidue Methods*, Division de la conformité, des services de laboratoire et des opérations régionales, Édifice 22, Ferme expérimentale centrale, Ottawa (Ontario) K1A 0C6
 - 3.1 Method Number P-RE-023-96 (7.1)-FV *Multiresidue Method for the Determination of Pesticides in Fruits and Vegetables* by GC/MSD and HPLC Fluorescence Detection
 - 3.2 Method Number P-RE-025-93(3) - Dairy/Meat *The Determination of Organochlorines in Dairy Products (Butter and Cheese) and Meat* by GC/ECD

-
- 3.3 Method Number P-RE-039-97(3) - Feed, *Multiresidue Method for the Determination of Pesticides in Animal Feeds* by GC-MSD and HPLC Fluorescence Detection.
- 3.4 Method Number to be determined *Multiresidue Method for the Determination for Organochlorines in Eggs* by GC-ECD.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 5

DONNÉES DE STABILITÉ DURANT L'ENTREPOSAGE

5.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

5.2 Introduction

Les données de stabilité durant l'entreposage sont requises pour valider les valeurs de stabilité ou de vitesse de décomposition des résidus préoccupants (RP) dans ou sur les produits agricoles bruts (PAB) (ou les produits transformés), entre le moment de la récolte ou du prélèvement des échantillons jusqu'à l'analyse finale du résidu.

5.3 Généralités

Dans la plupart des cas, les échantillons recueillis pour des études quantitatives des résidus et sur la nature des résidus (métabolisme) sont entreposés pendant un certain temps avant leur analyse. Au cours de cette période d'entreposage, il est possible que des résidus de pesticides et (ou) certains de leurs métabolites soient perdus à cause de processus comme la volatilisation ou des réactions enzymatiques. Par conséquent, afin de garantir que la nature et la concentration des résidus présents dans les échantillons au moment de leur prélèvement soient les mêmes que lors de l'analyse, des études contrôlées sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'entreposage des échantillons sur les RP (résidus toxiques totaux). En d'autres termes, les titulaires d'homologation doivent démontrer que les résidus de pesticides sont stables pendant l'entreposage des échantillons à analyser ou indiquer les taux de perte des résidus au moment de l'analyse.

Dans le présent document, l'expression « stabilité durant l'entreposage » ne s'applique ni 1) aux données de stabilité durant l'entreposage des produits, destinées à l'industrie ou aux consommateurs et exigées en vertu des directives d'homologation, Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré* et Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués*, ni 2) à l'entreposage de denrées alimentaires dans des conditions commerciales types, c.-à-d. pendant l'entreposage et le transport des produits agricoles avant leur distribution aux consommateurs. Les études portant sur ce dernier cas sont des exemples d'études de « réduction des teneurs en résidus » ou de « résidus prévus », qui sont parfois requises pour une évaluation plus réaliste des résidus dans les aliments au moment de la consommation. Le présent document porte plutôt sur l'entreposage des échantillons à analyser, qui sont congelés dans la plupart des cas.

Des données de stabilité durant l'entreposage seront requises pour la plupart des études quantitatives des résidus (EQR), p. ex. les essais sur le terrain, les études de transformation, les études d'alimentation chez des animaux, ainsi que pour les étalons primaires, les solutions mères, les

solutions de travail des étalons. L'Agence accepte toutefois une exception : sauf s'il est connu qu'un pesticide ou résidu préoccupant est volatil ou labile, on n'exigera pas de données de stabilité durant l'entreposage pour les échantillons entreposés à l'état congelé pendant moins de 30 jours. Quant à la définition de « volatil ou labile », elle sera basée sur des informations telles que les propriétés physiques de base et les résultats des études métaboliques.

On trouvera au paragraphe 5.5 une discussion sur les exigences de stabilité durant l'entreposage s'appliquant aux études portant sur la nature des résidus ou aux études métaboliques.

5.3.1 Besoin d'études concomitantes

En théorie, on devrait obtenir les données de stabilité dans le cadre d'une étude quantitative des résidus, et non indépendamment de celle-ci. L'entreposage d'échantillons dont les teneurs en résidus sont connues avec des échantillons de produit traité constitue, en termes d'assurance de la qualité, une démarche semblable, par exemple, à la vérification de l'identité des substances d'essai. Si les échantillons traités devaient être soumis à des conditions d'entreposage instables par suite d'une panne d'électricité, les échantillons dont les teneurs en résidus sont connues pourraient servir à des mesures directes de tout effet que les fluctuations de température auraient pu avoir sur les résidus. Ainsi, l'utilisation d'échantillons concomitants de stabilité durant l'entreposage constitue une pratique analytique simple et bien fondée.

Donc, l'Agence préfère que les études de stabilité durant l'entreposage soient effectuées, dans la mesure du possible, parallèlement à l'étude quantitative des résidus correspondante. Alors que cela peut ne pas être possible pour les données exigées afin d'étayer des essais sur le terrain terminés utilisés à des fins d'homologation, ce devrait l'être dans le cas des nouvelles études quantitatives qui sont entreprises à l'appui des demandes d'homologation ou de renouvellement de celles-ci. Dans de nombreux cas, des études concomitantes de stabilité durant l'entreposage ne sont pas requises; s'il est constaté que les résidus de pesticides sont stables dans les matrices en jeu, une simple étude de stabilité durant l'entreposage effectuée dans un congélateur distinct, à un autre moment sera jugée acceptable, pourvu que les conditions d'entreposage (et particulièrement la température) soient les mêmes que celles de l'EQR correspondante. Toutefois, dans le cas des pesticides dont les résidus sont reconnus instables ou volatils, ou soupçonnés de l'être, des études concomitantes peuvent être nécessaires. En fait, pour ces pesticides, il est recommandé d'effectuer une étude de stabilité durant l'entreposage avant les EQR afin de déterminer les conditions adéquates d'entreposage et les durées maximales d'entreposage avant l'entreposage des échantillons traités.

5.3.2 Produits représentatifs à analyser

L'utilisation de groupes de cultures est acceptable s'il est conforme à la section 15, *Groupes de cultures*. S'il est démontré que les résidus sont stables dans un produit donné, on peut alors supposer que les résidus du même groupe sont stables pendant la même période dans d'autres cultures si les conditions expérimentales sont les mêmes.

Pour ce qui est du nombre de cultures représentatives qui doivent être analysées (et dont les résidus s'avèrent stables) avant qu'on puisse tenir pour acquis que les résidus sont stables dans toutes les cultures, l'Agence estime qu'il faut soumettre à l'essai au moins cinq cultures différentes. Si un pesticide doit être appliqué à tous les types de cultures, les cultures suggérées pour une étude de stabilité durant l'entreposage sont les suivantes : 1) une graine oléagineuse (soja, ou noix), 2) une graine non oléagineuse, 3) un légume-feuille, 4) un légume-racine et 5) une culture de fruits ou de légumes-fruits. Les fruits ou légumes-fruits doivent être des produits acides, par exemples des agrumes ou des tomates. On considère que le maïs est une graine non oléagineuse, par opposition aux graines oléagineuses proprement dites. Les parties des cultures qui seront l'objet des études sont celles qui entrent dans la composition des aliments des humains et des animaux, soit celles pour lesquelles des données sont produites et des LMR sont établies (p. ex. le blé), soit celles pour lesquelles la quantité de résidus dans les aliments du bétail est évaluée (p. ex. le fourrage de blé et la paille de blé).

Les lignes directrices ci-dessus concernant les cultures représentatives valent pour les pesticides qui seront appliqués à tous les groupes de cultures. Beaucoup de pesticides ne sont appliqués qu'à une portion de ces groupes et, par conséquent, les cinq cultures susmentionnées ne sont pas toujours les plus appropriées. Étant donné que l'Agence ne peut fournir des directives pour toutes les combinaisons possibles de cultures à traiter, les demandeurs doivent faire preuve de jugement dans le choix des produits représentatifs pour les études de stabilité durant l'entreposage. Si, par exemple, un certain pesticide n'est appliqué qu'aux cucurbitacées et aux fruits à noyau, on doit fournir des données de stabilité pour une culture de chacun de ces groupes. Les demandeurs peuvent contacter l'Agence s'ils ne peuvent déterminer avec certitude quels produits devraient être testés pour une combinaison particulière de cultures traitées.

S'il est constaté que certains résidus sont instables dans tout produit représentatif, on exigera normalement des études supplémentaires de stabilité durant l'entreposage portant sur d'autres produits du même groupe si des tolérances sont recherchées pour ces cultures. Dans ce cas, le principe de la combinaison de groupes de cultures selon la section 15, *Groupes de cultures*, peut ne pas s'appliquer.

Dans le cas des produits transformés, il existe trois principaux types de cultures pour lesquels l'Agence reçoit des données quantitatives des résidus, soit les oléagineux, les céréales et les fruits ou légumes-fruits (surtout les agrumes, les pommes et les tomates). Étant donné que certains des produits transformés (p. ex. les huiles, les jus et les pâtes de neutralisation) ont des matrices très différentes des PAB de départ, des données de stabilité durant l'entreposage sont requises pour étayer les études de transformation. S'il est avéré que les résidus préoccupants d'un pesticide sont stables dans les produits transformés d'une des cultures de chacun des trois types ci-dessus, il ne sera généralement pas nécessaire de fournir des données supplémentaires de stabilité durant l'entreposage pour d'autres produits transformés (à la condition, bien entendu, que les conditions d'entreposage soient semblables et que les échantillons ne soient pas entreposés plus longtemps que ceux des produits transformés représentatifs).

Comme dans le cas des cultures, les directives concernant les produits transformés visent les pesticides appliqués à tous les types de cultures servant à la préparation de produits transformés dans lesquels des résidus peuvent se concentrer. Dans le cas des pesticides qui ne sont pas appliqués à toutes les cultures de ce type, des données de stabilité durant l'entreposage peuvent être nécessaires pour des produits transformés autres que ceux des trois types ci-dessus. Par exemple, si un pesticide n'est appliqué qu'à des cultures de légumes-racines, il faudra alors obtenir des données de stabilité durant l'entreposage pour les fractions transformées de cultures de pomme de terre ou de betterave à sucre.

Pour ce qui est des produits animaux, on exige normalement des données de stabilité durant l'entreposage pour étayer les études d'alimentation chez le bétail ou les études de traitement dermatique. Les produits représentatifs à examiner devraient inclure les muscles (bétail ou volaille), le foie (bétail ou volaille), le lait et les oeufs. Si les résidus sont stables dans ces matrices, des analyses d'autres tissus (tissus adipeux et reins) ne seront pas nécessaires.

5.4 Exigences de stabilité durant l'entreposage pour les études quantitatives des résidus

5.4.1 Généralités

Normalement, on exige des données de stabilité durant l'entreposage pour chacun des constituants d'un RP observé lors d'EQR. Dans la plupart des cas, ces constituants sont ceux qui figurent dans l'énoncé de LMR. Toutefois, l'Agence autorisera au cas par cas l'utilisation de constituants représentatifs des résidus quand un grand nombre de constituants figurent dans l'énoncé de LMR. On conseillera alors aux titulaires d'homologation de communiquer avec l'Agence en cas de doutes concernant ces constituants.

5.4.2 Stabilité durant l'entreposage des solutions étalons

Il est important que la stabilité d'une solution de travail étalon soit démontrée afin de garantir que l'absorption, l'adsorption et la dégradation de l'étalon en solution n'est pas significative au cours de la période requise pour le dosage des résidus dans les échantillons.

On doit établir de façon non équivoque la stabilité des solutions de travail afin de déterminer le rapport entre la réponse du détecteur à une teneur donnée en fonction du temps d'entreposage au réfrigérateur ou au congélateur et en fonction du temps, le jour de l'analyse, pendant lequel les solutions étalons ont été maintenues à la température ambiante lors du dosage des substances d'essai.

Pour les exigences réglementaires concernant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), la stabilité des étalons d'essai et de référence ainsi que celle des solutions de travail, le demandeur peut se

référer à la directive d'homologation Dir98-01, *Bonnes pratiques de laboratoire* de l'ARLA (Référence 3).

Pour chaque solution de travail de substance d'essai, on doit présenter un graphique indiquant la réponse du détecteur (en unités de surface) en fonction du temps et couvrant la période requise pour un jour donné, ainsi que pour la période de plusieurs jours (p. ex. 4-5 jours) pendant laquelle les analyses ont été effectuées. On peut extraire ces données à partir des injections d'étalons qui font normalement partie des données de dosage recueillies pour les études de résidus et la validation de la méthode.

Si le solvant utilisé pour la préparation de la solution mère ou de la solution de travail est changé, il faut alors fournir de nouveaux graphiques préparés comme ci-dessus, illustrant la stabilité de chacune des substances d'essai dans le nouveau solvant.

On doit indiquer les facteurs de réponse du détecteur (unités de surface/ μg ou ng à un facteur d'atténuation donné) pour toutes les nouvelles solutions de travail pendant la période requise pour l'analyse de tous les résidus, effectuée lors des études métaboliques, des études de résidus, des études de rotation des cultures et des études d'alimentation.

i) Composés d'essai et méthodes d'analyse. Les échantillons peuvent provenir de cultures ou d'animaux traités sur le terrain par des pesticides ou par l'enrichissement de témoins (non traités) avec des teneurs connues de chacune des substances d'essai. Dans tous les cas, on doit utiliser, pour l'analyse des échantillons de stabilité durant l'entreposage, les mêmes méthodes d'analyse que celles qui ont servi aux EQR correspondantes. Sinon, il faudra obtenir des données pour montrer que cette méthode donne des résultats équivalents à ceux obtenus avec la méthode utilisée pour les EQR.

Les échantillons utilisés pour l'étude de stabilité durant l'entreposage peuvent aussi être obtenus à partir d'études métaboliques utilisant des produits radiomarqués. Dans ce cas, on doit doser les résidus à l'aide de la méthode d'analyse non radioactive utilisée pour les études quantitatives, ou à l'aide d'une autre méthode validée pour le dosage du RP. En d'autres termes, les données de stabilité durant l'entreposage ne peuvent pas être basées sur de simples valeurs de radioactivité totale (NOTA : Dans ce paragraphe, on ne traite pas des données de stabilité durant l'entreposage nécessaires pour étayer une étude métabolique; en effet, cette dernière suppose l'examen du profil chromatographique de tous les résidus radiomarqués, conformément au paragraphe 5.5 du présent document.)

Dans les cas où, pour des produits traités sur le terrain, on ne met en évidence aucune quantité décelable de résidus (ou seulement de faibles teneurs voisines des seuils de détection de la méthode analytique), l'Agence recommande l'utilisation de témoins enrichis dans les études de stabilité durant l'entreposage. À cet égard, il est suggéré que les LMR à utiliser pour ces études soient égales à dix fois la limite de détermination de la méthode, avec une valeur minimum de 0,1 ppm.

Cela diminue la probabilité que la stabilité des résidus soit impossible à vérifier à cause de taux de récupération fortement variables. Si les concentrations de résidus types observés lors d'EQR sont très supérieures aux teneurs minimum suggérées ci-dessus, il est alors préférable (mais non exigé) d'utiliser des teneurs comparables de résidus pour l'étude de la stabilité durant l'entreposage.

On doit éviter d'utiliser des méthodes d'analyse donnant des taux de récupération faibles et variables pour les études de stabilité durant l'entreposage (ainsi que pour les EQR). Peu importe la méthode utilisée, on doit analyser des échantillons fraîchement enrichis chaque fois que des échantillons de stabilité durant l'entreposage sont retirés de leur lieu d'entreposage pour des analyses. Ceci permettra la correction des valeurs de résidus observées pour les échantillons entreposés si des taux de récupération sont significativement plus élevés ou plus faibles que 100 % de la valeur des échantillons fraîchement enrichis.

Dans les cas où les RP sont constitués de plus d'un constituant, p. ex. d'un composé initial et de ses métabolites, on peut enrichir les échantillons de stabilité durant l'entreposage avec ce mélange si la méthode d'analyse permet le dosage séparé de chacun de ses constituants. Dans les cas où la méthode transforme tous les résidus en un dérivé commun, il est déconseillé d'utiliser, pour l'enrichissement, des mélanges ou des résidus traités ou altérés sur le terrain. Il semble qu'on peut déterminer l'acceptabilité de l'enrichissement avec un mélange (ou à l'aide d'échantillons traités sur le terrain) en se basant sur le type de produit chimique et sa toxicité quand on utilise une méthode produisant un dérivé commun. Par exemple, dans le cas des pesticides pour lesquels on note des préoccupations similaires de toxicité chronique reliées à un grand nombre de constituants résiduels, l'enrichissement avec un mélange suivi par l'utilisation d'une méthode produisant un dérivé commun seraient probablement acceptables. Par ailleurs, on ne peut utiliser une telle méthode pour les inhibiteurs de la cholinestérase là où des différences significatives de toxicité peuvent exister par suite de l'oxydation du composé initial en divers métabolites. En d'autres termes, dans ce dernier cas, il faudrait que la méthode détecte chacun des métabolites séparément.

5.4.3 *Forme de l'échantillon*

Idéalement, dans une étude de stabilité durant l'entreposage, la forme du produit (p. ex., homogénat, produit grossièrement haché, produit entier, extrait) devrait être la même que celle utilisée dans l'étude quantitative du résidu correspondante. Dans certains cas, il peut être nécessaire que l'étude de stabilité durant l'entreposage reflète l'entreposage sous plus d'une des formes ci-dessus. Par exemple, si des échantillons d'essai sur le terrain d'une culture sont entreposés sous forme d'homogénats pendant plusieurs mois avant d'être extraits et que ces extraits sont entreposés pendant plusieurs semaines avant l'analyse finale, les manipulations des échantillons de stabilité durant l'entreposage devraient être les mêmes.

Si une étude de stabilité durant l'entreposage ne reflète pas l'entreposage des extraits avant l'analyse finale, il n'est toutefois pas nécessaire de reprendre toute l'étude. Une méthode acceptable consisterait alors à enrichir des extraits d'échantillons non traités, à les entreposer en

même temps et dans les mêmes conditions que les extraits correspondants des échantillons devant servir à l'étude quantitative des résidus, et à les analyser ensuite afin de déterminer la stabilité des résidus dans l'extrait. Pour éviter cette étude supplémentaire, on conseille aux demandeurs d'intégrer l'entreposage des extraits au protocole de leurs études de stabilité durant l'entreposage, à moins que leurs pratiques normalisées de laboratoire ne prévoient l'analyse des extraits le jour même de leur réception.

L'Agence a appris dernièrement que certains demandeurs entreposaient à l'état entier les échantillons destinés à l'étude quantitative des résidus, alors que les échantillons de stabilité durant l'entreposage étaient conservés à l'état d'homogénats. Cette technique est nécessaire pour garantir l'enrichissement uniforme de l'échantillon. À la condition que les résidus s'avèrent stables, l'Agence accepte normalement les résultats de ces études étant donné que l'utilisation d'un homogénat dans une étude de stabilité durant l'entreposage constitue vraisemblablement la pire éventualité par rapport à l'utilisation d'un produit entier. Le procédé d'homogénéisation peut libérer des enzymes, des acides et d'autres produits chimiques réagissant avec le pesticide ou ses métabolites. Si les résidus sont instables dans l'homogénat, l'Agence décidera au cas par cas s'il faut corriger les résultats pour tenir compte de la perte de résidus dans les produits entreposés à l'état entier en se basant sur les résultats obtenus avec les homogénats, ou elle prendra d'autres mesures (p. ex. exiger la répétition des essais sur le terrain avec des échantillons entreposés sous une forme différente et (ou) analysés plus rapidement après leur prélèvement). Pour cette décision, les facteurs à considérer sont notamment le degré de perte observé dans les échantillons homogénéisés et l'état actuel du risque représenté par le pesticide.

Selon les lignes directrices de la FAO, « Si un long entreposage ne peut être évité, il vaut généralement mieux procéder à l'extraction de l'échantillon, éliminer le solvant entièrement ou en partie et entreposer les extraits à basse température, de préférence à -20°C ou moins ». L'ARLA ne croit pas que cette procédure devrait être la méthode préférée pour l'entreposage des échantillons, mais elle constitue une méthode acceptable pour l'entreposage d'échantillons entiers ou d'homogénats à la condition que les échantillons de stabilité durant l'entreposage soient manipulés de la même façon.

5.4.4 Contenant des échantillons

Comme c'est le cas pour la plupart des paramètres dans une étude de stabilité durant l'entreposage, le contenant des échantillons devrait, idéalement, être le même que celui qui sert pour les échantillons destinés à l'étude quantitative des résidus. Toutefois, l'Agence a appris dernièrement que la pratique habituelle des demandeurs consistait à entreposer les échantillons destinés à l'étude quantitative des résidus dans des sacs en plastiques (pour faciliter la manipulation et l'entreposage de gros échantillons qui ne seront pas nécessairement homogénéisés), alors que les échantillons de stabilité durant l'entreposage sont conservés dans des bocaux en verre (il s'agit d'échantillons plus petits et habituellement homogénéisés qui doivent être enrichis avec le RP dans la plupart des cas). L'Agence émet des réserves concernant cette pratique à cause des différences

d'herméticité de ces contenants et des différences d'adsorption du pesticide par leurs matériaux constituants. Toutefois, si le pesticide n'est pas volatil, on ne rejettera pas des études pour la seule raison que des contenants différents ont été utilisés.

5.4.5 Conditions d'entreposage

L'Agence reconnaît que, dans la plupart des cas, il faut transporter les échantillons pour les EQR du site du traitement au laboratoire avant de les entreposer jusqu'à ce que l'analyse des résidus soit possible. On doit viser à garder les échantillons au froid pendant le transport, c.-à-d. qu'il faut les emballer avec de la glace sèche et réduire au minimum la durée des déplacements. L'étude de stabilité durant l'entreposage devrait ensuite simuler les conditions (température, humidité et lumière) utilisées en laboratoire pour l'entreposage des échantillons destinés aux EQR avant leur analyse. Avec le matériel disponible aujourd'hui, on devrait viser de préférence des températures d'entreposage de -20 EC ou moins. Pour les catégories de pesticides dont l'instabilité est connue, les demandeurs devraient même envisager l'utilisation de températures encore plus basses pour éviter les pertes de résidus durant l'entreposage, ou au moins les réduire. On doit aussi conserver les échantillons à l'obscurité afin d'éliminer la possibilité de réactions photochimiques. Bien que le présent document mette l'accent sur les études de stabilité durant l'entreposage, l'Agence tient à souligner qu'on doit toujours viser à assurer l'intégrité des échantillons destinés aux EQR, de leur prélèvement à leur entreposage au laboratoire. Les rapports des EQR devraient indiquer comment les échantillons doivent être manipulés et entreposés avant leur réception au laboratoire.

Dans le cadre des demandes de renouvellement d'homologation, on peut présenter ou examiner d'anciennes EQR pour lesquelles on ne connaît pas la température exacte d'entreposage, bien que les échantillons aient été conservés au congélateur. Si l'on utilise des études de ce genre à l'appui de demandes de renouvellement d'homologation, l'Agence exige que des études de stabilité durant l'entreposage soient effectuées à deux températures (p. ex. à -5 EC et à -20 EC) à cause de l'incertitude qui touche la température d'entreposage des échantillons plus anciens. Les échantillons entreposés aux températures plus élevées doivent être analysés les premiers; si les résidus sont stables à cette température, il n'est pas nécessaire d'analyser ceux qui ont été entreposés à une température inférieure.

5.4.6 Fréquence des échantillonnages

L'Agence n'impose pas d'exigences strictes concernant le nombre d'intervalles d'échantillonnage qui devraient être examinés dans le cadre d'une étude de stabilité durant l'entreposage. Il doit y avoir un nombre suffisant de points de contrôle dans le temps pour permettre d'établir que les résidus sont stables pendant la période d'entreposage maximale pour les échantillons servant à l'étude quantitative des résidus ou pour montrer quelle quantité de résidus est perdue à divers points en fonction du temps, s'il s'avère nécessaire d'effectuer des corrections pour tenir compte de ces pertes. Dans tous les cas, les temps d'échantillonnage devraient comporter un temps zéro permettant d'établir les teneurs en résidus présentes lorsque les échantillons ont été entreposés. Le nombre minimum de temps d'échantillonnage variera selon la stabilité des résidus et la durée

maximale de la période d'entreposage pour les échantillons servant à l'étude quantitative des résidus. Par exemple, si cette dernière n'est que de quelques mois, il peut être suffisant d'examiner des échantillons entreposés pendant cette durée et pendant une période intermédiaire (en plus de l'échantillon au temps zéro) si les résidus sont stables. Par ailleurs, plus de temps d'échantillonnage sont nécessaires si les échantillons sont entreposés pendant plusieurs années ou si l'on a constaté que les teneurs en résidus diminuent de façon significative après plusieurs mois d'entreposage.

On indique ci-dessous les intervalles suggérés dans les lignes directrices de la FAO (voir la référence 2). Ces valeurs ne font pas partie des exigences de l'Agence, mais les demandeurs doivent envisager leur utilisation. Si une dégradation relativement rapide des résidus est vraisemblable, on peut choisir des intervalles d'échantillonnage de 0, 14, 28, 56 et 112 jours. Pour des périodes d'entreposage plus longues et des résidus stables, on suggère des intervalles de 0, 1, 3, 6 et 12 mois. Dans tous les cas, il faut inclure l'intervalle d'entreposage le plus long utilisé pour l'étude quantitative des résidus, conformément à la discussion de la section suivante.

Les intervalles d'entreposage utilisés pour une EQR sont habituellement répartis sur une vaste plage. Il n'est pas nécessaire que l'étude correspondante de stabilité durant l'entreposage examine chacun des temps d'échantillonnage de l'étude d'EQR; habituellement, l'Agence interpolera les résultats si des corrections tenant compte des pertes sont nécessaires et lorsque les intervalles des deux études ne correspondent pas.

De plus, l'Agence n'impose pas d'exigences strictes concernant le nombre minimum d'échantillons par temps d'échantillonnage pour chaque substance d'essai. Même si dans bien des cas, il peut être suffisant de disposer d'un seul échantillon entreposé (en plus des échantillons fraîchement enrichis), l'Agence encourage fortement les demandeurs à prévoir des échantillons de réserve en cas de problèmes (p. ex., faibles taux de récupération observés avec des échantillons fraîchement enrichis; obtention d'un résultat apparemment aberrant [dans ce cas, le fait d'avoir des échantillons supplémentaires peut justifier l'élimination de cette valeur]). De plus, des échantillons de stabilité durant l'entreposage peuvent être utiles si des échantillons traités sont finalement entreposés plus longtemps que prévu ou si des analyses supplémentaires d'échantillons traités sont requises par l'Agence.

5.4.7 *Durée de la période d'entreposage*

La durée d'une étude de stabilité durant l'entreposage devrait normalement être égale ou plus longue que la période maximale d'entreposage utilisée pour les échantillons correspondants destinés à l'étude quantitative des résidus. Toutefois, pour les cas dans lesquels des échantillons d'études de stabilité durant l'entreposage ont été entreposés pendant des intervalles plus courts que ceux utilisés avec les échantillons destinés aux études quantitatives correspondantes, on examinera au cas par cas la possibilité d'extrapoler les données de stabilité durant l'entreposage à des intervalles plus longs lorsqu'on a observé de faibles pertes aux intervalles d'entreposage plus courts. On n'examinera la possibilité de ces extrapolations que dans les cas où des données de stabilité durant

l'entreposage sont disponibles pour au moins six mois et reflètent au moins trois temps d'échantillonnage en plus du temps zéro.

Dans certaines circonstances, l'Agence peut aussi accepter l'analyse d'échantillons fractionnés conservés provenant d'essais sur le terrain, au lieu de la procédure d'extrapolation ci-dessus. Dans certains cas, les échantillons traités provenant d'essais sur le terrain ou d'autres EQR sont partagés en plusieurs portions, dont l'une est analysée rapidement, p. ex. dans les 30 jours qui suivent la récolte, et l'autre ou les autres portions sont entreposées à l'état congelé. Si l'analyse des portions entreposées, après une période prolongée au congélateur, indique que l'échantillon contient la même teneur en résidus que la portion analysée dans les 30 jours suivant la récolte, l'Agence envisagera la possibilité d'utiliser ces analyses pour étayer les EQR.

Il faut noter que le processus d'extrapolation et l'utilisation d'échantillons fractionnés dont il a été question dans les deux paragraphes précédents doivent normalement être évités si l'on constate que les résidus d'un pesticide sont instables dans un produit quelconque. En d'autres termes, les données disponibles sur les autres cultures doivent démontrer que les résidus sont stables pour que l'Agence envisage d'utiliser ces autres méthodes en vue d'étayer les essais d'une culture donnée sur le terrain.

Au cours de l'évaluation, on peut s'interroger sur la nécessité d'effectuer de nouveaux essais de culture sur le terrain plutôt que des études de stabilité durant l'entreposage pour étayer les résultats d'anciens essais sur le terrain. Le critère utilisé pour décider quel type d'étude il faut effectuer est normalement le temps le plus court. Supposons, par exemple, que des essais sur le terrain soient disponibles pour une culture, mais que les échantillons aient été entreposés pendant quatre ans et que l'on ne dispose pas de données de stabilité durant l'entreposage. Dans ce cas, afin d'accélérer le renouvellement de l'homologation, l'Agence demandera que de nouveaux essais sur le terrain soient effectués étant donné que ceux-ci demandent moins de temps qu'une étude de stabilité durant l'entreposage avec une période d'entreposage de quatre ans.

5.4.8 Utilité des résultats d'études de stabilité durant l'entreposage

Si une étude de stabilité durant l'entreposage indique une diminution limitée des résidus au cours de la période d'entreposage utilisée pour l'EQR correspondante, on appliquera généralement des facteurs de correction afin de déterminer les teneurs en résidus qui étaient présentes au moment du prélèvement des échantillons pour l'EQR. Toutefois, s'il y a eu de fortes pertes de résidus au cours de la période d'entreposage, il peut être nécessaire de répéter l'EQR avec des échantillons analysés plus rapidement après leur prélèvement. On appliquera des facteurs de correction pour des pertes durant l'entreposage atteignant jusqu'à 30 %; au-delà de cette valeur, l'Agence décidera de la validité des corrections au cas par cas en prenant en compte des facteurs comme les teneurs absolues (en ppm) et relatives (% de RP) du constituant instable durant l'entreposage.

Normalement, on ajustera ou on corrigera le degré de perte en fonction des taux de récupération liés à la méthode d'analyse avant d'appliquer la règle empirique de 30 %. En d'autres termes, on doit diviser la teneur apparente en résidus d'une substance d'essai après entreposage par le taux de récupération lié à la méthode d'analyse, avec des échantillons fraîchement enrichis et analysés en même temps. Supposons, par exemple, qu'un échantillon de stabilité durant l'entreposage ait été préparé initialement en l'enrichissant à 1,0 ppm (teneur confirmée par une analyse au jour zéro après une correction tenant compte d'un taux de récupération lié à la méthode de 75 %, obtenu avec un échantillon fraîchement enrichi). Après un entreposage pendant une période donnée, on analyse une portion de l'échantillon et on constate qu'elle ne contient que 0,63 ppm, soit une perte apparente de 37 %. Si l'on obtient des taux de récupération liés à la méthode de 70 % avec des échantillons fraîchement enrichis et analysés en même temps, la teneur corrigée en résidus des échantillons entreposés est de $0,63 \text{ ppm} / 0,70 = 0,90 \text{ ppm}$ et par conséquent, le degré corrigé de perte durant l'entreposage est de 10 % (soit un taux corrigé de récupération de 90 % pour l'échantillon entreposé).

Le demandeur doit faire rapport des résultats corrigés ou non corrigés tant aux pertes durant l'entreposage qu'aux taux de récupération obtenus avec les méthodes d'analyse pour les EQR. Il doit aussi fournir l'équation utilisée pour établir la courbe de stabilité durant le storage, et les facteurs de correction.

5.5 Exigences de stabilité durant l'entreposage pour les études métaboliques

L'Agence doit déterminer si l'intégrité d'un échantillon a été maintenue pendant le prélèvement, la préparation et l'entreposage des échantillons au cours des études métaboliques chez les plantes et les animaux. Étant donné la difficulté d'enrichir les échantillons avant que l'identité d'un résidu ne soit connue et la durée de la période nécessaire aux études métaboliques, la position actuelle de l'Agence est que des données de stabilité durant l'entreposage ne devraient pas normalement être requises pour les échantillons analysés au cours d'une période de quatre à six mois suivant leur prélèvement, à la condition qu'il soit démontré qu'on a tenté de limiter la dégradation des résidus en utilisant des procédures adéquates d'entreposage des matrices et des extraits au cours de la partie analytique de l'étude. En d'autres termes, le responsable de l'examen doit être convaincu que les conditions d'entreposage n'ont pas invalidé les résultats obtenus par le demandeur.

Dans les cas où une étude métabolique n'a pu être achevée au cours de la période de quatre à six mois suivant le prélèvement des échantillons, on doit démontrer que l'identité des résidus n'a pas été altérée au cours de la période comprise entre le prélèvement et l'analyse finale. On peut présenter à cette fin des analyses de substrats représentatifs effectuées au début et à la fin de l'étude. Ces analyses doivent indiquer que le profil de base des résidus radiomarqués n'a pas changé au cours de cette période. Si des changements sont observés (p. ex. disparition d'un pic de chromatographie liquide à haute performance [CLHP] ou d'une tache de chromatographie sur couche mince [CCM]), il peut être nécessaire d'effectuer des analyses supplémentaires ou une

autre étude métabolique avec un intervalle plus court entre le prélèvement et l'analyse des échantillons.

5.6 Rapport

Les rapports sur les études de stabilité durant l'entreposage doivent comporter une description détaillée des produits entreposés (bruts ou transformés), des composés analysés, du protocole expérimental et des conditions d'entreposage (p. ex. température du congélateur, durée d'entreposage, type de contenant, etc.), des méthodes de dosage des résidus et des instruments utilisés, des résultats de stabilité durant l'entreposage et de la présentation des données, de l'analyse statistique et enfin, des mesures de contrôle de la qualité (ou des précautions entourant celles-ci) qui ont été prises afin d'assurer la validité de ces opérations, et notamment les dates de chacune des étapes ci-dessus. Compte tenu de certains points discutés auparavant dans le présent document, il est particulièrement important que les demandeurs décrivent les procédures de préparation des échantillons (p. ex. grossièrement hachés ou homogénéisés) et les contenants dans lesquels ils ont été placés. On doit indiquer les différences entre ces procédures et ces contenants et ceux utilisés pour les EQR correspondantes et on doit fournir des données ou une explication justifiant le bien-fondé de ces méthodes quant à la validité des études. On doit également indiquer le numéro de l'étude dans la série des EQR correspondantes, s'il est connu.

On doit signaler les valeurs des échantillons individuels (plutôt qu'une valeur moyenne) lorsqu'on a analysé plusieurs échantillons à un temps donné. On recommande d'utiliser la présentation sous forme de tableau ci-dessous pour les résultats dont les taux de récupération dans des échantillons fraîchement enrichis comportent des corrections.

Produit	Substance d'essai	Teneur en résidus	Période d'entreposage	Taux de récupération dans des échantillons fraîchement enrichis	Taux de récupération apparent dans l'échantillon entreposé	Taux de récupération corrigé dans l'échantillon entreposé
---------	-------------------	-------------------	-----------------------	---	--	---

Les valeurs de la deuxième colonne à partir de la droite représentent le taux de récupération apparent obtenu dans les échantillons entreposés. On peut diviser ces valeurs par celles des taux de récupération obtenus avec les échantillons fraîchement enrichis afin de déterminer le taux de récupération corrigé, qui est la mesure de la stabilité du résidu durant l'entreposage, comme on l'a expliqué précédemment.

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

5.7 Présentation des données

Voici une description point par point de l'ordre et de la disposition à suivre pour une étude.

5.7.1 Page titre/page de couverture

La page titre et la documentation supplémentaire exigée (données supplémentaires exigées et procédures relatives à la non divulgation de données confidentielles), le cas échéant, doivent précéder le contenu de l'étude présenté ci-dessous.

5.7.2 Table des matières

5.7.3 Sommaire/introduction

Cette section doit comprendre les rubriques suivantes : But, Introduction (avec un résumé sous forme de tableau des données de validation des conditions d'entreposage), Préparation et enrichissement des échantillons, Procédures d'entreposage et d'échantillonnage, Méthodes d'analyse et Méthodes de calcul.

5.7.4 Matériel

- i) Substance d'essai
 - A) Si l'on utilise l'enrichissement, décrire les substances d'essai (nom chimique, nom(s) commun(s), nom(s) utilisé(s) pour les essais, nom CAS), et notamment les données de détermination ou de vérification de la pureté des composés à l'essai (composé initial et métabolites préoccupants), ainsi que la préparation des solutions étalons;
 - B) Si l'on utilise des échantillons de résidus altérés, décrire la nature et la quantité des substances d'essai qu'on y trouve au « temps zéro » (défini au début des essais de stabilité durant l'entreposage);
 - C) Autres renseignements (tout autre renseignement supplémentaire que le demandeur juge approprié et pertinent pour une description et une identification complètes et approfondies des substances d'essai utilisées pour l'essai de validation de la stabilité durant l'entreposage).
- ii) Produit d'essai
 - A) Identification des PAB (culture/type/variedad/nom botanique) et des parties spécifiques de la culture ou du produit transformé qui doivent être utilisées pour les essais de stabilité durant l'entreposage;

-
- B) Stades de développement, état général (mature/immature, vert/mûr, frais/séché, etc.) et taille des échantillons de PAB utilisés pour les essais de stabilité durant l'entreposage;
 - C) Traitement/préparation des échantillons de PAB ou de produit transformé (p. ex. taille, nettoyage ou autres moyens d'élimination des résidus, compostage, préparation de sous-échantillons, hachage, extraction, etc.; se référer aux procédures recommandées dans les sections 141-142 du Volume I du document PAM de la FDA, référence 5);
 - D) Numéro d'identification de l'échantillon (provenance des échantillons, numéro d'identification des essais sur le terrain, témoin ou échantillon de résidu altéré, information de codage et d'étiquetage [doit être la même que celle attribuée à l'échantillon lors de la récolte, ou comporter un renvoi à cette information]);
 - E) Autres renseignements (tout autre renseignement supplémentaire que le demandeur juge approprié et pertinent pour une description et une identification complètes et approfondies des PAB.

5.7.5 Méthodes

- i) Protocole expérimental (nombre des produits d'essai, nombre des substances d'essai, nombre des teneurs d'essai, nombre d'échantillons répétés par composé par teneur d'essai, nombre des intervalles d'échantillonnage, représentativité des produits d'essai par rapport aux matrices en jeu, etc.)
- ii) Méthodes expérimentales
 - A) Méthode d'enrichissement, s'il y a lieu : décrire la façon utilisée pour l'introduction des composés analysés dans les substrats d'essai;
 - B) Conditions d'entreposage : indiquer la température, l'humidité, l'éclairage, le type et la taille des contenants, l'état de la culture (extrait, macérat, etc.), la taille et le poids des échantillons, la durée, etc.
 - C) Échantillonnage : décrire la procédure d'échantillonnage au temps zéro et à des intervalles réguliers par la suite. La durée de l'étude doit correspondre à la durée d'entreposage des échantillons utilisés pour les essais sur le terrain, recueillis pour l'analyse des résidus;
 - D) Les dates de préparation des échantillons (macération, extraction, etc.), de l'enrichissement ou de la détermination du type ou de la quantité de résidu altéré (au temps zéro), des intervalles périodiques d'échantillonnage, de la fin de l'entreposage et des analyses des résidus;

E) Méthodes d'analyse des résidus :

- 1) On doit présenter le titre, la désignation, la date et la source (PAM, Vol. II; littérature scientifique; rapports d'entreprises, etc.) ou un renvoi à la section de la méthode d'analyse si les mêmes méthodes sont utilisées;
- 2) On doit présenter une discussion sur tout écart (touchant les réactifs, les méthodes, les instruments, les paramètres opérationnels, etc.) par rapport aux méthodes utilisées pour l'analyse des résidus des échantillons d'essai sur le terrain ou de produits transformés, si les mêmes méthodes sont utilisées; sinon :
- 3) On doit présenter des explications détaillées sur les principes et les procédures séquentielles (extraction/purification, préparation de dérivés, dosage), et notamment sur toute modification effectuée, toute espèce chimique déterminée, toute technique de confirmation utilisée, le cas échéant, etc., ainsi que sur l'efficacité de l'extraction, s'il y a lieu;
- 4) On doit décrire les instruments et indiquer les paramètres opérationnels (marque/modèle, type et spécificité des détecteurs, colonnes (garnissage, taille), gaz vecteurs, débits, températures, tension, seuil de détection et sensibilité, méthodes d'étalonnage, etc.);
- 5) On doit expliquer l'utilisation des réactifs ou les étapes nécessitant des précautions particulières (pour éviter des risques ou des dangers pour la santé ou la sécurité);
- 6) On doit indiquer le temps requis pour l'analyse (pour le traitement complet d'un échantillon ou d'un ensemble d'échantillons selon la méthode d'analyse, y compris l'étape du dosage);
- 7) On doit indiquer les méthodes utilisées pour calculer les teneurs en résidus et les pourcentages de récupération (en détail);
- 8) Le demandeur doit fournir tout autre renseignement qu'il juge approprié et pertinent pour une description complète et approfondie de la méthode d'analyse et des méthodes de calcul des résultats concernant les résidus.

5.7.6 Résultats/discussion

- i) Résultats concernant les résidus : données brutes, facteurs de dilution, hauteurs et surfaces des pics, facteurs de correction appliqués, formules/courbes d'étalonnage utilisées, valeurs théoriques et observées (ppm), taux de récupération (plage), pourcentage de récupération en

fonction de la durée de l'entreposage (données sur les pertes), étude sur la pertinence de la durée d'entreposage, etc.;

- ii) Traitements statistiques : décrire les essais appliqués aux données brutes;
- iii) Contrôle de la qualité : indiquer les mesures de contrôle de la qualité (ou les précautions entourant celles-ci) prises pour garantir la fidélité des validations de la stabilité durant l'entreposage;
- iv) Le demandeur doit fournir tout autre renseignement supplémentaire qu'il considère approprié et pertinent pour assurer une description complète et approfondie des résultats de la validation de la stabilité durant l'entreposage.

5.7.7 Conclusions

Analyser les conclusions possibles touchant la stabilité des composés à l'essai dans les matrices d'essai, en fonction de la durée d'entreposage.

5.7.8 Certification

Le directeur de l'étude doit fournir une attestation d'authenticité (signature, nom en caractères d'imprimerie, titre, affiliation, adresse, numéro de téléphone et date, etc.)

5.7.9 Tableaux/Figures

- i) On doit présenter des tableaux des données brutes des essais de validation de la stabilité durant l'entreposage et un résumé sous forme de tableau des teneurs en résidus des échantillons entreposés en fonction des produits et de la durée d'entreposage.
- ii) On doit inclure des graphiques, des figures, des ordinogrammes, etc.
- iii) On peut aussi fournir l'équation utilisée pour établir la courbe de stabilité durant le storage, et les facteurs de correction.

5.7.10 Références

5.7.11 Annexe(s)

- i) On doit fournir des exemplaires représentatifs des chromatogrammes, des spectres, etc.
- ii) On doit présenter des tirés à part des méthodes et des autres études mentionnées (sauf si elles figurent déjà ailleurs dans le dossier, auquel cas un simple renvoi suffit.)
- iii) Autres renseignements : inclure tout renseignement pertinent qui ne relève d'aucune autre section du rapport.

5.8 Références

1. United Nations Food and Agricultural Organization (FAO), *Stability of Pesticide Residues in Stored Analytical Samples*, 1994. Ébauche préparée par le Codex Committee on Pesticide Residues Working Group on Methods of Analysis and Sampling.
2. United Nations Food and Agricultural Organization (FAO), *Guidelines on Pesticide Residue Trials to Provide Data for the Registration of Pesticides and the Establishment of Maximum Residue Limits - Part - 1 Plants and Products*; 1986.
3. Directive d'homologation de l'ARLA, Dir 98-01, *Bonnes pratiques de laboratoire*, le 11 octobre 1996.
4. Directives d'homologation de l'ARLA, Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit de système intégré*; Dir98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits de système intégré homologués*; Dir93-15, *Critères d'homologation des adjuvants*, le 23 octobre 1993.
5. *Pesticide Analytical Manual (PAM)*, Vol. I and II, 1994, Food and Drug Administration, Washington, D.C., É.-U.

Disponible auprès de la Field Operations Division (7506C), Office of Pesticide Programs, Environmental Protection Agency, 401 M St., S.W., Washington, DC, 20460, É.-U., ou par courrier électronique à l'adresse : Guidelines@epamail.epa.gov for E-Mail, ou encore par Internet à l'adresse : www.epa.gov.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 6

L'EAU ET LE POISSON

6.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif. Les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sont établies par la Direction générale de la conservation des écosystèmes d'Environnement Canada. Des limites maximales de résidus (LMR) peuvent être établies pour des pesticides utilisés sur des plans d'eau destinés à la consommation humaine, ou à proximité.

6.2 Introduction

Ces études sont utilisées par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) pour déterminer les concentrations de résidus de pesticides dans l'eau, le poisson et les cultures irriguées lorsque des produits chimiques sont appliqués directement dans l'eau. Les données sont utilisées dans l'évaluation des risques d'ingestion et, dans le cas du poisson et des cultures irriguées, pour établir les LMR à appliquer. L'étiquetage en matière de chimigation et les données de résidus exigées sont décrites dans la directive d'homologation Dir93-13 de l'ARLA, *Chimigation*.

6.3 Généralités

1. L'utilisation de pesticides dans des sites aquatiques ou à proximité (étangs, lacs, bassins, mares-réservoirs et champs habituellement inondés et drainés dans le cadre de pratiques agricoles normales, avant, durant ou après un traitement aux pesticides) peut se traduire par la présence de résidus dans l'eau, les poissons et invertébrés aquatiques, les cultures irriguées, la viande, le lait, la volaille et les oeufs. Pour chacun de ces produits, il faut des données adéquates pour illustrer la nature du résidu et la concentration de résidus résultant de l'utilisation maximale proposée. Étant donné la nature des utilisations aquatiques, il faut bien faire comprendre à l'opérateur qu'il doit se plier à certaines restrictions pratiques.
2. Les essais sur le terrain conçus pour démontrer le devenir d'un pesticide dans un milieu aquatique doivent être directement liés à l'utilisation habituelle du pesticide et aux restrictions qui s'appliquent à son utilisation. Dans le cas de champs traités avant ou après une inondation, il faut tenir compte dans la conception de l'essai sur le terrain du moment choisi de l'inondation, du volume d'eau utilisé et de la méthode d'inondation dans le cadre des pratiques agricoles normales. Un autre exemple : l'utilisation d'un pesticide dans des bassins complètement sous le contrôle de l'utilisateur peut faire l'objet de restrictions pratiques sur l'étiquette quant à l'abreuvement des animaux, la pêche ou l'utilisation comme eau potable ou quant à l'irrigation pendant un certain temps après le traitement. Par ailleurs, de telles restrictions ne seraient pas pratiques dans le cas de l'utilisation d'un pesticide dans un cours d'eau. Dans ce dernier type d'utilisation, des restrictions quant à la distance du traitement par rapport à des prises d'eau d'irrigation ou domestique pourraient se révéler pratiques.

-
3. En général, des protocoles distincts seront requis pour les eaux tranquilles (lacs, étangs), les eaux courantes, les réseaux d'irrigation, les champs inondés et drainés et les estuaires de marée. Le devenir du composé doit être indiqué en fonction de son taux de dispersion en aval, de sa dégradation, de sa volatilisation ou de sa sorption par des plantes ou le sol saturé d'eau. Il faut identifier les produits de dégradation dans l'eau et il peut être nécessaire d'en mesurer la concentration.

6.4 L'eau

Des données de résidus sont exigées pour toute eau des divers systèmes aquatiques dont il a été fait mention ci-dessus qui pourrait directement ou par mégarde être affectée par l'utilisation d'un pesticide (c.-à-d. un étang, un champ, un canal de drainage, une rivière, un estuaire). Les données recueillies doivent indiquer la concentration la plus élevée susceptible de se présenter dans l'eau. Si un mécanisme de surveillance est utilisé, il faudrait que des échantillons soient prélevés avant le traitement aux pesticides, puis périodiquement par la suite pour montrer la réduction graduelle des résidus de pesticides.

À moins qu'elles soient déjà fournies dans le cadre d'études sur le devenir dans l'environnement, les données de résidus dans l'eau traitée doivent être fournies au lieu d'application ou à proximité en fonction du temps après le traitement, jusqu'à ce qu'on observe une réduction des concentrations de résidu dans l'eau (3 points ou une courbe montrant la réduction).

6.5 Le poisson

1. Une étude métabolique chez un poisson prédateur (p. ex. achigan) ou un poisson se nourrissant sur le fond (p. ex. poisson-chat) est requise lorsque les poissons risquent d'être exposés à un pesticide ou à ses produits de dégradation. Lorsqu'on ne détecte pas de ^{14}C chez le poisson dans une étude métabolique statique, les études suivantes sur les résidus chez le poisson ne sont pas requises. Les études de résidus chez un invertébré aquatique seront toutefois toujours requises.
2. Les études des résidus chez un poisson et un invertébré aquatique peuvent être de divers types selon le système aquatique en jeu. On peut procéder à une exposition contrôlée à certains intervalles dans des conditions statiques ou dynamiques dans des aquariums, ou on peut exposer les spécimens dans des sites naturels lorsque la zone traitée peut être isolée, par exemple par des cages. Les études dans des conditions naturelles sont préférables. Les échantillons prélevés pour l'analyse doivent répondre à la définition de produit de poisson (« fish commodity ») qui apparaît dans le *Pesticide Analytical Manual (PAM)*, Volume I (voir l'alinéa g1)). La LMR proposée chez le poisson doit être exprimée en fonction de la portion comestible. Dans le cas du poisson, des études de résidus doivent être effectuées chez un poisson se nourrissant sur le fond (p. ex. poisson-chat) et sur un poisson prédateur (p. ex. achigan). Dans le cas des invertébrés aquatiques, des données sont exigées pour les mollusques (p. ex. mye, huître) et les crustacés (p. ex. crevette, crabe). Lorsque le produit

est utilisé dans des zones estuariennes, on peut exiger des données sur des concentrés de protéines de poisson entier, du poisson fumé, du poisson en conserve ou d'autres produits de poisson transformés.

6.6 Les cultures irriguées

Les expériences destinées à montrer la présence de résidus éventuels dans des cultures irriguées avec de l'eau traitée peuvent faire appel au mode de regroupement des cultures décrit dans la section 15, *Groupes de cultures*. Il faut normalement fournir des données sur les résidus dans des cultures représentatives de chacun des groupes de cultures. Lorsqu'on a déterminé que des résidus sont susceptibles de se présenter dans l'eau qui peut être ingérée par des animaux d'élevage, il faut effectuer une étude métabolique chez des animaux et peut-être des études d'alimentation conformément aux sections 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage* et 8, *Viande/lait/ volaille/oeufs*, respectivement.

6.7 Références

1. *Pesticide Analytical Manual*, Vols. I and II, (1994), Food and Drug Administration, Washington, D.C.

Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É.-U. 22161.

2. U.S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Test Guidelines*, OPPTS860. EPA Report No.7/2-C-96-169, August, 1996.

Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É.-U.

3. Directive d'homologation de l'ARLA Dir93-13, *Chimigation*, 1993.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 7

MANUTENTION DES ALIMENTS

7.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

7.2 Introduction

Il faut mener des études visant à déterminer les résidus dans les aliments destinés aux humains et aux animaux, qui ont été en contact avec des pesticides à la suite de l'application de ces produits dans les établissements où ils sont manutentionnés.

7.3 Définitions

- i) Un établissement de manutention des aliments est un lieu ou un endroit, autre qu'une habitation privée, où l'on garde, transforme, prépare et (ou) sert des aliments.
 - A) Les aires non alimentaires des établissements de manutention des aliments comprennent les salles à ordures, les locaux sanitaires, les drains de plancher (menant aux égouts), les entrées et les vestibules, les bureaux, les vestiaires, le local de la machinerie, la chaufferie, les garages, les armoires à balais et les locaux d'entreposage (où sont gardés les produits en conserve, embouteillés ou emballés).
 - B) Les aires alimentaires des établissements de manutention des aliments comprennent les aires où l'on reçoit, sert, entrepose (à sec, à froid [congélation et surgélation] et à l'état cru), emballe (conserves, bouteilles, emballages, boîtes) et prépare (nettoie, tranche, cuit, hache) des aliments et où l'on entrepose des déchets comestibles; elles comprennent également les procédés en circuit fermé (meuneries, laiteries), ou de production d'huiles comestibles et de sirops.
- ii) Les méthodes d'application des pesticides utilisées dans les établissements de manutention des aliments sont définies de la façon suivante :
 - A) Par application aérienne, on entend la dispersion dans l'air de pesticides au moyen de brumisateurs, de nébulisateurs, de pulvérisateurs ou d'autres dispositifs en vue de lutter contre les insectes en vol.
 - B) Par application généralisée, on entend l'application de pesticides sur de grandes superficies, comme les murs, les planchers et les plafonds, ou encore l'application à l'extérieur.
 - C) Par application localisée, on entend une application de pesticides sur des superficies restreintes où il risque d'y avoir des ravageurs; habituellement, les pesticides n'entrent pas en contact avec les aliments ou les ustensiles ni avec les travailleurs. Les superficies

restreintes peuvent être situées sur des planchers, des murs et la base ou le dessous de pièces d'équipement. Aux fins du présent document, une « superficie restreinte » n'excède pas 0,186 m².

- D) Par application dans les fissures et les lézardes, on entend une application de petites quantités de pesticides dans les fissures et les lézardes où les ravageurs se cachent ou par lesquelles ils peuvent entrer dans le bâtiment. On retrouve des fissures et des lézardes de ce genre dans les joints de dilatation, entre les différents éléments d'une construction et entre les pièces d'équipement et les planchers. Elles peuvent mener à des vides comme des murs creux, des pattes et des bases de pièces d'équipement, des coquilles de moteur et des boîtes de dérivation ou d'interrupteurs.

7.4 Procédure

- i) Les établissements visés dans le présent document comprennent les opérations commerciales appartenant aux divers types énumérés dans chacune des catégories figurant au tableau 1.

TABLEAU 1	
Catégories et types représentatifs des établissements de manutention des aliments	
Catégorie	Types représentatifs
Services alimentaires ¹	Restaurants, cafétérias, tavernes, charcuteries, mess, aires de repas des écoles et des institutions, hôpitaux, cantines ambulantes, distributeurs automatiques, épiceries et marchés.
Établissements manufacturiers ²	Fabriques de bonbons, fabriques de crème glacée, fabriques de pâtes alimentaires, fabriques d'aliments divers, fabriques de céréales à déjeuner, boulangeries, brasseries, établissements vinicoles, usines d'embouteillage de boissons gazeuses, fabriques de pizzas.
Établissements de transformation ³	Abattoirs et (ou) usines de conditionnement de viandes, de volailles et de poissons et de fruits de mer, usines de conditionnement d'épices, fabriques de graisses alimentaires et huileries, conserveries de fruits et de légumes, fabriques de cornichons, fabriques de boissons (café, thé), usines de conditionnement d'aliments frais congelés, meuneries, laiteries.

¹ Tout établissement de manutention des aliments dont l'activité principale consiste à vendre des aliments directement aux consommateurs. La fabrication et (ou) la transformation d'aliments par un établissement de ce genre n'est qu'accessoire à son activité principale.

² Tout établissement de manutention des aliments dont l'activité principale consiste à fabriquer et (ou) à emballer des aliments manufacturés qui sont habituellement destinés à être vendus par des établissements de services alimentaires ou par leur entremise. Ces genres d'aliments sont généralement composés de deux ou de plusieurs ingrédients qui ont été transformés d'une façon qui a modifié leur identité initiale.

³ Tout établissement de manutention des aliments dont la principale activité consiste à améliorer et (ou) à conserver des produits agricoles bruts de façon à préserver leur identité initiale. Ce genre d'établissement peut vendre ses produits directement aux consommateurs et (ou) aux établissements de services alimentaires ou de manutention des aliments.

Les données résultant d'essais menés dans deux types d'établissement différents de chaque catégorie sont normalement suffisantes pour permettre l'utilisation d'un pesticide dans tous les types d'établissement dont fait partie l'établissement examiné. Il faudra faire preuve de jugement lors du choix des essais à effectuer sur des types d'établissement ainsi que du nombre d'essais nécessaire, afin d'assurer une représentation adéquate de la catégorie en question. Il pourrait être nécessaire de d'examiner plus de deux types d'établissement, compte tenu des cas individuels. Les pratiques et les programmes d'assainissement en vigueur dans l'usine, ainsi que le genre de construction (bois, blocs de ciment, etc.), sont des facteurs importants à considérer. Habituellement, l'utilisation des pesticides englobe des applications aériennes, généralisées, localisées ou dans les fissures et lézardes, tant dans les aires alimentaires que les aires non alimentaires de l'établissement à l'étude. L'obtention de résultats acceptables à la suite d'un essai incluant le genre de traitement le plus rigoureux (aérien / généralisé / localisé / fissures et lézardes) pourra dispenser de la nécessité de procéder à des essais comportant des traitements moins rigoureux et permettra l'homologation du pesticide pour les utilisations moins rigoureuses. En fait, dans de nombreux cas, il suffira de mener une seule étude approfondie où l'on prévoira les pires cas pour ce qui est des résidus, pour couvrir l'utilisation du pesticide dans tous les types d'établissement. Il est conseillé aux demandeurs de soumettre un protocole avant d'entreprendre une étude sur les résidus si leur objectif est d'étayer l'utilisation d'un pesticide dans des établissements de manutention des aliments. Les applications faites dans les établissements aux fins des essais devraient être exécutées conformément à l'étiquetage proposée.

- ii) Il faut concevoir l'essai de façon à tenir compte de toutes les voies de contamination possibles, ainsi que des propriétés physiques et chimiques du pesticide, de la proximité des aliments et des barrières de protection, comme il peut être précisé dans la réglementation, la méthode d'application et les restrictions quant à l'utilisation.
- iii) Il faut prendre en considération au moins les modes de transfert suivants des résidus, le cas échéant :
 - A) Dépôt direct de gouttelettes sur les aliments, absorption directe par les aliments des fumigants ou des particules de poussière transmises par l'air.
 - B) Volatilisation des dépôts résiduels et absorption subséquente par les aliments.
 - C) Transfert direct des résidus à partir des superficies traitées (dessus de comptoirs, armoires, ustensiles, matériaux d'emballage, etc.)
 - D) Volatilisation accompagnée d'une condensation sur les superficies où les aliments sont déposés par la suite.

-
- E) Fuite ou suintement du produit chimique à partir des dispositifs ou des matériaux imprégnés que l'on suspend dans les établissements pour lutter contre les animaux nuisibles.
 - F) Transfert du pesticide au travers de barrières qui empêchent son passage (p. ex., transfert du papier pour tablettes à l'aliment emballé).
 - G) Transfert de résidus par des ravageurs à partir des points d'appât ou des aires traitées jusqu'aux aliments ou aux surfaces entrant en contact avec les aliments, ou contamination par des insectes qui sont tombés sur ces aires et surfaces.
 - H) Dépôt de produits chimiques solides ou cristallisés provenant de pulvérisations répétées sur les plafonds, au-dessus des aires de manutention des aliments.
 - I) Émission de vapeurs, de gouttelettes ou de particules par les systèmes de ventilation forcée (climatisation centrale, systèmes de chauffe-conduit).
 - J) Émission de résidus dans les opérations de transformation en continu des aliments en raison du traitement des rejets et déchets, des convoyeurs, des navires, etc., lors de la cessation des activités (p. ex., meuneries).
- iv) Il est possible d'éliminer (ou de grandement diminuer) de nombreuses sources évidentes de contamination en imposant des restrictions et des modifications à l'utilisation des pesticides, aux méthodes d'application, au type d'établissement traité ou à la nature du produit ou de la formulation. Il faut soumettre des données afin d'établir l'importance relative de ces facteurs sur les concentrations de résidus qui pourraient résulter des applications de pesticides. Il faut mener des expériences prévoyant l'analyse d'aliments représentatifs soumis à une exposition par l'un ou l'autre des modes susmentionnés qui peuvent s'avérer des sources de contamination.
- v) Le choix des échantillons à soumettre à l'analyse apparaîtra évident lorsqu'il s'agit d'utilisations plus spécialisées, (p. ex., meuneries). Dans les situations où les modes d'exposition sont plus généralisés (p. ex., épiceries), le choix d'échantillons devrait être représentatif d'une gamme d'aliments, tels un aliment huileux (beurre), des produits céréaliers cuits (p. ex., pain), des boissons (p. ex., lait), des viandes crues et transformées ainsi que des fruits et légumes frais (laitue).
- vi) Afin de bien établir les concentrations de résidus résultant d'une grande variation des conditions attendues dans les situations réelles et d'évaluer la possibilité d'une mauvaise utilisation d'un pesticide, il faut inclure dans l'expérience quelques expositions excessives, comme une pulvérisation à deux fois la dose (2X), l'exposition des aliments au pesticide pour

des périodes plus longues que la normale, ou même l'exposition de certains aliments qui normalement devraient être recouverts au moment du traitement.

7.5 Référence

1. U.S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Test Guidelines*, OPPTS 860. EPA Report No. 7/2-C-96-169, August 1996.

Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É-U.

AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS CHIMIQUES

SECTION 8

VIANDE/LAIT/VOLAILLE/OEUFS

8.1 Préface

La présente ligne directrice s'applique aux essais exigés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de leur règlement d'application respectif.

8.2 Introduction

Lorsque des résidus de pesticides sont décelés dans des aliments destinés aux animaux, il faut présenter des données sur le transfert des résidus dans la viande, le lait, la volaille et les oeufs. Ces données sont également requises lorsqu'un pesticide est administré directement aux animaux. Les résultats de ces études servent à déterminer quels constituants du résidu préoccupant (RP) sont présents et à quelles concentrations on devrait trouver des résidus secondaires dans la viande, le lait, la volaille et les oeufs, afin de fixer une limite maximale de résidus (LMR) appropriée.

8.3 Données exigées

On doit présenter des données montrant les concentrations de résidus qui se retrouveront dans la viande (muscles), les sous-produits de viande (foie, reins) et les matières grasses des ruminants, la volaille (muscles, matières grasses, foie), les oeufs et le lait. Il faut fournir ces données lorsqu'un pesticide doit être administré directement aux animaux d'élevage ou que des résidus sont décelés dans les aliments des animaux. Étant donné qu'il faudra peut-être établir des LMR pour des résidus retrouvés dans les produits animaux, les études d'alimentation chez les animaux doivent non seulement montrer s'il y a transfert des résidus, mais elles doivent également servir à établir les LMR appropriées dans ces produits animaux.

8.4 Réalisation des études

8.4.1 Études d'alimentation

- i) Dans la plupart des cas, seul le pesticide initial sera ajouté au régime alimentaire des animaux. Toutefois, dans les cas où le composé initial ne constitue qu'une faible proportion du RP, il peut être acceptable d'administrer un mélange du composé initial et des métabolites d'origine végétale. Dans les cas où un métabolite est uniquement d'origine végétale, c.-à-d. qu'il n'est pas formé chez les animaux, il pourra s'avérer nécessaire de réaliser une étude séparée dans laquelle ce métabolite sera administré. Un demandeur qui se propose d'administrer un mélange ou un métabolite uniquement d'origine végétale devrait communiquer avec l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) avant de commencer une telle étude. L'étude d'alimentation doit comprendre le niveau d'ingestion prévu (1X) (voir le paragraphe suivant), plus deux niveaux en excès (3X et 10X). Le niveau 1X doit représenter le pire cas d'exposition des animaux basé sur l'hypothèse que tous les constituants de l'aliment renferment des résidus. Les niveaux en excès sont particulièrement importants advenant des utilisations futures du pesticide sur d'autres aliments et pour permettre de déterminer si les concentrations de résidus dans les tissus varient de façon linéaire avec la concentration dans l'aliment. La dose administrée doit être exprimée en concentration (ppm) par rapport à la

ration totale (matières sèches), de manière à ce que l'ARLA puisse comparer la dose administrée et celle prévue à partir de l'utilisation proposée. La dose ingérée doit être exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel.

- ii) En choisissant la dose à administrer à partir de la ration totale, le demandeur doit tenir compte de la proportion de l'aliment renfermant le résidu dans le régime et, dans le cas des ruminants, du pourcentage de matières sèches (MS) de l'aliment. On se référera au tableau I de la présente section pour déterminer la proportion des divers aliments dans le régime. La correction utilisée pour tenir compte du pourcentage de MS est expliquée plus en détail à l'alinéa 8.5 de la présente section. Par exemple, le fourrage sec de maïs (83 % de MS) peut dans certains cas constituer jusqu'à 25 % de la ration totale (MS) des bovins. Si l'on s'attend à un résidu de 5 ppm d'un pesticide donné sur le fourrage sec de maïs, la ration totale (MS) devrait être enrichie en ce pesticide à raison de 1,5 ppm ($[5,0 \text{ ppm}/0,83] \times [0,25]$), ce qui correspond au niveau d'ingestion prévu de 1X. Si d'autres aliments renfermant le résidu sont combinés au fourrage sec de maïs dans la ration, il faut ajouter la quantité correspondante de résidu à la ration. Comme on l'a fait observer, il faut également deux doses correspondant à des concentrations en excès, de préférence 3X et 10X ou des concentrations plus élevées si la toxicité du pesticide le permet.
- iii) Il faut des études séparées chez un ruminant et une volaille lorsque des résidus sont présents dans les aliments destinés à ces animaux, ou encore lorsqu'on propose de traiter directement l'animal. Les espèces de choix pour ces études d'alimentation sont la vache et le poulet. Dans la plupart des cas, les résultats de l'étude d'alimentation chez les bovins serviront à établir la LMR pour les chèvres, les porcs, les chevaux et les moutons. Les données ne seront pas extrapolées d'un autre animal de boucherie vers la volaille. Toutefois, dans le groupe de la volaille, les données obtenues chez des poulets seront habituellement acceptées pour les dindons. Les données sur les résidus dans le lait obtenues chez des vaches pourront habituellement s'appliquer aux chèvres.
- iv) En plus d'établir une ligne de base ou un blanc au cours d'une période de traitement préliminaire, il faut prévoir des animaux témoins avec les animaux traités tout au long de l'expérience. Cette pratique est hautement recommandée, car on a observé que les valeurs obtenues chez des animaux témoins variaient au cours des études d'alimentation. Le nombre d'animaux à utiliser pour chaque traitement et comme témoins varieront selon les conditions, mais en règle générale, chaque groupe dans une étude d'alimentation chez les bovins devrait comprendre au moins trois animaux. Dans le cas des études d'alimentation chez la volaille, il faut utiliser au moins 10 oiseaux par groupe. Il est souvent conseillé de prévoir des animaux additionnels pour déterminer le taux de réduction des résidus à la fin de la période d'administration; ainsi, lorsqu'on mesure des concentrations de résidus supérieures à la LMR, on pourra déterminer le temps nécessaire pour que ces concentrations reviennent au niveau de la LMR.

-
- v) Les animaux d'élevage doivent recevoir une dose quotidienne pendant au moins 28 jours ou jusqu'à ce qu'on observe un plateau de la concentration de résidus dans le lait ou les oeufs. Un délai d'attente est conseillé après la période d'alimentation (habituellement 7 jours) chez un autre animal recevant la dose la plus élevée.
 - vi) Lorsqu'une formulation d'aliment est conçue expressément pour modifier les caractéristiques de l'absorption dans le système digestif, il faut utiliser cette formulation dans l'étude d'alimentation.

8.4.2 Traitement direct de l'animal

- i) Lorsqu'on propose de traiter directement des animaux destinés à l'alimentation avec un pesticide, il faut des données montrant les concentrations de résidus qu'entraîne cette utilisation. Le traitement expérimental doit se rapprocher aussi près que possible des conditions dans lesquelles le pesticide sera utilisé commercialement. Les animaux traités doivent être accompagnés d'animaux témoins. Il faut tenir compte de certains facteurs comme, par exemple, savoir si des moutons qui sont traités par immersion étaient fraîchement tondus ou non tondus. En général, il faut effectuer des études séparées chez chaque espèce d'animal d'élevage traitée.
- ii) Lorsqu'un pesticide peut être appliqué dans plus d'un type de formulation ou par plus d'un mode de traitement, il faut effectuer des études séparées correspondant à l'usage ou à la combinaison d'usages proposée. Toutefois, les données obtenues pour un usage en bassin d'immersion ou par vaporisation à pression élevée sur des bovins pourront être acceptées à la place de données obtenues pour un traitement par poudrage, mais non l'inverse. Lorsqu'on propose des dispositifs qui permettent un accès illimité (p. ex. gratte-dos insecticide), l'expérience doit être conçue pour assurer l'exposition maximale de l'animal au pesticide. Des données correspondant à des traitements en excès sont souhaitables.
- iii) Lorsque les animaux d'élevage sont exposés à un pesticide par leur alimentation et par traitement direct, l'étude quantitative du résidu doit correspondre à la concentration de résidus prévue dans le cadre des scénarios d'exposition combinés. Lorsque des études séparées d'alimentation et de traitement direct ont été effectuées, il est habituellement acceptable d'ajouter les concentrations de résidus obtenues dans le cadre de ces deux études pour déterminer la LMR appropriée. Toutefois, la LMR ainsi obtenue pour les produits animaux peut être trop élevée.

8.4.3 Études sur l'utilisation dans des établissements agricoles

Lorsque des pesticides sont utilisés dans des établissements agricoles de manière que les restrictions ne peuvent pas empêcher l'éventualité que des résidus se retrouvent dans la viande, le lait, la volaille ou les oeufs, des études sur les résidus devraient être effectuées dans des conditions maximales d'exposition. Des études séparées sont requises chez des ruminants (bovins), des non

ruminants (porc) et la volaille (poulet). Ces études doivent prévoir toutes les voies possibles de transfert des résidus :

- i) absorption directe (voie dermique ou inhalation) de vaporisations, de brouillards ou de projections chez les animaux présents.
- ii) consommation directe (p. ex. léchage de surfaces traitées par des appâts à base de sucre, ingestion de granules appâts par la volaille ou contamination des aliments, des mangeoires ou des bassins d'abreuvement).
- iii) contamination directe du lait par suite d'un dépôt sur l'équipement de traite, du traitement de la laiterie, etc.

8.4.4 Échantillonnage de la viande, du lait, de la volaille et des oeufs

- i) Les échantillons de lait et d'oeufs doivent être prélevés deux fois par jour. En ce qui concerne la taille de l'échantillon, se référer aux recommandations du Codex Alimentarius, à l'annexe I de la section 9, *Essais dans les cultures sur le terrain*, « Lignes directrices relatives à la taille minimale des échantillons de produits agricoles devant être prélevés dans le cadre des essais contrôlés sur le terrain aux fins du dosage des résidus ». Les oeufs provenant d'oiseaux appartenant à un groupe de traitement peuvent être regroupés au besoin de façon à obtenir un poids d'échantillon suffisant pour l'analyse et l'entreposage des échantillons. Le lait d'animaux appartenant à un groupe de traitement ne doit pas être regroupé, de façon à obtenir des données pour chaque animal. Toutefois, il est acceptable de réunir les traites du matin et du soir provenant d'une même vache proportionnellement à la production. Il faut analyser suffisamment d'échantillons de lait et d'oeufs regroupés (de préférence deux fois par semaine au moins) pour permettre la détermination de l'évolution des résidus avec le temps durant l'entreposage. Il faut analyser trois échantillons distincts de lait et d'oeufs à chaque temps d'échantillonnage pour chaque dose ingérée. On conseille aux demandeurs d'analyser d'abord les échantillons provenant des animaux qui reçoivent la dose la plus élevée. Si l'on n'observe pas de résidus mesurables dans ces échantillons, il n'est pas nécessaire d'analyser ceux provenant d'animaux qui ont reçu des doses plus faibles.
- ii) Lorsqu'on observe des résidus détectables dans le lait entier à une dose donnée, il faut analyser 4 échantillons de matière grasse du lait, une fois que le plateau est atteint, pour montrer comment les résidus se répartissent dans le lait. On peut utiliser cette information pour déterminer s'il est nécessaire de préciser une LMR spécifique de la matière grasse du lait de façon à calculer le risque lié à l'alimentation de façon plus précise. Lorsque l'étude métabolique n'indique aucune trace de résidus marqués au ¹⁴C dans le lait ou que les résidus ne se répartissent pas ou ne se concentrent pas dans la matière grasse, on peut être exempté d'obtenir les données susmentionnées.

-
- iii) Analyse des oeufs. L'analyse doit être effectuée sur le jaune et le blanc combinés en un seul échantillon. On peut également analyser le jaune et le blanc séparément à condition de connaître le poids de chaque fraction de façon à pouvoir calculer la concentration de résidu dans l'oeuf entier.
- iv) Les animaux doivent être abattus moins de 24 heures après le dernier traitement et les échantillons de tissus doivent être prélevés et congelés le plus rapidement possible, à moins que l'animal ne soit retenu pour un délai d'attente après le traitement. Les concentrations de résidus mesurées dans des tissus provenant d'animaux abattus longtemps après la fin du traitement sont inutilisables pour la détermination des LMR; par conséquent, s'il s'agit des seuls résultats dont on dispose, il faut répéter l'étude d'alimentation. Il faut analyser les tissus suivants dans une étude d'alimentation lorsqu'ils sont utilisés pour l'alimentation humaine : muscles, matières grasses, foie, et reins dans le cas des bovins. Dans les cas d'utilisation de pesticides sur la peau de la volaille ou des porcs, il faut également analyser la peau. Comme on l'a déjà indiqué dans le cas du lait et des oeufs, il faut analyser trois échantillons distincts de tissus comestibles à chaque dose administrée afin de montrer la variabilité de la concentration des résidus chez des animaux différents. Dans le cas des bovins, cela signifie généralement qu'il faut prélever un échantillon par animal étant donné que chaque dose est habituellement administrée à trois vaches. Dans le cas de la volaille, les échantillons de tissus provenant de 3 ou 4 oiseaux peuvent être regroupés pour obtenir les trois échantillons « distincts » pour chaque groupe de traitement. Lorsqu'on n'observe pas de résidus mesurables d'un pesticide dans un tissu à la dose la plus élevée, il n'est pas nécessaire d'effectuer des analyses dans ce tissu aux doses plus faibles.
- v) Traitement dermique des animaux d'élevage. Les animaux doivent être sacrifiés à l'intérieur du délai d'abattage prescrit sur l'étiquette du produit. Toutefois, l'ARLA considère que des délais supérieurs à 3 jours ne sont pas pratiques dans la plupart des cas. Comme on a observé que les résidus risquent de ne pas avoir atteint leur concentration maximale dans les tissus avant une semaine environ après le traitement, il faut obtenir des données correspondant à des délais d'abattage plus longs de façon à établir la valeur maximale de la LMR.
- vi) Les constituants du résidu à analyser dans les tissus, le lait et les oeufs doivent être ceux associés au RP dans les produits animaux, selon l'étude métabolique chez les animaux d'élevage décrite à la section 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage*. La méthode d'analyse doit être décrite en détail ou la référence doit en être indiquée. Des échantillons enrichis doivent être analysés en même temps que ceux de l'étude d'alimentation de façon à valider la méthode. La limite de détermination requise dans les produits animaux est fonction de la toxicité du composé, mais elle est en général de l'ordre de 0,01 à 0,05 ppm ou moins. Les exigences relatives aux méthodes d'analyse sont décrites en détail dans la section 3, *Méthode d'analyse des résidus*.

8.4.5 Données sur la stabilité durant l'entreposage

Il faut fournir des données appropriées sur la stabilité durant l'entreposage de produits représentatifs des animaux d'élevage, comme il est indiqué à la section 5, *Données de stabilité durant l'entreposage*.

8.4.6 Exemption en rapport avec les études d'alimentation chez les animaux d'élevage

Lorsque de faibles quantités de résidus sont présentes dans les aliments pour animaux, les demandeurs doivent se référer à la section 2, *Nature des résidus - végétaux, animaux d'élevage* (voir sous-alinéas 2.5ix;xi), par rapport à la possibilité d'une exemption d'effectuer des études d'alimentation habituelles chez les animaux d'élevage. Dans certains cas, l'étude métabolique chez les animaux d'élevage indiquera qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer une étude d'alimentation et d'obtenir des LMR dans la viande et le lait.

8.5 Méthode proposée pour calculer l'exposition des animaux d'élevage par l'alimentation

Les proportions d'aliments indiquées pour les ruminants (c.-à-d. les bovins de boucherie et laitiers) dans le tableau I sont exprimées sur la base des MS, alors que les concentrations de résidus dans ces aliments sont calculées sur la base de l'aliment ingéré tel quel. Les proportions pour les ruminants dans le « Guide For Estimating Toxic Residues in Animal Feeds or Diets » (Guide Harris (voir référence 2) de la présente section) et le « Update of Livestock Feed Consumption » (Animal Nutrition Inc., 1993 [identifié dans le présent document comme étant le rapport ANI]) sont également exprimées sur la base des MS. Par conséquent, pour calculer correctement l'exposition des ruminants par l'alimentation, il faut transformer le poids des aliments dans le régime sur la base des MS (voir référence 3).

Les proportions des aliments dans le régime de la volaille et des porcs dans le Guide Harris et dans le tableau II des lignes directrices précédentes sont également exprimées sur la base des MS. Toutefois, les chiffres pour la volaille et les porcs dans le nouveau tableau I de la présente section et dans le Rapport ANI sont exprimés sur la base de l'aliment ingéré tel quel, étant donné que presque tous les aliments pour la volaille et les porcs sont secs. Par conséquent, le calcul de l'exposition par l'alimentation dans le cas de la volaille et des porcs à l'aide du nouveau tableau I n'exige pas une conversion du poids des aliments sur la base des MS.

Le calcul de l'exposition par l'alimentation doit également tenir compte de la situation où l'aliment sur lequel on retrouve des résidus d'un composé chimique donné ne constitue pas le régime complet de l'animal. Par exemple, le pesticide A présente des résidus sur le foin de luzerne (70 % de l'alimentation des bovins de boucherie) et la farine de luzerne (25 %), mais sur aucun autre aliment du régime. Dans ce cas, on ne dispose pas d'information sur les aliments qui pourrait servir à compléter le régime de l'animal. Si ces autres aliments sont offerts sous forme humide, les résidus

qui pourraient s'y trouver seront davantage dilués que s'ils étaient fournis sous forme sèche. Il pourrait donc en résulter des erreurs dans l'estimation de l'exposition de l'animal par l'alimentation.

On peut toutefois éviter ces problèmes en calculant l'exposition à partir du poids (et non pas de la concentration) du pesticide consommé par l'animal, et en comparant cette quantité avec la quantité d'aliment consommée habituellement par l'animal. Cette approche permet d'obtenir l'équation suivante, l'équation A.

Dans le cas des ruminants, où les proportions d'aliment sont exprimées sur la base des MS, l'équation A servirait à calculer l'exposition totale par l'alimentation.

$$\left. \begin{array}{l} \text{exposition par} \\ \text{l'alimentation} \end{array} \right\} [MS] \text{ (ppm)} = \sum_i \frac{(\% \text{ régime } [MS])_i}{(\% MS)_i} \times (\text{tolérance})_i \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \quad \text{(A)}$$

où i = type de produit

(exposition par l'alimentation [MS]) (ppm) = calcul de l'exposition totale à un pesticide par les aliments sur la base des MS, exprimée en ppm (mg de pesticide par kg d'aliment).

(% régime [MS])_i = pourcentage de l'aliment i dans le régime de l'animal exprimé sur la base des MS.

(% [MS])_i = pourcentage de MS dans l'aliment i.

(résidu)_i (mg/kg) = teneur maximale de l'aliment en résidu i exprimée en mg/kg (parties par million, ppm).

L'exposition par l'alimentation ainsi calculée est donc sur la base des MS. Par conséquent, dans les études d'alimentation et les études métaboliques réalisées chez les ruminants présentées à l'ARLA, les doses ingérées doivent être calculées sur la base des MS. Dans le cas des études d'alimentation dans lesquelles le pesticide a été administré dans des capsules, le demandeur doit mentionner les aliments entrant dans la composition du régime et la dose ingérée par chaque animal de façon à pouvoir calculer l'exposition par l'alimentation sur la base des MS.

Les proportions des aliments de la volaille et des porcs dans le tableau I sont exprimées sur la base des aliments ingérés tels quels. Dans ce cas, aucune correction ne doit être apportée pour la teneur en eau; l'exposition par l'alimentation chez la volaille et les porcs sera simplement calculée à l'aide de l'équation B :

$$\left(\begin{array}{l} \text{exposition par} \\ \text{l'alimentation} \end{array} \right) (ppm) = \sum_i (\% \text{ régime})_i \times (\text{résidu})_i \left(\frac{mg}{kg} \right) \quad \text{(B)}$$

L'exposition par l'alimentation dans ce cas sera exprimée sur la base de l'aliment ingéré tel quel.

Les exemples de calcul suivants à l'aide des équations A et B montrent comment les corrections sur la base des MS peuvent modifier l'exposition par l'alimentation calculée.

Scénario 1. Tous les aliments du régime choisi présentent des résidus et tous les aliments ont une faible teneur en eau.

Par exemple, considérons l'exposition de bovins de boucherie au pesticide B dont le régime comprend les aliments suivants (pourcentages provenant du tableau 1). On calcule l'exposition par l'alimentation avec et sans correction pour la teneur en eau en utilisant les aliments choisis dans le régime alimentaire des animaux dont la teneur en eau est relativement faible.

grains de maïs	80 % du régime	88 % MS	0,1 ppm de résidu
fouillage sec de maïs	20 % du régime	83 % MS	10,0 ppm de résidu

Le calcul de l'exposition à l'aide de l'équation B (c.-à-d. sans conversion sur la base des MS) donnerait le résultat suivant :

$$(0,80) \times (0,1 \text{ ppm}) + (0,20) \times (10,0 \text{ ppm}) = 2,1 \text{ ppm}$$

Lorsqu'on corrige pour la teneur en eau, on obtient une différence de 0,4 ppm à l'aide de l'équation A :

$$\frac{(0,80)}{(0,88)} \times (0,1 \text{ ppm}) + \frac{(0,20)}{(0,83)} \times (10,0 \text{ ppm}) = 2,5 \text{ ppm}$$

Scénario 2. Tous les aliments dans le régime choisi présentent des résidus et tous ou certains d'entre eux ont une teneur élevée en eau.

Lorsque des aliments humides sont ajoutés au régime (fourrages p. ex.), on peut observer des erreurs importantes dans le calcul de l'exposition par l'alimentation chez les ruminants si les calculs ne sont pas corrigés en fonction de la teneur en eau. Par exemple, si on remplace le fourrage sec de maïs par du fourrage humide de maïs dans le régime ci-dessus,

fouillage humide de maïs	20 % du régime	25 % MS	10,0 ppm de résidu
--------------------------	----------------	---------	--------------------

sans apporter de correction pour la teneur en eau, on obtiendrait la même valeur de 2,1 ppm pour l'exposition par l'alimentation à l'aide de l'équation B. Toutefois, en corrigeant pour la teneur en eau, on obtiendrait l'exposition par l'alimentation suivante à l'aide de l'équation A :

$$\frac{(0,80)}{(0,88)} \times (0,1 \text{ ppm}) \quad \% \quad \frac{(0,20)}{(0,25)} \times (10,0 \text{ ppm}) \quad ' \quad 8,1 \text{ ppm}$$

Ainsi, en utilisant uniquement l'équation B, on sous-estime sérieusement l'exposition par l'alimentation chez les bovins de boucherie.

Scénario 3. Certains aliments de la ration ne présentent pas de résidus.

On peut observer une sous-estimation semblable de l'exposition d'un animal par l'alimentation lorsque les aliments étudiés ne constituent pas un régime complet. Si l'on utilise l'exemple du pesticide A dans le cas des bovins de boucherie,

fouillage de luzerne	50 % du régime	35 % MS	2,0 ppm de résidu
foin de luzerne	25 % du régime	89 % MS	8,0 ppm de résidu

l'exposition par l'alimentation, calculée à l'aide de l'équation B sans conversion sur la base des MS, est la suivante :

$$(0,50) \times (2,0 \text{ ppm}) \quad \% \quad (0,25) \times (8,0 \text{ ppm}) \quad ' \quad 3,0 \text{ ppm}$$

À l'aide de l'équation A, on obtiendrait l'exposition par l'alimentation suivante :

$$\frac{(0,50)}{(0,35)} \times (2,0 \text{ ppm}) \quad \% \quad \frac{(0,25)}{(0,89)} \times (8,0 \text{ ppm}) \quad ' \quad 5,1 \text{ ppm}$$

Cette dernière valeur représente le pire cas; l'exposition ne peut donc pas être supérieure à 5,1 ppm.

8.6 Présentation des données

L'ARLA effectue un examen préliminaire des études présentées avant qu'elles ne soient acceptées à l'étape de l'évaluation. On peut trouver des listes de vérification en vue de l'examen préliminaire sur le site Internet de l'ARLA ou en communiquant directement avec l'ARLA.

On suggère la présentation suivante pour le rapport :

8.6.1 Page de couverture

Page titre et documentation additionnelle requise (données à présenter et déclarations en matière de non divulgation de données confidentielles) au besoin dans le rapport doivent précéder le contenu de l'étude qui suit.

8.6.2 Table des matières

La table des matières doit renfermer les numéros de page correspondant aux éléments essentiels de l'étude, notamment : Introduction et Résumé, Matériel, Méthodes, Résultats et Discussion, Conclusions, Tableaux/Figures (diagrammes, etc.), Certification, Références, Appendices. Les exigences concernant chacune de ces sections suivent.

8.6.3 Introduction et sommaire

- i) Cette section doit donner le contexte et les antécédents de l'étude, par exemple :
 - A) Antécédents d'homologation;
 - B) Utilisation proposée du pesticide;
 - C) Objet de l'étude;
 - D) Résumé des résultats.
- ii) Le résumé de l'expérience doit comprendre :
 - A) Un examen des problèmes inhabituels et de la façon dont ils ont été résolus.
 - B) Un examen de tout écart du protocole de l'expérience et de l'effet que cela pourrait avoir sur les résultats.
 - C) Une brève description des résultats de l'étude concernant :
 - 1) le transfert éventuel des résidus;
 - 2) l'accumulation préférentielle dans certains organes;

-
- 3) les concentrations maximales de résidus;
 - 4) le moment où la concentration de résidus a atteint un plateau.
- iii) Une comparaison des résultats obtenus à ceux des études métaboliques chez le même animal serait également utile.

8.6.4 Matériel

- i) Substance d'essai
 - A) La matière active du pesticide et (ou) les métabolites qui sont introduits dans l'alimentation doivent être identifiés par :
 - 1) le nom chimique;
 - 2) le nom commun (ANSI, BSI, ISO);
 - 3) le nom/numéro donné par l'entreprise;
 - 4) le nom UICPA et le nom du Chemical Abstracts Service (CAS) ainsi que le numéro CAS.
 - B) Il faut préciser la source et la pureté de chaque composé.
 - C) Il est également souhaitable de présenter la structure chimique de ces composés.
 - D) La raison invoquée pour administrer des composés autres que le pesticide initial.
- ii) Installations de l'essai
 - A) Il faut indiquer comment les animaux sont logés. Les facteurs à considérer sont les suivants :
 - 1) taille des enclos;
 - 2) logement individuel ou collectif;
 - 3) contenants pour les aliments et l'eau;
 - 4) température;

-
- 5) éclairage;
 - 6) manutention des déchets.
- iii) Animaux de l'essai
- A) Description des animaux
 - 1) espèce;
 - 2) race;
 - 3) âge;
 - 4) poids;
 - 5) état de santé;
 - 6) sexe.
 - B) Préciser le nombre d'animaux par dose ingérée.
 - C) Indiquer le mode d'identification (p. ex. étiquettes d'oreille).
 - D) Indiquer le poids corporel et la production d'oeufs/de lait pendant les périodes d'acclimatation et de traitement.
 - E) Il faut signaler tout problème de santé, comportement anormal ou traitement inhabituel chez les animaux et débattre de leurs effets sur les résultats de l'étude.
- iv) Aliments
- A) Il faut décrire le régime de l'animal pendant les périodes d'acclimatation et de traitement, en indiquant :
 - 1) les types d'aliments (p. ex. grains de maïs, pâtée-pondeuses, luzerne granulée) et les liquides;
 - 2) les quantités fournies (c.-à-d. en quantités précises ou *ad libitum*).
 - B) le taux de consommation des aliments (MS) par animal ou par groupe de traitement pendant toute l'étude.

8.6.5 Méthodes

- i) Traitement
 - A) Il faut décrire comment la dose est administrée (mélange avec l'aliment ou ration concentrée, capsule de gélatine, bolus, etc.) Il faut indiquer la concentration du composé d'essai dans la ration totale en mg par kg d'aliment (sur la base des MS). Les doses recommandées sont 1X, 3X et 10X l'apport alimentaire prévu à partir de l'usage proposé du pesticide. Il faut expliquer les calculs utilisés pour déterminer l'exposition par l'alimentation à partir du tableau I et de la méthode indiquée à l'alinéa 8.5 de la présente section. Le demandeur doit examiner les utilisations futures éventuelles du pesticide dans la détermination de la dose à administrer. On peut administrer des doses autres que 1X, 3X et 10X, auquel cas il faut en donner les motifs.
 - B) Il faut préciser la date de la préparation de la dose et indiquer les conditions d'entreposage avant son administration.
 - C) Il faut décrire brièvement la méthode utilisée pour analyser les aliments enrichis et les résultats de ces analyses. Ces analyses doivent montrer que le pesticide est stable dans l'aliment ou le véhicule d'administration choisi durant toute la période d'entreposage.
 - D) Il faut indiquer la fréquence d'administration lorsque le composé à l'essai n'est pas incorporé à la ration totale ou à un aliment.
 - E) Il faut indiquer les dates correspondant à l'administration de la première et de la dernière dose (ou la durée totale du traitement).
- ii) Prélèvement des échantillons
 - A) Il faut décrire comment les échantillons de lait et d'oeufs sont prélevés, en indiquant, le cas échéant, tout écart par rapport à la pratique normale. Il faut indiquer quand des échantillons ont été regroupés, mais le lait d'animaux à l'intérieur d'un même groupe de traitement ne doit pas être regroupé. Il est acceptable de regrouper le lait des traites du matin et du soir d'une même vache proportionnellement à la production.
 - B) Il faut indiquer les dates correspondant au prélèvement des échantillons qui font l'objet d'une analyse du RP.
 - C) Il faut préciser le mode de sacrifice et l'intervalle en heures entre l'administration de la dernière dose et le sacrifice. Il faut donner les motifs d'un intervalle plus long que 24 heures et en discuter les effets sur les résidus.

-
- D) Il faut indiquer quels tissus ont été prélevés lors du sacrifice (p. ex. muscle de la cuisse, graisse épiploïque, etc.) et leurs poids. Il faut indiquer quand des échantillons provenant d'animaux différents ont été regroupés (acceptable habituellement pour la volaille, mais non pour les ruminants).
- iii) Manipulation et stabilité de l'échantillon durant l'entreposage
- A) Il faut décrire comment les échantillons de tissus, d'oeufs et de lait sont entreposés et manipulés entre le moment du prélèvement et l'analyse. Les facteurs à considérer sont les suivants :
- 1) préparation de l'échantillon (p. ex. hachage) avant l'entreposage;
 - 2) contenants utilisés;
 - 3) délais entre le prélèvement et l'entreposage de l'échantillon;
 - 4) température d'entreposage;
 - 5) durée d'entreposage (dates de prélèvement, d'expédition, d'analyse, etc.);
 - 6) mode d'expédition, le cas échéant.
- B) Il faut présenter des données indiquant que l'entreposage n'a pas influencé les résultats de l'étude. On procède de préférence en introduisant des quantités connues du composé d'essai dans des échantillons témoins (enrichissement) et en les entreposant en même temps et dans les mêmes conditions que les échantillons provenant des animaux traités. Pour plus de détails, se référer à la section 5, *Données de stabilité durant l'entreposage*. Si cette information est fournie dans une autre section du dossier de données, on peut en donner la référence.
- iv) Analyse des échantillons
- A) Il faut décrire en détail la méthode d'analyse utilisée pour mesurer les résidus et indiquer quelles espèces chimiques ont été mesurées (pesticide initial, métabolites). Lorsque la méthode a été présentée dans un rapport distinct du dossier de données (comme c'est souvent le cas), on peut simplement en donner la référence. Se référer à la section 3, *Méthode d'analyse des résidus*, pour plus de détails sur la façon de décrire la méthodologie.
- B) Il faut effectuer des essais de récupération en même temps que les analyses de résidus de manière à valider la méthode et à établir sa sensibilité (plus faible limite de

détermination fiable). Il faut indiquer le protocole des ces essais de validation, notamment :

- 1) les composés à l'essai et les substrats (tissus, lait, oeufs);
 - 2) les concentrations d'enrichissement;
 - 3) le nombre de répétitions par composé à l'essai par concentration; etc.
- C) Il faut indiquer les dates d'enrichissement, d'extraction et d'analyse des extraits. Si les extraits ne sont pas analysés le jour même de leur préparation, il faut indiquer les conditions d'entreposage.
- D) Les données brutes, telles le poids des échantillons, le volume final des extraits et la hauteur/surface des pics, doivent être fournies dans le cas des échantillons témoins, des échantillons enrichis (y compris ceux utilisés pour déterminer la stabilité durant l'entreposage) et des échantillons traités, de manière à appuyer les concentrations de résidus mesurées et les données de récupération. Il faut également présenter des courbes d'étalonnage.
- E) Il faut fournir des chromatogrammes représentatifs dans le cas des échantillons témoins, des échantillons enrichis et des échantillons traités pour chaque matrice (lait, oeufs, chaque tissu comestible, etc.) ainsi que quelques exemples de calcul des concentrations de résidus et du pourcentage de récupération à l'aide des données brutes.

8.6.6 Résultats et discussion

- i) Il faut signaler les pourcentages de récupération (toutes les valeurs, non seulement des moyennes ou des fourchettes) du pesticide ou de ses métabolites dans les tissus, le lait et les oeufs enrichis avec ces composés.
- ii) Il faut présenter des données de stabilité durant l'entreposage montrant le comportement des résidus en fonction du temps dans les tissus, le lait et les oeufs, ou renvoyer à des données présentées ailleurs. Il faut préciser la durée et la température d'entreposage de ces échantillons.
- iii) Il faut signaler les concentrations du RP dans chaque tissu, à chaque dose ingérée, ainsi que dans les échantillons témoins (non traités). Les tissus recommandés pour l'analyse sont les muscles, les matières grasses, le foie et les reins (ces derniers ne sont pas requis dans le cas de la volaille). Il faut présenter les valeurs individuelles pour tous les échantillons (non seulement des moyennes ou des fourchettes). Il faut indiquer clairement si les concentrations de résidus ont été corrigées en fonction du taux de récupération. Lorsque le pesticide initial et

ses métabolites sont mesurés séparément, il faut présenter les concentrations des résidus de chacun.

- iv) Il faut présenter les concentrations de résidus dans le lait et les oeufs pour chaque dose ingérée, ainsi que les valeurs témoins et les dates de prélèvement des échantillons. Comme pour les concentrations de résidus dans les tissus, il faut présenter les valeurs pour chaque échantillon (non pas seulement des moyennes ou des fourchettes).
- v) Il faut préciser si les données indiquent que les résidus du pesticide sont transférés dans les tissus, le lait et les oeufs. Le cas échéant, il faut indiquer quand les plateaux ont été observés dans le lait et les oeufs. Il faut préciser si les résidus s'accumulent de préférence dans certains tissus et si les résultats concordent avec les études métaboliques de pesticides radiomarqués.

8.6.7 Conclusions

Il faut pouvoir indiquer si les résidus du pesticide sont transférés des aliments à la viande, au lait, à la volaille et aux oeufs. Si c'est le cas, il faut indiquer l'ampleur de ce transfert. Ces résultats peuvent être résumés dans un tableau présentant les fourchettes ou les concentrations maximales de résidus dans chaque type d'échantillon et à chaque dose ingérée. Ce tableau pourra ensuite servir à déterminer les concentrations appropriées de résidus chaque fois qu'un nouvel aliment sera homologué.

8.6.8 Tableaux et figures

Nota : On présentera dans cette section les tableaux et figures non présentés dans les sections 4 à 7.

- i) Les données suivantes doivent être présentées sous forme de tableau :
 - A) Les statistiques de base sur les animaux d'essai durant l'étude, notamment le poids corporel, la production d'oeufs ou de lait et la consommation d'aliments.
 - B) Les dates de prélèvement, d'enrichissement, d'extraction et d'analyse des échantillons.
 - C) Les données brutes, telles les courbes étalons, le poids des échantillons, le volume final des extraits, le volume des aliquotes injectées, de même que la hauteur ou la surface des pics pour tous les échantillons témoins, enrichis (y compris ceux utilisés pour déterminer la stabilité durant l'entreposage) et traités.
 - D) Les taux de récupération du composé initial et (ou) de ses métabolites dans les tissus, le lait et les oeufs.
 - E) La concentration des résidus du pesticide initial et (ou) de ses métabolites dans les échantillons servant à déterminer la stabilité durant l'entreposage en fonction du temps.

-
- F) La concentration du RP dans les tissus, le lait et les oeufs chez les animaux traités et non traités (témoins).
- ii) Les données suivantes doivent être présentées sous forme de figure :
- A) La structure et le nom des composés qui sont administrés aux animaux d'essai et de ceux qui sont mesurés dans les tissus, le lait et les oeufs.
- B) La reproduction de chromatogrammes représentatifs (gaz-liquide, liquide à haute performance, couche mince, etc.) pour les échantillons témoins, enrichis et traités et toutes les autres données graphiques (p. ex. spectres de masse, courbes d'étalonnage, graphiques de la concentration des résidus dans les oeufs ou le lait en fonction du temps, graphiques de la concentration des résidus en fonction du temps dans les échantillons utilisés pour déterminer la stabilité durant l'entreposage, etc.) essentielles dans le cadre de l'étude.

8.6.9 Certification

Certification d'authenticité par le directeur de l'étude (dont la signature et, en caractères d'imprimerie, le nom, le titre, l'affiliation, l'adresse, le numéro de téléphone et la date).

8.6.10 Références

Toutes les références citées dans le rapport doivent être énumérées dans cette section.

8.6.11 Annexes

Le demandeur pourra inclure dans cette section des rapports publiés appuyant l'étude présentée si, à son avis, cela aura pour effet d'en faciliter l'examen par l'Agence.

8.7 Références

1. U.S. Environmental Protection Agency, *Residue Chemistry Test Guidelines*, OPPTS860. EPA Report No.7/2-C-96-169, August, 1996.

Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É.-U.

2. Harris, L., *Guide for Estimating Toxic Residues in Animal Feeds or Diets*, 1975.
3. *Update of Livestock Feed Consumption*, Animal Nutrition, Inc., 1993.

Disponible auprès du National Technical Information Service, Springfield, VA, É.-U.

Annexe A

LIGNES DIRECTRICES SUR LES RÉSIDUS DE PESTICIDES

TABLEAU I

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS

ET

**ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DE PLANTES
DE GRANDE CULTURE**

Dans le tableau 1, une fraction ou un espace blanc non identifié dans la colonne des produits transformés, des aliments pour les animaux ou du pourcentage de la ration des animaux, pour une culture spécifique, n'indique pas que ces fractions ne sont pas dérivées de cette culture, ou qu'elles ne sont pas utilisées comme nourriture pour les humains et les animaux. L'Agence pourrait mettre à jour le tableau en fonction des résultats obtenus des évaluations continues d'autres fractions d'aliments pour les humains et les animaux.

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Luzerne (4)	fourrage foin semences (5)		fourrage	35	70	60	NU(6)	NU
			foin	89	70	60	NU	NU
			farine (7)	89	25	50	10	10
			ensilage (8)	40	70	60	NU	NU
Amande	amande coques		coques	90	10	10	NU	NU
Pomme	fruit	marc de pomme (humide) jus	marc de pomme (humide)	40	40	20	NU	NU
Abricot	fruit (9)							
Artichaut	capitule							
Asperge	pointes (tiges)							
Avocat	fruit (9)							
Banane (10)	fruit entier							
Orge (11)	grain (12) foin paille	orge perlé farine son	grain (12)	88	50	40	75	80
			foin	88	25	60	NU	NU
			paille	89	10	10	NU	NU
Haricot (13)	haricot, graines vertes							
Betterave potagère	racine fanes							
Betterave à sucre	racine fanes	sucre raffiné (14) pulpe séchée mélasse	fanes	23	20	10	NU	NU
			pulpe séchée	88	20	20	NU	NU
			mélasse	75	10	10	NU	NU
Mûres (15)	baie							
Bleuet	baie							

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILLE	PORCS
Brocoli	capitule et tige							
Choux de Bruxelles	feuilles							
Sarrasin	grain (16)	farine						
Choux	frais, avec feuilles extérieures (17)							
Fève de cacao	fève	fève grillée poudre de cacao chocolat						
Canola	graine	tourteau huile raffinée	tourteau	88	15	15	15	15
Graine de caroube	graine							
Carotte	racine		rebut (18)	12	25	25	NU	10
Choux-fleur	capitule et tige							
Céleri	feuilles non parées pétiole							
Cerise	fruit (9)							
Cerise aigre	fruit (9)							
Chicorée	racine feuilles							
Agrumes	fruit entier	pulpe séchée huile jus	pulpe séchée	91	25	20	NU	NU
Trèfle (19)	fourrage foin		fourrage	30	30	60	NU	NU
			foin	89	30	60	NU	NU
			ensilage (20)	30	30	60	NU	NU

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILLE	PORCS
Noix de coco	noix de coco (chair et liquide combinées)	coprah (chair déshydratée) huile						
Café (21)	grain vert	grain torréfié soluble						
Chou cavalier	feuilles							
Maïs fourrager	fécule (22) fourrage vert (23) fourrage sec (24) grau farine fractions de grain aspirées (25)	mouture humide : huile raffinée mouture sèche : tourteau huile raffinée	grain	88	80	40	80	80
			fourrage vert (23)	40	40	50	NU	NU
			fourrage sec (24)	83	25	15	NU	NU
			fractions de grain aspirées (25)	85	20	20	NU	20
			sousproduits moulus (26)	85	50	25	60	75
Maïs à éclater	grain fourrage sec (24)		grain	88	80	40	80	80
			fourrage sec (24)	85	25	15	NU	NU
Maïs sucré (27)	maïs sucré (G+EDS) (28) fourrage vert (29) fourrage sec (24)		fourrage vert (29)	48	40	50	NU	NU
			fourrage sec (24)	83	25	15	NU	NU
			résidus de conserverie (30)	30	35	20	NU	NU
Coton	graine non délintée sousproduits de l'égrenage (31)	tourteau enveloppes huile raffinée	graine non délintée	88	25	25	NU	NU
			sous-produits de l'égrenage (31)	90	20	20	NU	NU
			tourteau	89	15	15	20	15
			enveloppes	90	20	15	NU	NU

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Pois à vache (32)	graine		graine	88	20	20	10	50
	foin		foin	86	40	40	NU	NU
	fouillage		fouillage	30	40	40	NU	15
Pomme	fruit							
Airelle rouge	baie							
Coronille bigarrée (33)	fouillage		fouillage	30	20	60	NU	NU
	foin		foin	90	20	60	NU	NU
Concombre	fruit							
Gadelle	fruit							
Datte	fruit séché (9)							
Ronce	baie							
Aubergine	fruit							
Baie de sureau	baie							
Scarole	feuilles							
Figue	fruit	séchée						
Lin	graine	farine	farine	88	10	10	30	10
Ail	bulbe							
Ginseng	racine séchée							
Groseille	baie							
Raisin frais	fruit	raisin frais jus						
Graminées (pâturage) (34)	fouillage		fouillage	25	60	60	NU	NU
	foin		foin	88	60	60	NU	NU
	ensilage (35)		ensilage (35)	40	60	60	NU	NU
Herbes (36)	fraîches	séchées						

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILLE	PORCS
Houblon	Cônes de houblon séchés (37)							
Raifort	racine							
Gaylussacia	baie							
Topinambour	tubercule							
Chou frisé	feuilles							
Kiwi	fruit							
Chou-rave	Tige bulbeuse et feuilles							
Kumquat	fruit							
Poireau	Plant entier							
Lentilles	graines							
Lespédéza du Japon (38)	fourrage foin		fourrage	22	20	60	NU	NU
			foin	88	20	60	NU	NU
Laitue pommée	fraîche avec les feuilles extérieures (39)							
Laitue, feuilles	feuilles (40)							
Mûre de Logan	baie							
Lupin	graine		graine	88	20	20	15	20
Mangue	fruit (9)							
Millet commun (41)	graine (42) fourrage foin paille (43)	farine (44)	graine (42)	88	50	40	70	75
			fourrage	30	25	60	NU	NU
			foin	85	25	60	NU	NU
			paille (43)	90	10	10	NU	NU

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Haricot mungo	haricot germes de haricot (45)							
Champignons	Chapeau et tige							
Melon brodé (46)	fruit							
Moutarde, feuilles	feuilles							
Nectarine	fruit (9)							
Noix (47)	amande							
Avoine (48)	grain (12) fourrage foin paille	farine gruau/flocons d'avoine	grain (12)	89	50	40	80	80
			fourrage	30	25	60	NU	NU
			foin	90	25	60	NU	NU
			paille	90	10	10	NU	NU
Okra	fruit (gousses)							
Olives	fruit (9)	huile						
Oignon, bulbe	bulbe							
Oignon vert	Plant entier avec ou sans les racines							
Papaye	fruit							
Persil (49)	feuilles fraîches	séché						
Panais	racine							
Fruit de la passion	fruit							
Papaye	fruit							
Pois (50)	pois vert (51) sec (52)							

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Pois de grande culture (53)	graine tiges foin		graine	90	20	20	20	20
			tiges	25	25	50	NU	NU
			foin	88	25	50	NU	NU
			ensilage (54)	40	25	50	NU	NU
Pêche	fruit (9)							
Arachide	Graine sans coque foin (55)	farine huile raffinée	farine	85	15	15	25	15
			foin (55) (R) (56)	85	25	50	NU	NU
Poire	fruit							
Piments doux et forts (57)	fruit							
Menthe poivrée	feuilles et tiges	huile						
Pimento dioica (58)	fruit							
Ananas	fruit	résidus de transformation (59) juice	résidus de transformation (59)	25	30	20	NU	NU
Plantain (60)	fruit entier							
Prune	fruit (9)	pruneau						
Pomme de terre	tubercule	granules/flocons (61) chips pelure humide	pommes de terre de rebut	20	75	40	NU	50
			résidus de la transformation de la pomme de terre (62)	15	75	40	NU	NU
Potiron	fruit							
Coing	fruit							
Radicchio (chicorée italienne)	feuilles fraîches							

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Radis	racine feuilles							
Colza	graine fourrage	tourteau (63)	tourteau	88	15	15	15	15
			fourrage	30	30	30	NU	NU
Colza, feuilles (64)	feuilles							
Framboises, noires et rouges	baie							
Rhubarbe	pétiotes							
Riz (65)	grain (12) paille	riz poli enveloppes son	grain (12)	88	40	40	60	65
			paille	90	10	10	NU	NU
			enveloppes	90	10	10	15	NU
			son	90	15	15	25	15
Rutabaga	racine							
Seigle (66)	graine (67) fourrage paille	farine son	graine (67)	88	40	40	50	50
			fourrage	30	25	60	NU	NU
			paille	88	10	10	NU	NU
Carthame	graine	tourteau huile raffinée	tourteau	91	10	15	25	25
Salsifis								
Sésame	semence	huile						
Échalote	bulbe							

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILL E	PORCS
Sorgho, grain	grain fourrage vert (23) fourrage sec (24) fractions de grain aspirées (25)	farine (68)	grain	86	40	40	80	90
			fourrage vert (23)	35	40	50	NU	NU
			fourrage sec (24)	88	25	15	NU	NU
			fractions de grain aspirées (25)	85	20	20	NU	20
Sorgho doux (69)	tige	sirop						
Sorgho herbacé	(Voir Graminées)							
Soja (70)	graine fourrage foin fractions de grains aspirées (25)	tourteau enveloppes huile raffinée	graine	89	15	15	20	25
			fourrage (R) (56)	35	30	30	NU	NU
			foin (R) (56)	85	30	30	NU	NU
			fractions de grain aspirées (25)	85	20	20	NU	20
			tourteau	92	15	15	40	25
			enveloppes	90	20	20	20	NU
			ensilage (71)	30	30	30	NU	NU
Menthe verte	feuilles et tiges	huile						
Épices (72)	fraîches	séchées						
Épinard	feuilles							
Courges	fruit							
Fraise	baie							
Canne à sucre (73)	canne	mélasse (74) sucre raffiné (14)	mélasse (74)	75	10	10	NU	NU

PRODUITS AGRICOLES BRUTS ET TRANSFORMÉS ET ALIMENTS DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE DÉRIVÉS DES PLANTES DE GRANDE CULTURE								
CULTURE	PAB	PRODUIT TRANSFORMÉ	ALIMENT		POURCENTAGE DE LA RATION DES ANIMAUX (1,2)			
			MATIÈRE	% MS (3)	BOVINS DE BOUCHERIE	BOVINS LAITIERS	VOLAILLE	PORCS
Tournesol	graine	tourteau huile raffinée	tourteau	92	15	15	30	20
Patate douce	racine							
Bette	pétioles							
Taro	cormus feuillage							
Thé (75)	feuilles cueillies	séché soluble						
Tomate	fruit	pâte (76) purée						
Lotier (77)	fourrage foin		fourrage	30	20	60	NU	10
			foin	85	20	60	NU	NU
Navet	racine feuilles		racine	15	75	20	NU	40
			feuilles	30	50	30	NU	NU
Vesce (78)	fourrage foin		fourrage	30	20	60	NU	NU
			foin	85	20	60	NU	NU
Cresson	feuilles et tiges							
Melon d'eau	fruit							
Blé (79) (80)	grain (67) fourrage foin paille fractions de grain aspirées (25)	son farine finots remoulages germe	grain (67)	89	50	40	80	80
			fourrage	25	25	60	NU	NU
			foin	88	25	60	NU	NU
			paille	88	10	10	NU	NU
			fractions de grain aspirées (25)	85	20	20	NU	NU
			sousproduits de mouture (81)	88	40	50	50	50
Yam	tuber							

Les notes du tableau renvoient à ce qui suit :

- 1) **Pourcentage de la ration des animaux.** On trouvera les pourcentages d'autres produits entrant dans la composition de l'alimentation des animaux dans le rapport complet du 17 mai 1993 (contrat #68DO0107), préparé par Animal Nutrition Inc., Breese (IL), sous la direction technique de Chemistry/Tolerance Support, HED, OPP, OPPTS. On peut obtenir un exemplaire de ce rapport (disponible uniquement en anglais) du National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161 (#PB94107877).
- 2) **Pourcentage de la ration des animaux.** Pourcentage maximum sur la base des MS pour les bovins de finition et les vaches laitières et sur la base des aliments ingérés tels quels pour la volaille et les porcs de finition.
- 3) **% MS (pourcentage de MS).** Dans le cas des aliments destinés aux bovins de boucherie et aux vaches laitières, il faut indiquer la teneur en eau d'échantillons représentatifs du produit agricole brut et des produits transformés.
- 4) **Luzerne.** Il faut obtenir des données de résidus provenant d'au moins trois échantillons, à moins que les conditions climatiques réduisent le nombre d'échantillons. Couper l'échantillon entre la fin du bourgeonnement et le début de la floraison (premier échantillon) et (ou) au moment où 10% des bourgeons ont éclos (autres échantillons).
- 5) **Semences de luzerne.** Dans le cas des utilisations homologuées visant la luzerne cultivée pour les semences, il faut obtenir des données de résidus sur les semences et le foin; dans le cas de toutes les autres utilisations, il faut fournir des données uniquement sur le fourrage et le foin.
- 6) **NU.** Non utilisé ou constituant mineur (moins de 10% de la ration de l'animal).
- 7) **Farine de luzerne.** Les données de résidus ne sont pas nécessaires pour la farine; toutefois, la farine doit être incluse dans la ration de l'animal et le niveau de tolérance pour le foin doit être utilisé. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20%.
- 8) **Ensilage de luzerne.** Les données de résidus pour l'ensilage sont facultatives, mais elles sont utiles pour évaluer l'exposition par l'alimentation. Couper l'échantillon entre la fin du bourgeonnement et le début (dixième) de la floraison, laisser préfaner jusqu'à une teneur en eau d'environ 60%, puis hacher finement, bien tasser et laisser fermenter pendant trois semaines au maximum dans un milieu hermétiquement fermé jusqu'à ce que le pH atteigne 4. Cela s'applique autant à l'ensilage ordinaire qu'à l'ensilage préfané. En l'absence de données sur l'ensilage, on peut utiliser des données sur le fourrage, en corrigeant pour la teneur en MS.
- 9) **Fruit.** Le fruit doit être analysé une fois enlevés le pédoncule et le noyau.
- 10) **Banane.** On doit fournir des données de résidus sur le terrain sur des bananes ensachées et non ensachées. Le nombre d'essais sur le terrain requis peut être réparti entre les bananes ensachées et non ensachées. On peut également prélever un échantillon de bananes ensachées et non ensachées de chaque site. Il faut fournir des données sur le produit entier (y compris la pelure après l'élimination du tissu de la couronne et de la tige) afin d'établir les tolérances. Le demandeur peut, à sa discrétion, fournir des données de résidus sur la pulpe uniquement pour l'évaluation du risque lié à l'alimentation.
- 11) **Foin d'orge.** Couper lorsque le grain est au stade laiteux à pâteux mou. Le foin doit être séché sur le champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20%. **Paille d'orge.** Résidu végétal (tiges séchées avec feuilles) laissé après la moisson du grain (battage).
- 12) **Grain d'orge, grain d'avoine ou grain de riz.** Amande (caryopse) et enveloppe (lemma et palea).

- 13) **Haricot.** Voir le groupe de cultures 6 : légumineuses de la section 97.15 de l'U.S. EPA au paragraphe 180.41 du document 40 CFR pour les cultivars de haricot. **Graine de haricot.** Graine sèche utilisée pour la production de haricots secs écosés; graine verte écosée utilisée pour la production de haricots écosés (p.ex. haricots de Lima); graine verte avec gousse pour la production de légumes-gosses (p.ex pois mange-tout). Le pois à vache est la seule espèce de haricot considérée dans l'alimentation des animaux. (Voir pois à vache). Les données de résidus pour le fourrage et le foin ne sont requises que pour le pois à vache.
- 14) **Betterave à sucre.** On peut fournir des données de résidus pour le sucre brut ou raffiné ou les deux. **Canne à sucre.** On peut fournir les mêmes données de résidus.
- 15) **Mûres.** Voir le groupe de cultures 13 : Petits fruits, de la section 97.15 de l'U.S. EPA au paragraphe 180.41 du document 40 CFR pour les cultivars de mûres.
- 16) **Graine de sarrasin.** Graine (akène) et enveloppe.
- 17) **Choux frais, avec feuilles extérieures.** Pomme de chou entière une fois enlevées les feuilles manifestement fanées ou flétries. On peut fournir également des données de résidus pour les pommes de chou sans les feuilles extérieures, notamment lorsqu'on veut effectuer une évaluation plus précise de l'exposition par l'alimentation.
- 18) **Carottes de rebut.** Les données pour les produits agricoles bruts comprendront des données de résidus pour les carottes de rebut.
- 19) **Fourrage de trèfle.** Couper l'échantillon entre le stade 4 à 8 pouces et le stade de préfloraison, à environ 30% de MS. **Foin de trèfle.** Couper entre le stade de floraison précoce et le stade de floraison complète. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20%. Il n'est pas nécessaire de fournir des données de résidus pour les graines de trèfle.
- 20) **Ensilage de trèfle.** Les données de résidus pour l'ensilage sont facultatives, mais elles sont utiles pour évaluer l'exposition par l'alimentation. Couper l'échantillon entre le stade de floraison précoce et le stade de floraison au 1/4, laisser préfaner jusqu'à une teneur en eau d'environ 60%, puis hacher finement, bien tasser et laisser fermenter pendant 3 semaines au maximum dans un milieu hermétiquement fermé jusqu'à ce que le pH atteigne 4. Cela s'applique autant à l'ensilage ordinaire qu'à l'ensilage préfané. En l'absence de données sur l'ensilage, on pourra utiliser des données sur le fourrage en corrigeant pour la teneur en MS.
- 21) **Café.** Des données de résidus sont requises pour les grains verts, les grains torréfiés et le café soluble. Les limites maximales de résidus pour les grains torréfiés et le café soluble seront établies en vertu de la Division 15 du FDAR, Tableau II, si les concentrations de résidus dépassent celles des grains verts. Le grain vert est la graine séchée du grain de café.
- 22) **Fécule de maïs.** Les données de résidus dans l'amidon seront utilisées pour le sirop de maïs. Les demandeurs peuvent également fournir des données sur le sirop pour une évaluation plus précise de l'exposition par l'alimentation.
- 23) **Fourrage vert de maïs.** Couper l'échantillon (partie aérienne complète de la plante) vers le stade pâteux ferme/denté (apparition du point noir pour le maïs seulement). **Fourrage vert de sorgho.** Couper l'échantillon (partie aérienne complète de la plante) entre le stade pâteux mou et le stade pâteux dur. Les échantillons de fourrage doivent être analysés tels quels, ou après un ensilage de 3 semaines au maximum, qui a atteint pH 5 ou moins, corrigé sur la base des MS.
- 24) **Fourrage sec de maïs.** Tiges séchées arrivées à maturité débarrassées de l'épi (rafle + grains), renfermant 80 à 85% de MS. **Fourrage sec de sorgho.** Tiges séchées arrivées à maturité débarrassées des grains, renfermant environ 85% de MS.

- 25) **Fractions de grain aspirées** (auparavant appelées **poussière de grain**). Poussière recueillie dans les silos pour des raisons de salubrité et de protection de l'environnement. Des données de résidus doivent être fournies pour toute utilisation après la récolte de maïs, de sorgho, de soja ou de blé. Pour les utilisations avant la récolte, après le début du stade de reproduction et la formation des épis, des données sont nécessaires à moins que les concentrations de résidus dans le grain soient inférieures à la limite de détermination de la méthode d'analyse. Pour les usages avant la récolte, durant le stade végétatif (avant le début du stade de la reproduction), des données ne seront normalement pas nécessaires à moins que l'étude métabolique chez les plantes ou l'étude de transformation indiquent une concentration de résidus préoccupants dans un tégument extérieur (p.ex. son de blé, pellicules de soja).
- 26) **Sous-produits de maïs moulus**. Utiliser les données de résidus pour les produits de transformation du maïs moulus à sec présentant les concentrations de résidus les plus élevées, à l'exclusion des huiles.
- 27) **Maïs sucré**. Les données de résidus dans les échantillons de maïs cultivé prélevés tôt devraient suffire pour le maïs sucré, à condition que les données soient issues du stade laiteux du grain sur l'épi débarrassé de ses spathes, et que le nombre d'essais soit suffisant et que toutes les régions de culture du maïs sucré soient bien représentées.
- 28) **Maïs sucré (G+EDS)**. Grains sur épi débarrassé de ses spathes.
- 29) **Fourrage vert de maïs sucré**. Les échantillons doivent être prélevés au moment où le maïs sucré est normalement récolté pour le marché du frais et ils peuvent comprendre ou non les épis. Les demandeurs peuvent analyser des échantillons fraîchement cueillis ou des échantillons ensilés après un ensilage de 3 semaines au maximum qui ont atteint un pH de 5 ou moins, corrigés sur la base des MS.
- 30) **Résidus de conserverie de maïs sucré**. Comprennent des spathes, des feuilles, des rafles et des grains). Les données de résidus dans le fourrage seront utilisées pour les déchets de conserverie de maïs sucré.
- 31) **Sous-produits de l'égrenage du coton**. Résidus végétaux provenant de l'égrenage du coton constitués d'enveloppes, de feuilles, de tiges, de fibres, de graines immatures et de sable ou de terre. Le coton doit être récolté mécaniquement (écapsuleuse et cueilleuse mécanique) de façon à obtenir une représentation adéquate des résidus végétaux provenant de l'égrenage. Il faut au moins trois essais sur le terrain pour chaque mode de récolte (écapsuleuse et cueillette), soit six essais sur le terrain en tout.
- 32) **Fourrage de pois à vache**. Couper le fourrage entre le stade de 6 pouces et le stade de préfloraison, à environ 30% de MS. **Foin de pois à vache**. Couper lorsque les gousses sont au moins à maturité. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20%.
- 33) **Fourrage de coronille bigarrée**. Couper l'échantillon entre le stade de 6 pouces et le stade de préfloraison, à environ 30% de MS. **Foin de coronille bigarrée**. Couper au stade de la floraison complète. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20%.
- 34) **Graminées**. Il faut présenter des données de résidus pour les cultures au jour zéro, à moins que ce soit impossible (p. ex. pesticides utilisés en présemis ou en prélevée. Il faut prévoir un intervalle raisonnable avant de couper le foin. **Fourrage de graminées**. Couper l'échantillon entre le stade de 6 à 8 pouces et le stade de fin montaison, à environ 25 % de MS. **Foin de graminées**. Couper entre la fin montaison et le début de l'épiaison. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %. Ces graminées comprennent le millet japonais, l'agrostis scabre, le chiendent pied-de-poule, le pâturin des prés, le barbon de Gérard, le brome inerme, l'herbe au bisons, l'alpiste

roseau, la digitale sanguine, le paspalum dilatatum, le sporobole à fleurs cachées, le vulpin des prés, le boutelou gracieux, l'herbe de Guinée, le foin d'odeur, le sorgho d'Alep, l'éragrostis, l'herbe à éléphant, la dantonie, le dactyle pelotonné, le pangola, l'agrostiche blanche, le ray-grass d'Italie, le scolochloa, l'orge agréable, le star grass, le panic raide, la phléole des prés, l'agropyre à crête et l'élyme des sables. Les fourrages de sorgho et de leurs hybrides sont également inclus. Dans le cas des graminées cultivées uniquement pour la semence, les délais d'attente (avant le broyage ou la récolte) sont acceptables. Les données de résidus peuvent être basées sur la repousse après la récolte de la semence.

- 35) **Ensilage de graminées.** Les données de résidus pour l'ensilage sont facultatives, mais elles sont utiles pour l'évaluation de l'exposition par l'alimentation. Couper l'échantillon entre la fin montaison et le début de l'épiaison, laisser préfaner jusqu'à une teneur en eau de 55 à 65 %, puis hacher finement, bien tasser et laisser fermenter pendant 3 semaines au maximum dans un milieu hermétiquement fermé jusqu'à ce que le pH atteigne 4. En l'absence de données sur l'ensilage, on pourra utiliser celles sur le fourrage après avoir corrigé les valeurs en fonction des MS.
- 36) **Herbes.** Constituées principalement des feuilles, des tiges et des fleurs commercialisés fraîches ou séchées. Voir le Sous-groupe de cultures 19-A, en vertu de la section 97.15 de l'U.S. EPA au paragraphe 180.41 du document 40 CFR pour l'énumération des herbes.
- 37) **Cônes de houblon séchés.** En vertu de la PR Notice 93-012 (23 décembre 1993), les cônes de houblon séchés seront considérés comme un produit agricole brut aux fins de la réglementation. Des données de résidus sont exigées uniquement pour les cônes de houblon séchés.
- 38) **Fourrage de lespédéza du Japon.** Couper l'échantillon entre le stade de 4 à 6 pouces et le stade de préfloraison, lorsque la teneur en MS est de 20 à 25 %. **Foin de lespédéza annuel/coréen.** Couper entre le début et la fin de la floraison. **Sericea.** Couper à 12-15 pouces de hauteur. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %.
- 39) **Laitue pommée fraîche, avec les feuilles extérieures.** Pomme de laitue complète une fois enlevées les feuilles manifestement fanées ou flétries. On peut fournir également des données de résidus pour les pommes de choux sans les feuilles extérieures, notamment lorsqu'on veut effectuer une évaluation plus précise de l'exposition par l'alimentation.
- 40) **Laitue, feuilles.** Données de résidus sur des échantillons une fois enlevées les feuilles manifestement fanées ou flétries.
- 41) **Fourrage de millet.** Couper l'échantillon entre le stade de 10 pouces et le début du gonflement, à environ 30 % de MS. **Foin de millet.** Couper le plus tôt possible au début du gonflement ou lorsque le plant atteint environ 40 pouces. Le foin doit être séché au champ jusqu'à ce que la teneur en eau soit de 10 à 20 %. Le millet comprend le petit mil.
- 42) **Graine de millet.** Amande et enveloppe (lemma et palea). **Graine de petit mil.** Amande sans l'enveloppe (lemma et palea).
- 43) **Paille de millet.** Des renseignements sont requis pour le millet commun uniquement. **Paille de millet commun.** Résidus dans le plant (tiges séchées avec les feuilles) une fois les graines récoltées.
- 44) **Farine de millet.** La farine de millet n'est pas produite en quantité suffisante aux États-Unis pour la consommation humaine. Des données de résidus ne sont pas requises pour le moment.
- 45) **Haricot mungo.** Les données requises pour les haricots mungo s'appliquent également aux germes, sauf lorsque le pesticide est utilisé sur les germes eux-mêmes.

-
- 46) **Melon brodé.** Comprend le cantaloup, le casaba, le crenshaw, etc. Voir le Groupe de cultures 9 : Cucurbitacées dans le document 40 CFR de la section 97.15, Groupes de cultures de l'US EPA, pour les autres cultivars de melon brodé.
- 47) **Noix.** Comprend le groupe de cultures 14 : Noix, au paragraphe 180.41 du document 40 CFR, sauf les amandes. L'inclusion de la pistache dans le groupe 14 est à l'étude. On pourra se servir des données sur les noix pour appuyer une demande d'utilisation sur la pistache. Voir le Groupe de cultures 14 pour l'énumération des noix. Voir également à amande. Les coques d'amande sont considérées comme un aliment des animaux important, mais les coques des autres noix ne le sont pas.
- 48) **Fourrage d'avoine.** Couper l'échantillon entre le stade du tallage et le stade de montaison. **Foin d'avoine.** Couper l'échantillon entre le début de la floraison et le stade pâteux mou. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %. **Paille d'avoine.** Résidus dans le plant coupé (tiges séchées avec les feuilles) une fois le grain récolté.
- 49) **Persil.** Le persil frais est inclus dans le Groupe de cultures 4, Légumes feuilles, au paragraphe 180.41 du document 40 CFR. Le persil séché est inclus dans le Sous-groupe de cultures 19A, Herbes, au paragraphe de la section 97.15, Groupes de cultures, (US EPA-0 CFR 180.41).
- 50) **Pois.** Des données de résidus sont requises pour le fourrage et le foin de pois à vache. (Voir pois à vache). Les données de résidus sur les tiges et le foin ne sont requises que pour le pois de grande culture (voir Pois de grande culture).
- 51) **Pois vert.** Pois consommé en vert avec la gousse dans le cas des légumes-gosses (p. ex. pois mange tout); pois vert sans la gousse dans le cas des pois écosés (p. ex. petits pois).
- 52) **Pois sec.** Graine séchée parvenue à maturité dans le cas des pois secs écosés.
- 53) **Pois de grande culture.** Ne comprend pas les cultivars de pois de grande culture utilisés pour les conserves dans l'alimentation humaine. Comprend uniquement les cultivars utilisés dans l'alimentation animale. **Tiges de pois de grande culture.** Couper l'échantillon à tout moment après le début de la formation des gosses, à environ 25 % de MS. **Foin de pois de grande culture.** Couper le plant entre le stade de pleine floraison et la formation des gosses. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %.
- 54) **Ensilage de pois des champs.** Utiliser les données de résidus sur les tiges de pois de grande culture pour l'ensilage de pois de grande culture en corrigeant sur la base des MS.
- 55) **Foin d'arachide.** Le foin d'arachide est constitué des tiges et des feuilles séchées après la récolte mécanique des graines d'arachide sur les tiges séchées au soleil jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %
- 56) **(R)** : on peut émettre des restrictions sur l'étiquette concernant l'alimentation des animaux, telles que *Ne pas nourrir les animaux avec des plants immatures verts* ou *Ne pas récolter pour l'alimentation des animaux.*
- 57) **Piments.** Les piments forts comprennent le poivre de Cayenne.
- 58) **Pimento dioica.** Nom officiel adopté par la Georgia Pimento Growers Association.
- 59) **Résidus de la transformation de l'ananas.** Résidus humides provenant du produit frais comprenant les feuilles (sans la couronne), la base, les pelures, des rognures sans la pelure et la pulpe (après expression du jus); peut contenir des ananas de rebut.
- 60) **Plantain.** Les tolérances pour la banane serviront pour le plantain.
-

-
- 61) **Granules ou flocons de pomme de terre.** On peut fournir des données de résidus pour l'un ou l'autre de ces produits.
- 62) **Résidus de la transformation de la pomme de terre.** Les tolérances pour la pelure humide doivent être utilisées pour les calculs de l'exposition par l'alimentation. Les données de résidus peuvent provenir de déchets de la transformation de la pomme de terre obtenus par un procédé commercial ou à l'échelle pilote donnant le pourcentage le plus élevé de pelures humides dans les déchets.
- 63) **Tourteau de colza.** Des données de résidus ne sont pas requises pour l'huile de colza, car elle n'est produite que pour des usages industriels et elle n'est pas comestible. L'huile comestible ne provient que du canola. (Voir canola).
- 64) **Feuilles de colza.** Produit figurant dans le Groupe de cultures 5 : Légumes feuilles du genre Brassica (crucifères), au paragraphe 180.41 du document 40 CFR.
- 65) **Paille de riz.** Chaume (base des tiges) laissé après la récolte des grains.
- 66) **Fourrage de seigle.** Couper l'échantillon entre le stade de 6 à 8 pouces et le stade de la montaison, à environ 30 % de MS. **Paille de seigle.** Couper les résidus de la plante (tiges séchées avec feuilles) laissés après la récolte des graines.
- 67) **Grain de sègle ou grain de blé.** Amande (caryopse) sans l'enveloppe (lemma et palea).
- 68) **Farine de sorgho.** Des données de résidus ne sont par requises pour le moment pour la farine de sorgho, car cette farine est utilisée exclusivement aux États-Unis dans la fabrication des cloisons sèches et n'est pas utilisée dans l'alimentation humaine ou animale. Toutefois, étant donné que 50 % de la production mondiale de sorgho est destinée à l'alimentation humaine, des données pourraient être requises à une date ultérieure.
- 69) **Sorgho doux.** Les tolérances pour le grain de sorgho s'appliqueront aux produits de sorgho doux (c.-à-d. les semences et le fourrage).
- 70) **Fourrage de soja.** Couper les échantillons entre le stade de 6 à 8 pouces (sixième noeud) et le début de la formation des gousses, à environ 35 % de MS. **Foin de soja.** Couper les échantillons entre la mi-floraison et la pleine floraison et avant que les feuilles du bas commencent à tomber ou lorsque les gousses ont atteint environ 50 % de leur développement. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %.
- 71) **Ensilage de soja.** Les données de résidus pour l'ensilage de soja sont facultatives. Récolter l'échantillon entre la mi-maturité et la pleine maturité des gousses. En l'absence de données pour l'ensilage, les données de résidus pour les fourrages seront utilisées, en corrigeant pour les MS.
- 72) **Épices.** Comprend les graines aromatiques, les bourgeons, l'écorce, les gousses et les racines consommés et commercialisés principalement sous forme séchée. Voir le Sous-groupe de cultures 19-B, au paragraphe 140.41 du document 40 CFR, pour la liste des épices.
- 73) **Bagasse de canne à sucre.** Les renseignements disponibles indiquent que la bagasse de canne à sucre est principalement utilisée comme combustible. Des données de résidus ne seront pas exigées pour le moment, mais pourraient l'être à une date ultérieure.
- 74) **Mélasse de canne à sucre.** Des données de résidus sont exigées pour la mélasse épuisée.
- 75) **Thé.** Des données de résidus sont requises pour les feuilles de thé fraîchement cueillies, le thé séché et le thé soluble.

-
- 76) **Pâte de tomate.** Les données de résidus pour la pâte de tomate seront utilisées pour les produits de transformation de la tomate (p. ex. sauce, jus, ketchup), sauf que les données de résidus pour la purée de tomate seront utilisées pour les tomates en conserve.
- 77) **Fourrage de lotier.** Couper l'échantillon au stade de 5 à 10 pouces ou au début de la floraison, à environ 30 % de MS. **Foin de lotier.** Couper entre le moment de l'apparition de la première fleur et la pleine floraison. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %.
- 78) **Fourrage de vesce.** Couper l'échantillon entre le stade de 6 pouces et le stade de préfloraison, à environ 30 % de MS. **Foin de vesce.** Couper entre le début de la floraison et le moment où les graines de la partie inférieure du plant ont atteint environ 50 % de leur grosseur. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %. La vesce ne comprend pas la coronille bigarrée.
- 79) **Fourrage de blé.** Couper l'échantillon entre le stade de 6 à 8 pouces et la montaison, à environ 25 % de MS. **Foin de blé.** Couper les échantillons entre le début de la floraison (fin montaison) et le stade pâteux mou. Le foin doit être séché au champ jusqu'à une teneur en eau de 10 à 20 %. **Paille de blé.** Couper les résidus des plants (tiges séchées avec feuilles) laissés après la récolte du grain.
- 80) **Blé.** Comprend le blé amidonnier et le triticale. Aucune étude de transformation n'est nécessaire pour obtenir des tolérances spécifiques du blé amidonnier.
- 81) **Sous-produits de la mouture du blé.** Utiliser la valeur la plus élevée pour les finots, le son et les remoulages de blé.