



Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés dans les aliments

Le présent document de principes abonde dans le sens du récent document de politique scientifique de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis sur l'évaluation des risques alimentaires, intitulé *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (16 mars 2000).

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a adopté l'orientation et la politique énoncées dans le document de l'EPA des É.-U. dans le cadre des efforts d'harmonisation des méthodes d'évaluation du risque alimentaire utilisées pour déterminer le degré d'innocuité des résidus de pesticides dans les aliments traités, qu'ils soient produits au pays ou importés.

Cette entreprise d'harmonisation des méthodes s'inscrit dans les objectifs de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) et plus précisément de son sous-comité du Groupe de travail technique sur les pesticides (GTT).

L'EPA des É.-U. a pris la tête du mouvement en ce qui a trait à l'élaboration des politiques scientifiques liées à la loi américaine sur la protection de la qualité des aliments (*Food Quality Protection Act* ou FQPA). L'harmonisation de ces politiques entre nos agences a été primordiale pour nous permettre de procéder à des examens conjoints. De telles politiques jouent un rôle de plus en plus important dans l'évaluation et l'estimation des risques liés aux pesticides et rehaussent les capacités des organes de réglementation à prendre de décisions qui protègent pleinement la santé publique et les membres sensibles de la population. Le GTT de l'ALENA examine en détails ces politiques et, après avoir longuement consulté les experts scientifiques du milieu gouvernemental et universitaire ainsi que des groupes non-gouvernementaux intéressés, il en recommande l'adoption. Le document *Note aux titulaires et aux demandeurs d'homologation et aux représentants* (15 janvier 2001) résume le processus de consultation mis en œuvre par l'ARLA en ce qui touche les documents de principes. Ce document est disponible dans le site Web de l'ARLA à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/fqpa/fqpa_memo-f.pdf

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit le processus qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire. Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

(also available in English)

Le 28 juillet 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

**Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

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

ISBN: 0-662-89557-6

Numéro de catalogue : H113-13/2003-2F-PDF

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) utilise les données de résidus pour appuyer l'instauration ou la réévaluation de la limite maximale des résidus (LMR) d'un pesticide lié à l'utilisation précise d'un aliment. Certains segments des mesures du niveau de résidus de pesticide dans une denrée, ne détectent parfois aucun résidu. Cette portion « non détectée » (ND) ne veut pas nécessairement dire qu'il y a absence de pesticide à tout niveau, mais simplement que toute quantité de pesticide présente se trouve sous le niveau pouvant être détecté ou quantifié de manière fiable à l'aide d'une méthode analytique particulière.

La grande question de cette politique scientifique sur les résidus ND est ainsi : ***La valeur qui devrait être attribuée aux résidus ND lors de la mesure du degré et du risque d'exposition à un pesticide par l'alimentation.*** Le but de l'ARLA est de rendre les évaluations d'exposition et de risque aussi précises et réalistes que possible, sans sous-estimer l'exposition ni le risque, afin que tous les humains, y compris les nourrissons et les enfants, soient pleinement protégés. Les points particuliers sur lesquels se penche ce document concernent les valeurs que l'Agence devrait attribuer aux résidus ND pour atteindre ce but. Il s'agit là d'un critère important utilisé pour déterminer le risque chronique et surtout aigu d'origine alimentaire.

En règle générale, l'ARLA recommande d'utiliser une valeur implicite équivalant à la moitié de la limite de détection ($\frac{1}{2}$ LD) ou à la moitié de la limite de quantification ($\frac{1}{2}$ LQ) pour les produits qui ont été traités mais pour lesquels aucun résidu décelable n'est mesuré.

Ce document décrit aussi la politique de l'ARLA concernant l'« analyse de sensibilité » pour déterminer l'incidence des différentes hypothèses sur l'évaluation du risque par l'ARLA d'un pesticide sous examen (p. ex., supposer que les résidus ND = LD totale ou LQ totale, ou que les résidus ND = zéro). Si l'analyse de sensibilité démontre que les hypothèses implicites n'ont pas d'effet sur la décision finale de l'ARLA concernant le risque, il est alors peu pertinent de tenter de préciser davantage ces affectations implicites. Si l'ARLA trouve que les affectations implicites ont un effet significatif sur l'estimation du risque ou la décision concernant le risque, ou si elle décide qu'il faut préciser cette estimation, alors elle utilisera une deuxième série de méthodes statistiques, d'une précision accrue, pour déterminer les valeurs ou la distribution des valeurs attribuées aux résidus ND.

Ces méthodes statistiques permettent d'estimer le degré d'exposition et de risque alimentaire plus précisément qu'en présumant que l'exposition aux résidus ND a lieu à une valeur de $\frac{1}{2}$ LD ou quelque autre valeur finie. Elles permettent aux estimateurs de risque d'imputer (attribuer) une série de valeurs représentant des concentrations sous la limite de détection établie. On utilisera habituellement ces méthodes lorsque les résidus ND constituent une fraction importante (mais moins de la moitié) de la série de données et que le reste des données présente une distribution normale ou logarithmo-normale. On peut aussi étudier certaines exceptions, une à la fois.

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit la démarche qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire. Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

Table des matières

Introduction	1
Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifié	3
Définitions	3
Limite de détection (LD)	3
La limite de détection de la méthode (LDM)	3
Limite de quantification (LQ)	3
Limite inférieure de validation de la méthode (LIVM)	4
Précision des estimations de résidus anticipés en utilisant la valeur de ½ LD ou de ½ LQ pour les résidus non détectés	4
(1) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND quand la LD est adéquatement déterminée	7
(2) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque seule la LQ est adéquatement déterminée	7
(3) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque ni la LD ni la LQ n'ont pu être déterminées adéquatement	8
(4) Politique relative aux cas où l'on trouve des résidus décelables mais non quantifiables	8
Analyse de sensibilité	9
Utilisation du pourcentage de culture traitée	9
Considérations relatives aux pesticides contenant des substances à analyser d'intérêt particulier	10
Résidus essentiellement nuls : attribuer la valeur de zéro (ou presque zéro) aux concentrations de résidus	11
Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés	12
La méthode de Cohen	14
Estimation de valeurs spécifiques situées sous la limite de détection	17
Liste des abréviations	20
Annexe I	21
Exemple	23
Étape 1	24
Étape 2	27
Références	30

Introduction

Les fabricants de pesticides (c.-à-d. les titulaires ou demandeurs d'homologation) qui demandent à l'ARLA d'établir une limite maximale de résidus (LMR) doivent soumettre des données sur le niveau de résidus de pesticide présents dans ou sur un produit alimentaire. L'ARLA obtient aussi des données sur les niveaux de résidus de pesticide dans les produits alimentaires d'un certain nombre d'autres sources. Il arrive souvent que les instruments de laboratoire ne peuvent pas détecter de résidu sous la limite de détection (LD).

Cependant, même si les instruments de laboratoire ne peuvent détecter de résidu, il peut y en avoir à un certain niveau sous la LD et constituer encore un risque pour la santé humaine. Le présent document décrit la politique de l'ARLA sur l'attribution de valeurs permettant d'évaluer le niveau d'exposition par l'alimentation aux résidus non détectés ou non quantifiés de pesticide et le risque associé. En général, et comme le décrit plus amplement ce document, l'ARLA recommande d'utiliser un seuil de la moitié de la limite de détection analytique ($\frac{1}{2}$ LD), de la moitié de la limite de quantification ($\frac{1}{2}$ LQ), de la limite inférieure (totale) de validation de la méthode (LIVM) ou encore au zéro réel pour ces résidus non détectés.

Une des questions découlant de l'utilisation des hypothèses implicites susmentionnées ($\frac{1}{2}$ LD, $\frac{1}{2}$ LQ, etc.) est de savoir si cette méthode d'évaluation des risques de l'Agence qui attribue des valeurs finies aux résidus ND peut surestimer ou sous-estimer le risque, selon la distribution actuelle des données sous la LD. En particulier, il s'agit de déterminer si les hypothèses implicites de l'ARLA relativement aux valeurs à attribuer aux résidus non détectés ou non quantifiables constituent un facteur significatif dans le contrôle de la décision comme telle en ce qui touche le risque.

Si l'on se soucie de l'effet que peut avoir sur l'estimation du risque ou la décision du risque la procédure implicite de l'ARLA d'attribuer des valeurs équivalentes à la moitié de la limite de détection ou de quantification, aux denrées traitées contenant des résidus non détectés, ce document décrit aussi la politique de l'ARLA face à l'« analyse de sensibilité » permettant de déterminer l'incidence des différentes hypothèses (c.-à-d., en présumant que les résidus ND = LQ ou que les résidus ND = zéro) sur l'évaluation du risque, faite par l'Agence, d'un pesticide sous examen. Si l'on démontre, par l'analyse de sensibilité, que les hypothèses implicites n'affectent pas l'estimation du risque ou la décision finale, l'ARLA conclura que l'estimation du risque est assez « solide » pour ne pas nécessiter l'approfondissement de l'estimation de l'exposition et du risque.

Dans les cas où les affectations implicites sont cruciales ou déterminantes pour établir l'action que prendra l'ARLA relativement à la gestion du risque, ou si l'on désire simplement obtenir une estimation approfondie du risque et de l'exposition qui soit moins dépendante des hypothèses implicites, on peut utiliser une des diverses méthodes statistiques plus précises pour estimer les valeurs ou la distribution des valeurs associées aux résidus ND. De telles méthodes statistiques permettent d'obtenir une estimation plus précise de l'exposition et du risque que posent les pesticides dans les aliments qu'en présumant que l'exposition aux résidus ND a lieu à $\frac{1}{2}$ LD ou à quelque autre concentration finie. Le document de l'EPA *Guidance for Data Quality Assessment*:

Practical Methods for Data Analysis, publié en juillet 1996 (EPA/600/R-96-084) décrit ces méthodes en détail. On utilisera généralement ces méthodes uniquement lorsque les valeurs ND représentent moins de la moitié de la série de données et que le reste des données présente une distribution normale ou logarithmo-normale. On peut toutefois étudier des cas exceptionnels, un à la fois. On s'attend à ce que bon nombre des valeurs ND obtenues avec cette méthode se situent sous la valeur de $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ mais au dessus du zéro.

La politique d'attribution de valeurs aux résidus non décelables vise à éviter de sous-estimer l'exposition dans le cas de groupes fortement exposés aux pesticides ou potentiellement sensibles comme les nourrissons et les enfants, tout en tentant d'obtenir une approximation aussi précise que possible des concentrations actuelles de résidus non décelables. Les données biologiques et les mesures empiriques de résidus viennent soutenir la conviction de l'ARLA que ces politiques scientifiques correspondent à ces buts.

Ce document de principes se divise en plusieurs sections, dont la première est la présente introduction. La deuxième, intitulée « Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés », établit la logique de l'attribution de la valeur $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ aux produits traités avec un pesticide mais qui ne présentent aucun résidu révélé à l'analyse, pour un échantillon du produit ou pour chacun d'entre eux. La troisième section, « Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticide non détectés », présente une méthode statistique d'estimation des résidus non détectés de pesticide plus précise qu'une simple attribution de valeurs implicites de $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ à ces résidus ND. La section 4 comporte une liste de références. L'annexe montre un échantillon de calcul par une des nombreuses méthodes disponibles pour déterminer la LD ou la LQ.

Cette politique scientifique s'applique, pour l'instant seulement, à l'exposition aux résidus de pesticides dans les denrées et, plus précisément, seulement à l'approfondissement de l'évaluation de l'exposition aux pesticides par le calcul des résidus anticipés (RA), un outil qui permet d'accroître la précision de l'évaluation du risque. Cette politique ne doit pas être utilisée pour déterminer le niveau actuel de résidus qui sera établi comme limite maximale de résidus (LMR) pour un pesticide dans une denrée en particulier; elle ne concerne pas ce niveau.

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit le processus qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire. Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifié

Définitions

Dans l'examen de la question relative au choix des valeurs à attribuer aux résidus non détectés ou non quantifiés, il est important d'employer les mêmes définitions des divers termes utilisés pour décrire ces concepts. Au fil des ans, une foule de pratiques ont vu le jour par suite des différences de définition des termes LD et LQ, d'un manque de distinction entre les deux termes, de la préférence d'un ou de l'autre, de la prolifération de termes synonymes comme « limite de détermination » ou « limite de sensibilité », et à cause du fait que, dans certains cas, le choix de l'un est plus approprié que l'autre. Souvent, on déclare qu'un échantillon contient des résidus non décelables mais, en s'y attardant davantage, on se rend compte que le terme pertinent aurait dû être « non quantifiable », ou vice-versa. Dans un certain nombre de cas, l'ARLA a remarqué que dans les soumissions relatives aux résidus chimiques, ces termes sont mal utilisés, employés de façon interchangeable ou sans les documents à l'appui ou l'information concernant leur dérivation. Dans sa politique, l'ARLA définira donc ces termes comme suit :

Limite de détection (LD)

La LD est la plus faible concentration déterminée comme étant statistiquement différente d'un témoin. On recommande que cette concentration soit de trois écarts types au-dessus de la différence moyenne mesurée entre les signaux de l'échantillon et du témoin, ce qui correspond à un niveau de confiance de 99 %. En pratique, la détection d'une substance par un instrument est souvent basée sur l'importance de l'excès du signal de cette substance par rapport au bruit de crête à crête (Keith et al. 1983). On qualifie de « non décelables » les échantillons qui ne présentent pas de résidus à la LD ou au-dessus.

La limite de détection de la méthode (LDM)

Il s'agit de la plus faible concentration détectée de manière fiable, soit dans un échantillon, soit dans un témoin. La limite de détection de l'instrument (LDI) représente le plus petit signal au-dessus du bruit de fond que l'instrument peut détecter de manière fiable. La LDM et la LDI sont des notions liées à la LD.

Limite de quantification (LQ)

On définit la LQ comme le niveau au-dessus duquel on peut obtenir des résultats quantitatifs. On recommande que la différence entre l'échantillon et le témoin soit de 10 écarts types (au-dessus du témoin), ce qui correspond à un niveau de confiance de 99 % (Keith et al. 1983) et à une incertitude de $\pm 30\%$ pour la valeur mesurée à la LQ. On emploie habituellement la LQ pour définir la limite inférieure de l'étendue utile de la technique de mesure choisie. On qualifie souvent de « non quantifiables » les échantillons qui ne présentent pas de résidus à la LQ ou au-dessus de celle-ci.

Limite inférieure de validation de la méthode (LIVM)

Dans certains cas, le laboratoire ne détermine pas de façon rigoureuse la LD et la LQ d'une substance en fonction de la méthode et de l'instrument utilisé, mais il sert plutôt d'une « limite inférieure de validation de la méthode » (LIVM), qui peut s'avérer plus élevée que la véritable LQ, selon la capacité de la méthode en question. La LIVM est simplement la plus faible concentration à laquelle on a validé la méthode. Puisque dans ces cas, on ne fait pas la démonstration de la méthode de premier choix (la LD) ni de second choix (la LQ), l'ARLA demande normalement au commanditaire de l'étude d'estimer une LQ à partir de la LIVM, des chromatogrammes et des autres données disponibles.

En règle générale, l'ARLA dissuade les laboratoires de déterminer et d'utiliser la LIVM si cela a pour conséquence de ne pas déterminer une LD ou une LQ valable. À ce jour, l'ARLA n'a pas diffusé d'orientation officielle, n'a pas suggéré ou recommandé de procédures ou rendu disponible une liste des méthodes acceptables pour estimer les valeurs de LD et de LQ lors d'analyses de résidus de pesticide. Il lui semble inapproprié de prescrire une procédure ou un protocole particulier comme exigence universelle pour les soumissions d'homologation de pesticide en partie à cause des nombreuses définitions opérationnelles de la LD et de la LQ et des procédures valides pour les estimer.

Néanmoins, à titre d'exemple et dans l'intention d'informer les titulaires et demandeurs d'homologation et les autres intervenants soumettant des données, ce document de principes présente, en annexe, une des méthodes admises de détermination de la LD et de la LQ.

L'ARLA prendra en considération et évaluera toute procédure statistique raisonnable généralement reconnue. Elle recommande aux titulaires et demandeurs d'homologation et aux autres intervenants soumettant des données de joindre un dossier complet sur les procédures et les protocoles employés pour estimer la LD ou la LQ, à des fins d'examen par l'ARLA.

Précision des estimations de résidus anticipés en utilisant la valeur de ½ LD ou de ½ LQ pour les résidus non détectés

À priori, on évalue les risques alimentaires des pesticides en se basant sur des hypothèses conservatrices comme les résidus au niveau de la LMR dans les cultures, les diètes maximales théoriques du bétail, les valeurs de résidus les plus élevées lors d'essai sur les cultures en champ et la totalité de la culture traitée. Avec de telles hypothèses, les évaluations des cas les plus défavorables peuvent donner des risques alimentaires aigus ou chroniques *apparemment* inacceptables.

Dans un tel cas, il est souvent justifié d'approfondir l'évaluation du risque alimentaire pour obtenir des estimations plus réalistes. Pour ce faire, les calculs peuvent inclure des données du pourcentage traité de la culture; des diètes de bétail réalistes; des moyennes des données d'essai sur les cultures en champ; des données de surveillance recueillies statistiquement par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) d'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC), la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada, le département américain de

l'Agriculture (USDA) ou la Food and Drug Administration (FDA des É.-U.); des facteurs de réduction des résidus pour tenir compte de la cuisson ou de la transformation des produits alimentaires.

Dans certains cas, on peut se servir d'analyses probabilistes d'échantillons composés ou même d'échantillons de portion unique. Le recours à ces résidus anticipés (RA) permet d'obtenir des estimations d'exposition approfondies qui se rapprochent davantage de ce que les humains vont réellement consommer dans leur régime alimentaire.

La précision des données se fait en fonction des considérations suivantes : la sorte de données disponibles; la confiance relative de l'Agence en ces données; les résidus ayant une importance toxicologique; la sorte de résidus détectés par les méthodes analytiques choisies; le profil métabolique dans le temps. Il n'est pas rare de voir des données de RA qui contiennent au moins quelques mesures pour lesquelles l'analyste chimique indique que les concentrations de résidus se situent « sous les limites de détection ou de quantification ». Le fait qu'aucun résidu ne soit détecté ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y en a pas.

Les résidus peuvent être présents à des niveaux trop bas pour être détectés. Si l'ARLA a l'information démontrant que l'échantillon de culture *a été traité* avec le pesticide en question, mais que l'analyse n'a *pas* détecté de résidus, il existe un certain nombre d'options pour tenir compte de ces valeurs ND et les intégrer à l'évaluation du risque alimentaire.

Les deux options extrêmes sont les suivantes :

- 1) présumer que si l'on a pas détecté de résidu, c'est qu'il n'y en a pas (c.-à-d. concentration de résidus = zéro);
- 2) présumer que si l'on a pas détecté de résidu (à une certaine limite de détection), ils sont présents *juste sous* cette limite de détection.

La première option mène à l'estimation d'exposition la moins prudente (c.-à-d. celle qui est la plus probable de sous-estimer la moyenne réelle du niveau de résidu dans les échantillons ND), puisque l'Agence présumerait que les concentrations de résidus non détectés sont réellement nulles. La deuxième option mène à l'estimation la plus prudente (c.-à-d. la moins susceptible de sous-estimer la moyenne réelle du niveau de résidu dans ces échantillons) puisque l'Agence présumerait que les résidus ND sont présents *juste sous* la limite analytique de détection.

L'ARLA croit qu'aucune de ces deux options ne représente raisonnablement la réalité, surtout si les séries de données contiennent un grand nombre de valeurs ND. Les données biologiques et les mesures empiriques de résidus indiquent plutôt que les séries de données de résidus (y compris les résidus ND) ont souvent une distribution logarithmo-normale. Théoriquement, on peut s'attendre à ce que les concentrations de pesticides dans les cultures vivrières suivent un processus aléatoire selon le produit et la théorie des dilutions aléatoires successives (DAS) prédirait alors une distribution logarithmo-normale des concentrations de pesticides (Ott. 1995). En outre, il existe des évidences empiriques de distribution logarithmo-normale des pesticides

dans les produits alimentaires : une récente étude du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Royaume-Uni (MAFF) au cours de laquelle on a analysé des milliers d'échantillons d'une portion pour y détecter une foule de pesticides, révèle dans la plupart des cas une distribution logarithmo-normale (MAFF 1997).

Compte tenu de l'information susmentionnée, pour les échantillons où l'on ne détecte pas de résidus, si on sait ou on a raison de croire qu'ils ont été traités avec un pesticide, l'ARLA recommande (comme première étape dans la détermination de l'exposition) de suivre la méthode de « substitution » ou la LIVM, comme il convient, selon le protocole suivant :

- L'ARLA recommande généralement d'utiliser la valeur de zéro pour la proportion de la série de données correspondant au pourcentage des denrées que l'on sait ne pas avoir été traitées avec un pesticide (voir section 2.4).
- Pour le reste des données concernant les denrées traitées avec des pesticides, l'ARLA recommande d'employer, de préférence, une des hypothèses suivantes :
 - 1) s'il existe une limite de détection (LD) valide, attribuer aux résidus ND la valeur de $\frac{1}{2}$ LD lors des évaluations de l'exposition et du risque par l'alimentation;
 - 2) si la LD n'est pas disponible, mais qu'une limite de quantification (LQ) valide existe, attribuer aux résidus ND la valeur de $\frac{1}{2}$ LQ;
 - 3) si ni la LD ni la LQ ne sont disponibles, utiliser la limite inférieure de validation de la méthode (LIVM) pour les résidus ND;
 - 4) si la LD et la LQ sont toutes deux déterminées et si des résidus non quantifiables sont détectés entre la LQ et la LD, choisir la valeur de $\frac{1}{2}$ LQ pour ces mesures.

En règle générale, l'ARLA est d'avis que la méthode de « remplacement » ou de « substitution » (remplacer les résidus ND par la valeur de $\frac{1}{2}$ LD ou de $\frac{1}{2}$ LQ) donne des estimations raisonnables du risque et de l'exposition, si la proportion de résidus ND est faible (p. ex. de 10 à 15 %). L'emploi des valeurs $\frac{1}{2}$ LQ ou $\frac{1}{2}$ LQ pour les résidus non décelables est une méthode d'évaluation des risques largement utilisée dans le milieu et préconisée par l'EPA des É.-U. (US EPA 1998a) lorsque que les conditions sont pertinentes. Dans ces cas, l'ARLA encourage les titulaires et demandeurs d'homologation à utiliser la méthode de substitution et elle ne fera d'analyse de sensibilité que pour des cas particuliers.

Lorsque les résidus ND représentent plus de 10 à 15 % des valeurs (mais moins de 50 %), on devrait employer cette méthode de substitution mais également évaluer l'effet de ces valeurs substituées en procédant à une analyse de sensibilité et en vérifiant que cela n'affecte pas significativement les estimations de risque et d'exposition. Une telle analyse doit faire partie de la caractérisation du risque.

Si l'on détermine que l'effet de la substitution est significatif, il peut être pertinent d'opter pour des méthodes statistiques conçues pour des données censurées (explication dans le présent document à la section Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés). Lorsque les séries de données contiennent plus de 50 % de résidus ND, on devrait étudier chaque cas un à un; il ne faut pas utiliser de règle empirique générale.

Voici de plus amples détails concernant cette procédure :

(1) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND quand la LD est adéquatement déterminée

Dans le cadre d'évaluations approfondies de l'exposition, la confiance de l'ARLA en la valeur numérique choisie pour représenter les résidus ND dépend des documents présentés à l'appui des diverses méthodes de limites de détection considérées. Pour que l'ARLA ait une grande confiance, il faut justifier la LD obtenue au moyen de chromatogrammes, de calculs et de données statistiques, tel que mentionné précédemment. Bien qu'il y ait une foule de techniques acceptables pour estimer la LD ou la LQ, ce document de politique présente à l'Annexe A un exemple d'une méthode acceptable. Ces renseignements sont uniquement fournis à titre indicatif. Les intervenants qui soumettent des données sont libres de choisir toute méthode raisonnable et éprouvée scientifiquement. Toutefois, dans tous les cas et conformément aux *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02) de l'ARLA, tel que souligné dans la section Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés, il faut expliquer en détail les procédés du laboratoire pour déterminer la LD et la LQ ou soumettre à l'Agence des copies de toute publication pertinente décrivant la méthode analytique en question.

L'ARLA recommande d'utiliser la valeur numérique de $\frac{1}{2}$ LD pour représenter les résidus ND dans les calculs d'évaluation de risque aigu ou chronique. Dans les cas particuliers où le risque aigu alimentaire se situe à la limite de l'acceptable et que la valeur de $\frac{1}{2}$ LD est utilisée pour un nombre important d'échantillons, on devrait mentionner cette hypothèse dans la caractérisation du risque et envisager une analyse de sensibilité (voir la section sur l'analyse de sensibilité de ce document).

(2) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque seule la LQ est adéquatement déterminée

Si l'on n'a pas pu déterminer une LD adéquate, les scientifiques de l'ARLA vérifieront si la LQ a été démontrée de façon expérimentale et statistique et si un échantillon donné contenant des résidus ND peut être adéquatement représenté par la valeur $\frac{1}{2}$ LQ, tel que démontré par des chromatogrammes et d'autres données.

L'ARLA recommande dans ces cas d'utiliser la valeur numérique de $\frac{1}{2}$ LQ pour représenter les résidus ND dans les calculs d'évaluation du risque.

(3) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque ni la LD ni la LQ n'ont pu être déterminées adéquatement

À défaut de déterminer adéquatement ni la LD ni la LQ, on devra généralement utiliser la LIVM totale (la plus faible concentration à laquelle est validée la méthode) pour évaluer le risque.

Le fondement de cette politique est que l'Agence a une confiance moindre dans les échantillons de données s'ils ne permettent pas de déterminer statistiquement la LD ou la LQ ou d'en obtenir une estimation raisonnable. En général, si l'on choisit la LIVM au lieu de la LQ, c'est probablement à cause d'un nombre insuffisant d'analyses, ne permettant pas de calculer la valeur de $\frac{1}{2}$ LQ avec assez de rigueur et de précision statistique pour qu'on l'utilise avec fiabilité dans l'évaluation du risque. Par conséquent, afin de ne pas sous-estimer l'exposition réelle aux pesticides dans les aliments en utilisant de telles données, l'ARLA attribuera la valeur de la LIVM totale pour chacun des résidus ND d'un échantillon donné. L'ARLA dissuade fortement les titulaires et demandeurs d'homologation d'opter pour la LIVM si c'est pour remplacer une LD ou une LQ pouvant être adéquatement déterminée.

Cependant, l'ARLA croit que, dans de nombreux cas, on peut utiliser une LIVM rigoureusement déterminée pour estimer la LD ou la LQ (p. ex, lorsque l'on obtient de nombreuses déterminations s'approchant de la LQ et lorsqu'on peut utiliser des méthodes statistiques appropriées).

Dans de tels cas, l'ARLA recommande d'utiliser dans l'évaluation du risque la valeur implicite de $\frac{1}{2}$ LD ou de $\frac{1}{2}$ LQ, suivant le cas.

(4) Politique relative aux cas où l'on trouve des résidus décelables mais non quantifiables

Si un échantillon contient des résidus décelables mais non quantifiables, c.-à-d. des résidus dont les valeurs se situent entre la LD et la LQ, l'ARLA recommande, lors des évaluations approfondies d'exposition, d'utiliser la valeur de $\frac{1}{2}$ LQ pour déterminer le risque aigu et chronique.

Cette politique d'attribution de valeurs concorde avec celle du Programme de données de pesticides (PDP) de l'USDA : on utilise la valeur $\frac{1}{2}$ LQ pour tout résidu détecté à une valeur $>$ LD mais $<$ LQ. Si l'on a des données indiquant des valeurs de résidus juste au-dessus de la LD ou juste au-dessous de la LQ, on doit prendre une décision particulière à chaque cas relativement à la valeur à attribuer à ces résidus ND. Si l'on opte pour une valeur différente de $\frac{1}{2}$ LQ, il faut clairement le justifier dans la caractérisation du risque. Si l'estimation faite par l'analyste des résidus se situant entre la LD et la LQ est disponible et appuyée par des données brutes (chromatogrammes, etc.), l'ARLA peut s'en servir pour préciser l'estimation d'exposition. Si une portion significative des valeurs de résidus a été dérivée en utilisant l'estimation faite par l'analyste des valeurs entre la LD et la LQ, on devrait aussi le mentionner dans la caractérisation du risque.

Analyse de sensibilité

En règle générale, l'attribution de valeurs aux résidus ND tel que décrit précédemment ne devrait pas affecter de façon significative l'estimation du risque établie par l'ARLA. Toutefois, dans certaines circonstances, l'ARLA va effectuer une analyse de sensibilité si elle croit que l'attribution de la valeur de $\frac{1}{2}$ LD, $\frac{1}{2}$ LQ, ou de la LIVM aux résidus ND affecte de façon significative le résultat de l'évaluation du risque et la décision à cet égard. Autrement dit, si l'évaluation de l'ARLA donne un risque *inacceptable* lorsqu'on substitue les valeurs de ND par $\frac{1}{2}$ LD, l'Agence tentera de démontrer que le choix de $\frac{1}{2}$ LD n'a pas, à lui seul, affecté de façon significative l'évaluation du risque, en estimant à nouveau le risque en substituant cette fois-ci aux résidus ND la valeur de zéro au lieu de $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ.

Par ailleurs, si l'évaluation du risque donne un résultat *acceptable* lorsqu'on utilise les valeurs de remplacement de $\frac{1}{2}$ LD, l'Agence estimera à nouveau le risque, selon le cas, avec la valeur totale de la LD (au lieu de $\frac{1}{2}$ LD) ou de la LQ (au lieu de $\frac{1}{2}$ LQ). Cette dernière substitution ne devrait jamais changer l'estimation d'exposition (et du risque) par un facteur de plus de 2 (et alors seulement si on suppose que toutes les cultures sont traitées et que toutes les valeurs sont non détectées). Si l'évaluation du risque de l'Agence change de façon substantielle suite à l'affectation de ces valeurs alternatives, l'analyse de sensibilité démontrera que cette évaluation est sensible aux concentrations hypothétiques de résidus ND. L'ARLA pourra alors exiger la présentation de données additionnelles ou l'élaboration d'une méthode analytique améliorée. À ce jour, les analyses de sensibilité effectuées n'ont pas révélé de changement significatif dans les centiles supérieurs des expositions aiguës estimées.

Utilisation du pourcentage de culture traitée

Nonobstant les points susmentionnés, l'ARLA estime pertinent d'utiliser le « zéro réel » pour les résidus ND qui représentent les cultures non traitées et elle soutient également le choix du « zéro réel » pour ces échantillons que l'on a raison de croire ou que l'on sait non traités avec le pesticide en question. Selon le cas, l'Agence effectue généralement les évaluations d'exposition en incorporant les échantillons non traités comme des « zéros réels ».

L'Agence déterminera quels échantillons ND devraient être représentés par un zéro dans un ratio directement proportionnel au pourcentage non traité de la culture. Lors du calcul de la valeur *moyenne* des résidus lorsqu'il existe toute une gamme de LD, on y incorporera une moyenne pondérée des LD des biens traités où l'on n'a pas détecté de résidus. (Un document de politique de l'EPA des É.-U. (23 mars 2000) rapporte que l'étendue de la variation des LD d'un laboratoire à un autre peut atteindre jusqu'à 35 fois pour une seule combinaison culture-produit chimique dans une série de données de surveillance des résidus.) Un tel calcul n'incorporera donc pas la moitié de la moyenne *totale* des LD de tous les laboratoires. Par exemple, si 70 % de la culture n'est pas traitée mais que l'on rapporte que 80 % des échantillons de surveillance d'une série de données se situe sous la LD, alors on attribuera une valeur de zéro à 70 % des échantillons, une valeur de $\frac{1}{2}$ LD à 10 % des échantillons et les valeurs rapportées de résidus pour le dernier 20 % des échantillons. Si l'on signale plus d'une LD pour les échantillons de la série de données, on utilisera la moitié de la moyenne *pondérée* des LD.

Voici un exemple de ce calcul :

Supposons que 30 % des pommes sont traitées avec un pesticide (et donc que 70 % ne sont pas traitées) mais qu'une enquête PDP faite sur 5 livres (2,3 kg) d'échantillons composés montre que 80 % des 300 échantillons recueillis (c.-à-d. un total de 240 échantillons) ont des résidus ND (non détectés ou dont la valeur est sous la limite de détection). Les trois-quarts de valeurs ND du PDP ont une LD de 0,05 ppm et un quart des valeurs ND ont une LD de 0,10 ppm. Nous voulons calculer la moyenne de résidus sur ces pommes pour l'utiliser dans l'évaluation d'exposition chronique à un résidu de pesticide dans les aliments. Sachant cela, nous concluons que 70 % des 300 échantillons composés de pommes ne contient aucun résidu (ou zéro) puisque ce pourcentage n'a pas été traité avec le pesticide. Cela veut dire que 210 échantillons composés sur 300 sont des zéros réels (70 %). Par conséquent, 210 des 240 valeurs ND (ou 87,5 % des résidus ND) représentent les zéros réels et les 30 autres valeurs ND (ou 12,5 % des 240 valeurs ND) représentent les pommes traitées dont les concentrations de résidus sont moins de la moitié de la limite de détection. Pour calculer les résidus dans ces échantillons traités, nous devons attribuer la valeur d'une demie de 0,05 ppm LD aux trois-quarts de ces valeurs ND (soit à 22,5 des 240 échantillons ND) et une demie de 0,10 ppm LD au dernier quart de ces valeurs ND (soit à 7,5 des 240 échantillons ND). On calculera la valeur moyenne de résidus devant être utilisée pour l'évaluation d'exposition chronique de cette façon :

$$\frac{(210 \times 0 \text{ ppm}) + (22,5 \times 0,025 \text{ ppm}) + (7,5 \times 0,05 \text{ ppm}) + \sum (\text{toutes les valeurs } >LD)}{300}$$

Si on devait plutôt utiliser les données de résidus pour créer le fichier électronique de résidus servant à l'évaluation probabiliste d'exposition aiguë, le fichier contiendrait 210 zéros réels et 30 valeurs de 0,0313 ppm (c.-à-d. la valeur ½ LD pondérée), et les 60 autres valeurs seraient représentées par leurs mesures >LD (à ½ LQ ou à >LQ, selon le cas).

De la même façon, pour les cas où il est nécessaire de créer un fichier électronique de résidus en vue d'une évaluation de l'exposition aiguë (et les valeurs moyennes de résidus ne sont pas appropriées), on devra créer le fichier de façon à attribuer aux échantillons traités ND la valeur équivalant à la moyenne pondérée des LD dans lesquelles aucun résidu n'a été détecté. L'exemple susmentionné illustre comment un tel fichier serait créé.

Considérations relatives aux pesticides contenant des substances à analyser d'intérêt particulier

Il est fréquent de ne pas déterminer la LD ou la LQ pour tous les résidus ayant une importance toxicologique. En fait, dans certains cas, on peut être incapable de déterminer les résidus à l'aide de la méthode choisie. C'est surtout le cas pour les méthodes de surveillance de résidus multiples. La Food and Drug Administration (FDA) des É.-U., par exemple, fait souvent seulement état des résidus du composé d'origine. L'ACIA (AAC) et le Programme de données des pesticides (PDP) de l'USDA essaient souvent d'analyser tous les résidus d'importance toxicologique mais ils ne tentent pas de trouver certains métabolites qui sont difficiles à analyser ou pour lesquels les normes analytiques sont inexistantes ou coûteuses. Par conséquent, il s'avère

difficile de faire la somme des résidus de multiples substances à analyser puisqu'il n'y a pas de limite numérique à attribuer aux niveaux non décelables d'un ou de plus d'un résidu d'intérêt.

De telles lacunes peuvent limiter la valeur des sources de données de surveillance pour approfondir les estimations d'exposition aux pesticides dans les aliments, à moins que l'on puisse utiliser des études de métabolisme et d'autres données pour établir un ratio entre la concentration d'une ou de plus d'une substance à analyser et la concentration des résidus d'importance toxicologique que la méthode n'a pas pu déterminer. On décidera de la façon d'utiliser les données de résidus selon chaque cas.

Résidus essentiellement nuls : attribuer la valeur de zéro (ou presque zéro) aux concentrations de résidus

Dans un certain nombre de cas, il peut être pertinent de supposer, dans le cadre d'une évaluation du risque, que les valeurs de résidus ND s'approchent de si près du zéro que c'est cette valeur (au lieu de la $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ) que l'on devrait leur attribuer. Cette décision est justifiée dans une des procédures normales d'exploitation (PNE) de l'EPA des É.-U. (US EPA 1999) et des exemples des situations où cette décision peut être appropriée y sont présentés. La citation (traduction) qui suit provient de cette PNE :

« (...) Dans certains cas, il peut être pertinent de décider que les valeurs ND des données de surveillance sont 'essentiellement nulles', surtout si une proportion importante des valeurs de résidus mesurées est sous la limite de détection analytique (on devrait normalement leur attribuer la valeur de $\frac{1}{2}$ LD). Dans de tels cas, il peut être approprié d'attribuer une valeur de zéro ppm (ou presque zéro) aux résidus ND (au lieu de $\frac{1}{2}$ LD), dans l'évaluation du risque. Cette décision doit être prise individuellement pour chaque cas, et l'examineur doit présenter une foule de renseignements pour appuyer l'attribution de cette valeur aux résidus ND, notamment la nature de la distribution des valeurs au-dessus de la limite de détection, le pourcentage de la culture ayant été traité et l'information concernant la transformation subie par les denrées avant l'échantillonnage. »

Par exemple, des données provenant d'une étude radiomarquée du métabolisme ou un essai en champ mené à des taux exagérés peuvent indiquer la présence de résidus d'intérêt à des niveaux beaucoup plus faibles que $\frac{1}{2}$ LD. Ou bien les calculs théoriques basés sur des considérations de bilan de masse, par exemple, peuvent démontrer que, pour un traitement fait sur les semences, les concentrations de résidus de pesticides dans la récolte sont probablement beaucoup plus faibles que $\frac{1}{2}$ LD. On peut penser à d'autres facteurs, qui lorsque considérés conjointement, donneraient à croire que les concentrations de résidus seraient presque nulles. Par exemple, pour une denrée transformée et mélangée comme l'huile de maïs, après considération du pourcentage de maïs traité, de l'étendue des taux réels d'application, du délai d'attente avant récolte (DAAR) et des facteurs de transformation ou de cuisson, il peut s'avérer approprié dans certains cas de présumer que les valeurs mesurées de résidus ND provenant des études de surveillance sont nulles (ou presque nulles).

Prenons un cas où seulement 5 % de la culture de maïs est traitée : on obtient, lors d'essais pratiques, des concentrations de résidus sur la denrée agricole brute de l'ordre de 0,1 ppm. Il est démontré que la transformation du maïs en huile réduit les résidus de 15 fois. Il est alors raisonnable de présumer que la moyenne des résidus est de moins de 0,0003 ppm et que, par conséquent, toute valeur ND dans une étude de surveillance de l'huile de maïs se situe sous la moyenne calculée. Dans de nombreux cas, cela peut être une foule de facteurs qui, lorsqu'ils sont considérés conjointement, appuient la décision de l'estimateur de remplacer les mesures <LD par la valeur de zéro (ou presque zéro) dans son évaluation du risque.

Il peut aussi être pertinent d'attribuer la valeur de zéro aux résidus ND pour une ou plus d'une substance d'intérêt, pourvu que cela soit soutenu par des faits comme des études de métabolisme, des données recueillies à des DAAR plus courts, des données provenant de taux exagérés d'application, etc. Cette démarche peut s'avérer appropriée seulement pour certaines cultures ou certains patrons d'utilisation. C'est en étudiant, chaque cas individuellement, les données de métabolisme de la plante ou du bétail et les données indiquant des taux d'application exagérés et des DAAR courts, en examinant de près les chromatogrammes, en tenant compte des substances trouvées à l'aide des méthodes analytiques, et en considérant toute autre information, seule ou avec d'autres, que l'on peut établir la force probante de l'argument en faveur de (ou contre) l'utilisation du zéro réel pour représenter une (ou plus d'une) substance d'intérêt toxicologique potentiellement présente dans les échantillons indiquant des concentrations de résidus sous la LD ou la LQ.

Cette procédure peut s'avérer particulièrement importante pour les pesticides qui ont plusieurs résidus d'importance toxicologique. Grâce à cette information, le chimiste aura davantage confiance que seulement un sous-ensemble de résidus terminaux sera présent à un temps de récolte normal et il pourra utiliser la valeur de zéro pour les autres substances d'intérêt. Mentionnons qu'à l'échelon international, la séance commune sur les résidus de pesticides de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) utilise une démarche semblable dans le cas des pesticides ayant un résultat toxicologique chronique.

Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés

Dans certains cas, les résidus ND constituent une portion importante de la série de données de résidus (p. ex., plus de 15 %) ou l'analyse de sensibilité révèle que le choix de l'attribution de la valeur de $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ a une incidence démesurée sur la décision en rapport au risque, ou encore l'on veut tout simplement approfondir l'évaluation des niveaux de résidus de pesticides. Cette section décrit comment estimer les niveaux de résidus sous la LQ en utilisant des méthodes d'imputation statistique. De telles méthodes devraient donner une estimation plus précise des valeurs des résidus <LD et <LQ.

Quand la série de données contient des résidus ND, si les conditions pertinentes recommandées sont bonnes (voir plus loin), les méthodes d'imputation statistique servent à prédire la distribution de ces résidus non décelables sous la LD. L'imputation statistique dont il est

question ici est celle ayant trait aux données censurées de gauche. L'imputation (l'attribution) fait généralement référence aux procédures ayant trait à d'autres aspects de l'exposition aux résidus de pesticides dans les aliments. Par exemple, l'attribution de valeurs de résidus à des portions uniques à partir d'échantillons composés est une forme d'imputation (que l'on pourrait peut-être plus précisément appeler un exercice de déconvolution de données).

De la même façon, l'élaboration de fonctions de distribution empirique (FDE) est aussi une forme d'imputation, qui donne lieu à l'interpolation de données. Dans le contexte du présent document, le terme « imputation » fait référence à l'attribution de valeurs aux données censurées de gauche (ou la « décensure » des données). Lorsqu'on les emploie adéquatement, ces méthodes peuvent fournir une solide base scientifique pour estimer de façon plus précise l'exposition à un résidu de pesticide dans les aliments et le risque associé qu'en presumant que l'exposition a lieu à $\frac{1}{2}$ LD ou quelque autre valeur finie.

Cette méthode est destinée uniquement aux personnes effectuant les évaluations probabilistes d'exposition par l'alimentation aux résidus de pesticides sur la santé humaine à des fins d'homologation, de renouvellement d'homologation ou d'évaluation de la LMR des pesticides.

En résumé, les méthodes décrites plus loin utilisent l'information fournie par la portion non censurée des données (c.-à-d. celle dont les valeurs $>LD$) et la distribution « présumée normale » (ou transformée en distribution normale) pour calculer une moyenne et un écart type qui tiennent compte des données situées sous la limite de détection dans la région « censurée » des données. Il faut vérifier l'hypothèse de la distribution normale (ou logarithmo-normale) avant d'utiliser ces méthodes.

La référence à une distribution « présumée normale » permet de souligner la convention statistique générale qui veut que l'on ne peut pas prouver qu'une distribution donnée appartient à une famille hypothétique de distributions (p. ex. normale, logarithmo-normale, Poisson, etc.), mais plutôt qu'on peut seulement fournir suffisamment d'éléments suggérant que la distribution hypothétique n'est pas différente de la distribution actuelle (ce qui est analogue au « rejet » ou « impossibilité de rejet » d'une hypothèse). S'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer qu'une distribution n'est pas normale, alors il est raisonnable d'en parler comme étant une distribution « présumée normale ».

La méthode de Cohen (1959, 1961) exige que la distribution soit normale (ou qu'elle puisse être transformée en distribution normale) et qu'il y ait une seule LD ou LQ pour toutes les analyses faites sur la même denrée. On obtient une concentration moyenne estimée (c.-à-d. une moyenne arithmétique) qui tient compte des valeurs sous la LD et qui peut être utilisée dans l'évaluation de l'exposition chronique ou aiguë pour les denrées pour lesquelles une telle valeur moyenne est pertinente (p. ex. des denrées mélangées). En mentionnant plusieurs méthodes précises, l'ARLA ne veut toutefois pas sous-entendre que les autres méthodes ne sont pas appropriées pour cette tâche.

Quelle que soit la méthode choisie, l'ARLA recommande qu'elle soit soutenue par une riche série de données au-dessus de la limite de détection et une procédure d'imputation des valeurs

statistiquement forte. Pour les méthodes présentées ci-après, on doit considérer les valeurs mesurées se situant au-dessus de la LD mais au-dessous de la LQ comme étant « semi-quantitatives ».

Contrairement à la méthode décrite à la section Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés de ce document, où la valeur $\frac{1}{2}$ LQ est généralement utilisée comme valeur implicite pour toutes les valeurs situées entre la LD et la LQ, on devrait utiliser la valeur actuelle « semi-quantitative » mesurée lorsqu'on travaille avec des méthodes destinées aux données censurées.

La méthode de Cohen

La méthode de Cohen (1959, 1961) est une technique qui peut être utilisée pour déterminer de façon plus précise la moyenne des valeurs de résidus à partir de séries de données fortement « censurées », c.-à-d. des séries de données qui contiennent une grande proportion de données sous la limite de détection ou de quantification établie (p. ex. de 15 à 50 %). Cette méthode est décrite en détail dans le document de l'EPA *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis* (US EPA 1998a). Ce document est disponible à l'adresse : <http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf>.

La méthode est conçue pour être utilisée seulement pour les points de données faisant partie d'une population-mère dont la distribution est normale ou peut être normalisée par transformation. Cela veut donc dire que la population-mère doit avoir une distribution normale ou logarithmo-normale et qu'il faut en démontrer l'existence avant d'utiliser la méthode.

Il est fortement recommandé d'illustrer les données sur du papier à échelle de probabilité et d'effectuer des tests de normalité (p. ex., test de Shapiro-Wilk) pour vérifier la supposée distribution. Diverses procédures statistiques à cet égard (illustrées par des exemples) sont présentées dans le document de l'EPA des É.-U. *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*, daté du 11 avril 1998 (US EPA 1998b), disponible à l'adresse URL <http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm>.

Les autres critères recommandés pour l'utilisation de la méthode de Cohen sont qu'un maximum de 50 % de la série de données soit censuré (idéalement moins de 20 % censuré) et qu'il y ait un minimum de 10 points de données non censurés (idéalement 20 points de données ou plus). On peut aussi étudier certaines exceptions à ces critères recommandés, un cas à la fois. Cependant, en ce qui touche les exceptions, on doit se rappeler qu'en de nombreux cas, on a besoin d'une procédure approfondie d'estimation comme la méthode de Cohen précisément parce que l'attribution de la valeur de $\frac{1}{2}$ LD aux résidus ND donne lieu à un risque excédant le niveau acceptable établi par l'ARLA, tandis que la substitution du 0 ppm pour les résidus ND donne lieu à un risque sous ce niveau.

Donc, en de nombreux cas, on utilise la méthode de Cohen justement parce que l'estimation du risque de l'ARLA ou la décision résultant de l'estimation dépend fortement des hypothèses

concernant les valeurs à attribuer aux résidus ND. Ainsi, l'ARLA a lieu de recommander des critères plus stricts pour l'emploi de la méthode de Cohen que ceux normalement utilisés lorsqu'on tente d'obtenir la « meilleure » estimation d'une valeur moyenne de résidus.

Il est important de souligner que lorsqu'on utilise les données de surveillance de l'ACIA ou celles du PDP de l'USDA ou toute autre donnée de surveillance pour calculer la moyenne des résidus en vue d'évaluer le risque, il faut d'abord retrancher de la série de données le pourcentage correspondant aux « zéros réels » (c.-à-d. ce qui n'a pas été traité) avant de déterminer si la procédure présentée dans ce document est appropriée.

Par exemple, si 80 % d'une culture n'est pas traité mais que 90 % des valeurs du PDP sont indiquées comme étant ND, on doit enlever la portion non traitée des données et on peut considérer que le reste des valeurs ND (c.-à-d. 10 % de l'échantillon d'origine) représente les produits traités qui contiennent des résidus à des niveaux sous la LD. Dans ce cas-ci, on aurait donc 50 % des données censurées (10 % des échantillons étant ND et 10 % des échantillons ayant des valeurs plus élevées que la LD). Comme la méthode de Cohen est conçue pour être employée avec une distribution normale, on utilisera les logarithmes des données si la distribution de ces données est logarithmo-normale et on recalculera la moyenne résultante et l'écart type des données non transformées (données d'origine) en utilisant les formules respectives suivantes :

$$M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$$

$$s_a^2 = M_a^2[\exp(s_L^2) - 1]$$

où M_a est la moyenne arithmétique des valeurs de résidus originales (non transformées), M_L est la moyenne des logarithmes des valeurs de résidus, s_L est l'écart type des valeurs de résidus originales (non transformées), et s_a est l'écart type des logarithmes des valeurs de résidus.

En général, le critère de distribution normale ou logarithmo-normale ne constitue pas un empêchement à l'application courante de cette technique. Théoriquement, on peut s'attendre à ce que les concentrations de pesticides dans les cultures vivrières suivent un processus aléatoire selon le produit et la théorie des dilutions aléatoires successives (DAS) prédit une distribution logarithmo-normale des concentrations de pesticides (Ott. 1995). En outre, il existe des évidences empiriques de distribution logarithmo-normale des pesticides dans les produits alimentaires : une récente étude du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Royaume-Uni (MAFF) au cours de laquelle on a analysé des milliers d'échantillons de portion individuelle pour y détecter une foule de pesticides, indique que dans la plupart des cas la distribution est logarithmo-normale (MAFF 1997).

En résumé, la technique de Cohen pour les échantillons censurés de données ayant une distribution logarithmo-normale comprend les étapes suivantes (selon Perkins et al. 1990) :

1. Déterminer N = grandeur de l'échantillon total;
2. n = nombre de mesures quantifiées;
3. $H = (N - n)/N$;
4. Transformer les mesures non censurées en logarithmes;
5. Déterminer $\ln(\text{LOD}) = X_o$;
6. Déterminer $s_L^2/(X_L - X_o)^2 = \gamma$, où X_L et s_L^2 sont, respectivement, la moyenne et la variance; (population) des données décelables transformées en logarithmes;
7. Employer les tables appropriées (p. ex., celles dans les États-Unis, l'ARLA (1996) ou Perkins et al. (1990)), avec h et γ , trouver γ
8. $M_L = X_L - \gamma(X_L - X_o)$;
9. $s_L^2 = S_L^2 + \gamma(X_L - X_o)^2$;
10. $M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$;
 $s_a^2 = M_a^2 [\exp(s_L^2) - 1]$.

Cohen mentionne (expression 2.5.5) qu'il emploie n au dénominateur, au lieu de $n - 1$. On associe plus fréquemment l'usage de n au dénominateur à une formule de variance de population tandis que l'usage de $n - 1$ est associé à la formule de variance de l'échantillon.

Voici un exemple de l'emploi de la méthode de Cohen, tiré de Gilbert (1987), page 183.

Voici les concentrations d'un pesticide dans 10 échantillons d'une denrée agricole (en ppm) : <0,2; 0,45; 0,60; 0,76; 1,05; 1,12; 1,20; 1,37; 1,69; 2,06. On donne la LD à 0,2 ppm. Une évaluation statistique (non illustrée) démontre que ces valeurs sont conformes à une distribution logarithmo-normale. D'après ces données, on obtient les résultats suivants :

1. N = grandeur de l'échantillon total = 10
2. n = nombre de mesures quantifiées = 9
3. $h = (N - n)/N = (10 - 9)/10 = 0,1$
4. Les logarithmes naturels de ces concentrations sont respectivement :
 $\text{ND}; -0,7985; -0,5108; -0,2744; 0,04879; 0,1133; 0,1823; 0,3148; 0,5247$ et
 $0,7227$
5. Dans (LD) = dans (0,20) = $-1,6094$
6. $X_L = 0,03588$; $s_L^2 = 0,21193$;
 $\gamma = 0,21193/(0,03588 + 1,6094)^2 = 0,07829$
7. $\gamma = 0,1164$
8. $M_L = 0,03588 - 0,1164(0,03588 + 1,6094) = -0,1556$
9. $s_L^2 = 0,21193 + 0,1164(0,03588 + 1,6094)^2 = 0,5270$
10. $M_a = \exp[-0,1556 + 0,5(0,5270)] = 1,114$
 $s_a^2 = (1,114)^2 [\exp(0,5270) - 1] = 0,8611$

Estimation de valeurs spécifiques situées sous la limite de détection

La méthode de Cohen est appropriée dans les cas où il suffit de calculer une valeur moyenne de résidus et où les critères relatifs à la distribution et autres sont respectés. En général, la valeur moyenne est pertinente lorsqu'il s'agit d'une évaluation du risque pour une analyse d'exposition chronique ou si l'on s'intéresse particulièrement à la valeur moyenne dans une analyse d'exposition aiguë. Dans certains cas, il peut être insuffisant de simplement obtenir la valeur moyenne (et l'écart type) d'une série de données en employant la méthode de Cohen. Par exemple, si l'on utilise des données provenant d'une étude sur le panier de provisions dans le cadre de laquelle on a analysé des échantillons d'une portion individuelle et obtenu de nombreuses valeurs ND, ou bien si l'on doit tenir compte de données provenant d'essai sur les cultures en champ contenant de nombreuses valeurs ND, alors on pourra opter pour la méthode d'analyse Monte-Carlo. Dans de tels cas, on utilisera la série complète de valeurs individuelles de résidus (ou leur estimation) et non seulement la moyenne ou encore les valeurs plus grandes que la LD.

Dans ces cas, on peut utiliser l'information fournie par la portion de données non censurées pour imputer des valeurs aux données qui se situent sous la limite de détection, dans la région « censurée » des données. Il est important de retrancher les valeurs ND correspondant au pourcentage non traité avant de procéder aux calculs statistiques (tel que discuté à la section traitant de la méthode de Cohen). Bien sûr, dans une analyse Monte Carlo, on peut simplement substituer aux valeurs ND la valeur de $\frac{1}{2}$ LD ou $\frac{1}{2}$ LQ, selon le cas. Comme pour la méthode de Cohen employée pour calculer une valeur moyenne de résidus, on doit *démontrer* que les données qui se situent au-dessus de la limite de détection suivent une distribution particulière présumée. On se servira de cette distribution présumée pour extrapoler les valeurs des résidus sous la limite de détection (ou dans la région censurée des données). On pourra alors utiliser directement les valeurs résultantes imputées dans une évaluation de Monte-Carlo.

On dispose d'une foule de façons d'imputer des valeurs aux données sous la limite de détection dans la région censurée des données (c.-à-d. imputer des valeurs aux données censurées de gauche) et il existe de nombreuses références à ce sujet (voir la section Références). L'ARLA ne préconise pas une façon particulière de procéder à l'imputation statistique mais souligne plutôt l'importance d'appuyer de façon adéquate la méthodologie choisie, quelle qu'elle soit. En général, on ne devrait employer ces méthodes que lorsqu'il a été démontré que l'estimation pertinente du risque (p. ex., risque d'exposition chronique fondé sur la moyenne des valeurs de résidus ou risque d'exposition aiguë fondé sur la distribution des valeurs d'entrée et les centiles supérieurs d'exposition (de sortie)) ou la décision de gestion du risque est sensible à l'hypothèse que les valeurs ND sont égales à $\frac{1}{2}$ LD (ou $\frac{1}{2}$ LQ). On opte habituellement pour ces techniques seulement lorsqu'on a plus de 10 à 15 % des données ND.

La méthode robuste d'Helsel est une des méthodes populaires pour cette procédure d'imputation (Helsel, 1990; ILSI, 1998). On peut l'employer pour extrapoler la distribution dans la région des données censurées et ainsi attribuer des « valeurs de remplacement » pour ces mesures qui sont simplement décrites comme étant « sous la limite de détection ». Comme le mentionne Helsel (1990) :

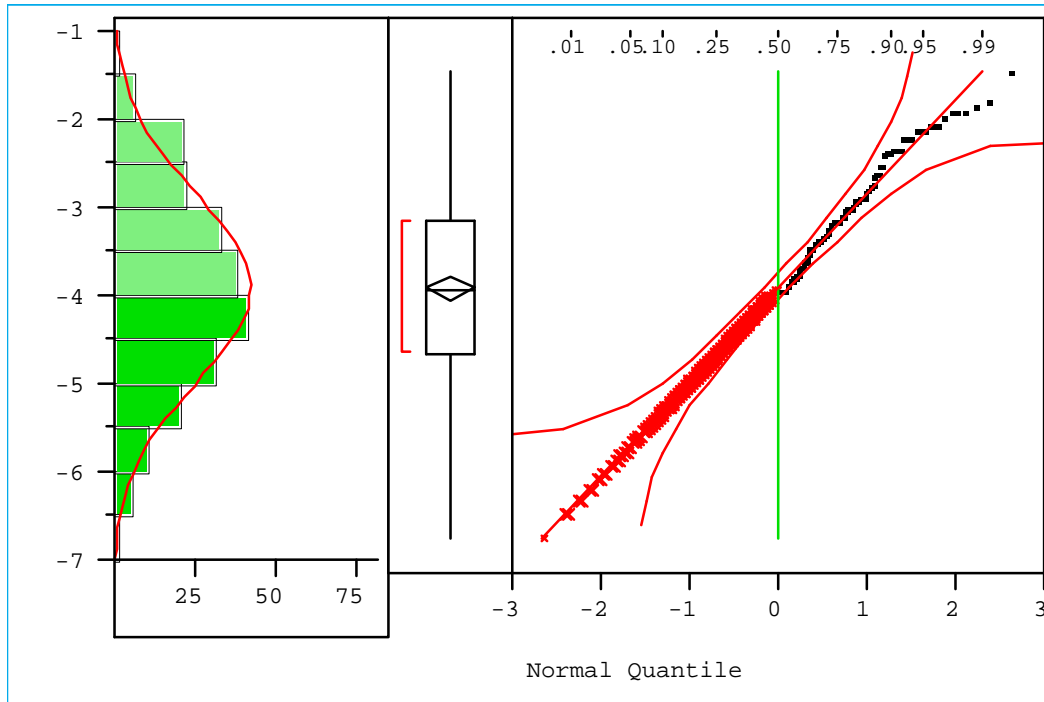
Ces méthodes combinent les données observées au dessus de la limite de détection et les valeurs extrapolées des mesures situées sous la limite de détection, supposant un étalement, pour calculer les estimations des sommaires statistiques. On lie l'étalement aux données au-dessus la limite de détection en suivant les procédures d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) ou de tracés de probabilité, mais l'étalement associé sert seulement pour extrapoler un ensemble choisi de valeurs sous la limite de détection.

En général, le choix d'une distribution appropriée se fait en suivant les procédures d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) ou les tracés de probabilité (qui requièrent habituellement un seul point censuré). En gros, les procédures d'EVM utilisent, par un procédé complexe d'optimisation mathématique itérative, les valeurs au-dessus de la limite de détection et les valeurs de la limite de détection pour estimer les paramètres d'une famille de distribution (p. ex., distribution normale, logarithmo-normale) qui « maximise la vraisemblance » d'observer les données que l'on observe réellement. Une fois les valeurs des paramètres définissant obtenues, on les emploie pour générer des valeurs de remplacement ou « substituts » pour les observations sous la limite de détection. Voici un exemple de tracé pour lequel on a employé la procédure de Helsel et les techniques EVM¹.

Le tracé représente les données de portion unique obtenues du PDP de l'USDA. Les procédures de tracé des probabilités (aussi appelé « régression des statistiques d'ordre » ou « régression des résultats normaux attendus »), par contre, peuvent être facilement calculées avec un logiciel standard de statistiques qui estime le point d'intersection et la pente (représentant respectivement la moyenne et l'écart type) d'une droite rejoignant les données au-dessus de la limite de détection. Comme le mentionne Helsel (1990) :

La méthode robuste de tracé de probabilités pour une limite unique de détection peut facilement être calculée à l'aide d'un logiciel commercial de statistiques. Les résultats normaux (NSCORES du Minitab ou PROC RANK dans SAS, par exemple) sont d'abord calculés en attribuant à tous les points « sous la limite », des valeurs légèrement différentes les unes des autres, toutes sous la limite de détection. Ensuite, on établit une régression linéaire en utilisant seulement les observations au-dessus de la limite, où la variable y est le logarithme de la concentration et la variable x est le résultat normal. On extrapole ensuite les valeurs des données sous la limite à l'aide de cette équation de régression pour les résultats normaux des données sous la limite. Enfin, on retransforme les valeurs extrapolées en unités de concentration, combinées avec les données de concentrations au-dessus de la limite et on calcule les statistiques finales.

¹ On représente les concentrations de résidus sous leur forme de logarithme naturel. La portion plus foncée de l'histogramme et le grand X dans le tracé de probabilité normal représentent les valeurs « substituts » imputées, calculées au moyen de la méthode d'EMV.



Dans un ou l'autre des cas, on peut combiner les valeurs extrapolées sous la limite de détection aux valeurs réelles au-dessus de la limite pour produire une série de données que l'on peut utiliser comme données d'entrée d'une évaluation de probabilités Monte Carlo. On peut trouver les détails de cette procédure dans des documents publiés. En résumé, on peut se servir d'une distribution (p. ex., normale, logarithmo-normale) définie par une moyenne et un écart type pour imputer des valeurs aux données sous la limite de détection, en utilisant la fonction cumulative inverse, M^{-1} , où $M^{-1}(p) = z$ -résultat et $p = n/(N + 1)$ (en présumant que la distribution est normale). On calculera ainsi toute valeur ND imputée que l'on « substituera » dans la distribution (c.-à-d. qu'on remplace les valeurs <LD avec des valeurs estimées finies plus appropriées) :

$$\text{Valeur « substitut »} = z \text{ résultat} \times \text{ET} + \text{moyenne.}$$

Par exemple : Supposons que l'on a 100 points de données dont 98 sont au-dessus de la limite de détection et 2 sous celle-ci. Supposons également que les calculs à l'aide de la méthode de Cohen (ou toute autre méthode) donne une moyenne estimée de distribution de 10,0 et un écart type de 2,0. On établit alors l'ordre des valeurs et, comme nous avons 100 valeurs au total, la première valeur ND occupe le quantile 0,01 et la deuxième valeur ND le quantile 0,02.

Le calcul des valeurs p correspondantes donnent respectivement $p_1 = 1/(100 + 1) = 0,0099$ (pour la première valeur ND) et $p_2 = 2/(100 + 1) = 0,0198$ (pour la deuxième valeur ND). À l'aide d'une table normale des probabilités, on peut déterminer que $M^{-1}(p_1) = M^{-1}(0,0099) = -2,33$ et $M^{-1}(p_2) = M^{-1}(0,0198) = -2,06$. Les valeurs substitués associées à ces deux résultats z sont $-2,33 \times (2,0) + 10,0 = 5,34$ et $-2,06 \times (2,0) + 10,0 = 5,88$. Les valeurs 5,34 et 5,88 sont donc les deux valeurs imputées aux deux données ND.

Liste des abréviations

AAC	Agriculture et Agroalimentaire Canada
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAS	dilutions aléatoires successives
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
É.-U.	États-Unis
EVM	estimation de la vraisemblance maximale
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (États-Unis)
FDE	fonctions de distribution empirique
GTT	Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i> (Canada)
LIVM	limite inférieure de validation de la méthode
LD	limite de détection
LDM	limite de détection de la méthode
LQ	limite de quantification
LDI	limite de détection de l'instrument
LQI	limite de quantification de l'instrument
LMR	limite maximale de résidus
MAFF	U. K. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation) (Royaume-Uni)
ND	valeurs ou résidus non détectés
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDP	Pesticide Data Program (Programme de données des pesticides de l'USDA) (États-Unis)
PNE	procédure normale d'exploitation
RA	résidus anticipés
RAD	<i>Règlement sur les aliments et drogues</i>
USDA	United States Department of Agriculture (États-Unis)

Annexe I

À ce jour, l'ARLA n'a pas émis de procédure officielle ou fourni de liste de méthodes acceptables pour l'estimation des valeurs de la LD et de la LQ pour les analyse de résidus de pesticides. En partie parce qu'il existe de nombreuses définitions opérationnelles de la LD et de la LQ et de nombreuses procédures valides pour les estimer, l'ARLA croit qu'il n'est pas pertinent de prescrire une procédure ou un protocole particulier comme norme universelle exigée pour la demande d'homologation d'un pesticide. Elle considérera et évaluera toute procédure raisonnable et généralement reconnue, compatible avec les buts et exigences de l'estimation réglementaire de l'exposition aux pesticides et des pratiques de l'Agence en matière d'évaluation du risque.

L'ARLA reconnaît toutefois qu'il peut régner une certaine confusion au sein de la communauté réglementée en ce qui concerne la LD et la LQ. Cela est probablement dû, en partie, à la pléthore de définitions qui existent pour la LD et la LQ, au manque de distinction entre les deux termes, à la préférence des organisations pour un ou l'autre terme, à la prolifération de termes synonymes comme « limite de détermination » ou « limite de sensibilité ». Dans un certain nombre de cas, l'ARLA a remarqué que dans les soumissions relatives aux résidus chimiques, ces termes sont mal utilisés, employés de façon interchangeable ou sans les documents à l'appui ou l'information concernant leur dérivation. Dans de nombreux cas, l'ARLA a observé qu'on déclare qu'un échantillon contenait des résidus non décelables quand, en s'y attardant davantage, on s'aperçoit que le terme pertinent aurait dû être « non quantifiable », ou vice-versa.

Berthou et Brown (1994) mentionnent cette confusion à propos de la définition de la LD (ou de la LQ) et les concepts statistiques implicites qui constituent le fondement de cette définition. La limite de détection de la méthode (LDM) est fondée sur la capacité d'une méthode de mesure de déterminer la substance à analyser dans une matrice de prélèvement, sans égard à sa source d'origine. Le traitement de l'échantillon par dilution, extraction, séchage, etc., introduit une variabilité et il est essentiel que la LDM tienne compte de cette variabilité.

Bien qu'on croit souvent qu'il s'agisse d'un concept chimique, la LDM est un concept statistique parce qu'il varie d'une substance à une autre et, avec l'amélioration des mesures analytiques, il devient progressivement possible de mesurer des quantités de substance de plus en plus petites. Néanmoins, la LDM est une mesure statistique estimée à partir de données. Elle n'a comme telle aucune signification scientifique à moins d'être définie dans un contexte fonctionnel comme procédé de mesure et méthode statistique pour analyser les mesures produites. Sans définition statistique précise, on ne peut déterminer une valeur numérique pour une LD ou s'attendre à ce que des laboratoires différents déterminent tous de la même façon leur LD.

Les définitions publiées sont nombreuses. Elles peuvent différer légèrement mais elles font généralement référence à un multiple des mesures d'écart type pour des échantillons témoins, ou encore, pour des échantillons ayant une très faible concentration de la substance à analyser. Toutes les définitions éprouvent la même difficulté en ce qui concerne la façon d'estimer l'écart type d'échantillons témoins. Sans une définition statistique précise, on ne peut déterminer une valeur scientifiquement plausible pour la limite de détection et s'attendre à ce que différents laboratoires déterminent tous de la même façon la LD ou qu'ils soient tous assez scientifiquement honnêtes pour déclarer qu'une substance a ou n'a pas pu être détectée. Au delà de la définition statistique, il doit y avoir une série précise de règles fonctionnelles décrivant la façon dont le laboratoire doit déterminer l'erreur de mesure.

La plupart des définitions publiées sont vagues en ce qui touche les instructions, ces dernières devant indiquer comment estimer les variances, quels types et combien de témoins utiliser. Compte tenu de ce manque de clarté, et afin d'informer les titulaires et demandeurs d'homologation et autres groupes présentant des données, nous publions ici un exemple d'une méthode possible pour déterminer la LD et la LQ qui rencontre pleinement les critères scientifiques et statistiques pertinents.

L'information qui suit n'est qu'une illustration d'une technique pour laquelle un demandeur peut opter. Les titulaires d'homologation sont libres de choisir toute méthode scientifiquement et statistiquement acceptable et justifiable. Que le laboratoire choisisse la méthode utilisée dans cet exemple ou toute autre méthode, il doit expliquer en détail les procédures suivies pour déterminer la LD et la LQ et fournir à l'Agence des exemplaires de toute publication pertinente contenant la description de la méthode analytique en question. En outre, l'ARLA s'attend à recevoir les documents justificatifs (p. ex., chromatogrammes, calculs, etc.) accompagnant la demande d'homologation.

Exemple

Un analyste veut déterminer la LD et la LQ d'une méthode particulière pour mesurer un pesticide donné dans une matrice pour une culture donnée. La méthode qui suit peut être la méthode analytique d'exécution proposée ou simplement une méthode utilisée pour des mesures de résidus dans des essais sur les cultures en champ ou encore dans le cadre d'une étude sur le panier de provisions. L'estimation de la LQ et de la LD d'une méthode particulière pour un pesticide particulier sur une culture particulière se fait en deux étapes :

- La première étape consiste à produire une estimation provisoire de la LD et de la LQ et à vérifier l'existence d'une relation linéaire entre la concentration et la réponse de l'instrument². Ces estimations provisoires correspondent à ce que certains appellent respectivement la limite de détection de l'instrument (LDI) et la limite de quantification de l'instrument (LQI). La matrice d'intérêt sera rehaussée à la valeur estimée de la LQ à la prochaine étape, pour l'estimation de la LD et de la LQ de la méthode choisie.
- La deuxième étape consiste à employer l'estimation provisoire de la LD et de la LQ (produits à l'étape 1) pour estimer la limite de détection de la *méthode* et la limite de quantification de la *méthode* pour la matrice qui nous intéresse.

² En général, on s'attend à avoir une relation linéaire entre la réponse de l'instrument et la concentration de la substance à analyser, mais il existe des exceptions. Par exemple, la linéarité n'est maintenue que dans la « portion linéaire » des concentrations de la substance en question et il existe certains détecteurs, instruments ou méthodes (p. ex., des détecteurs PDF exploités en mode-S, certaines électrodes pour ions spécifiques ou certains dosages immunologiques) pour lesquels la réponse attendue est curviligne. On confirme généralement la linéarité de la réponse sur l'étendue des concentrations par une inspection visuelle de la courbe d'étalonnage. Dans les cas où l'analyste n'est pas convaincu de la linéarité, il peut faire des tests statistiques additionnels (p. ex., un test de manque de concordance, des diagnostics de régression et des analyses de résidus, etc.).

Voici la description détaillée de ces deux étapes.

Étape 1

L'analyste dérive une courbe d'étalonnage pour la méthode en question. Dans le cas présent, l'analyste prépare les solutions-étalons avec les concentrations suivantes du pesticide d'intérêt (en ppm) : 0,005; 0,010; 0,020; 0,050 et 0,100. Pour chacune des concentrations dans la solution à examiner³, il obtient les réponses d'instrument suivantes :

Concentration (ppm)	Réponse de l'instrument (hauteur du pic)
0,1	206 493
0,05	125 162
0,02	58 748
0,01	32 668
0,005	17 552

³ Toutes les concentrations de cet exemple sont en termes de solution et non de matrice de la culture. Des conversions subséquentes sont nécessaires pour convertir les concentrations dans la solution (en µg/ml par exemple) en concentrations dans la matrice d'intérêt (p. ex., µg de plante).

Afin de vérifier la linéarité de la réponse dans la plage analysée, on trace la réponse de l'instrument en fonction de la concentration injectée. Les résultats (et les données statistiques associées) sont illustrés à la figure 1. On constate que la réponse semble bien linéaire dans toute la plage des concentrations analysées (de 0,005 à 0,100 ppm) et que la valeur R^2 (fournie dans l'encadré du sommaire de concordance) est adéquate (0,99003). L'écart type (présenté comme l'erreur type à la Figure 1) est de 8986,8.⁴ L'équation qui décrit cette relation (fournie dans l'encadré « estimations des paramètres ») est la suivante :

$$Y = 15120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration},$$

où Y est la réponse de l'instrument (hauteur du pic)

On calcule l'estimation de la LD et de la LQ de la façon suivante (en supposant que ces valeurs sont respectivement situées à trois et à dix fois l'écart type au-dessus de la réponse du témoin) :

1. La hauteur du pic à la LD (Y_{LD}) est calculée à trois fois l'écart type tandis que la hauteur du pic à la LQ (Y_{LQ}) est calculée à dix fois l'écart type

$$Y_{LD} = 15\,120 + 3 \times (8\,987) = 42\,081$$

$$Y_{LQ} = 15\,120 + 10 \times (8\,987) = 104\,990$$

⁴ On aurait aussi pu calculer les chiffres à l'aide d'une calculatrice scientifique (au lieu d'utiliser le logiciel). On aurait alors obtenu - de façon abrégée (les différences entre ces calculs et ceux donnés dans le texte sont dues à l'arrondissement des valeurs) :

$$\begin{aligned} r &= 0,9950 \\ m &= 1\,973\,098,5 \\ b &= 15\,120 \end{aligned}$$

L'écart type est calculé ainsi :

x_i	y_i	\hat{y}	$ y_i - \hat{y} $	$(y_i - \hat{y})^2$
0,100	206 493	212 431	5 938	35 260 680
0,050	125 162	113 774	11 388	129 696 698
0,020	58 748	54 579	4 169	17 380 190
0,010	32 668	34 848	2 180	4 750 400
0,005	17 552	24 982	7 440	<u>55 350 470</u>

$$\Sigma = 242\,438\,439$$

$$S_{y/x} = \frac{[242\,438\,439 / (5-2)]^{1/2}}{8\,989,6}$$

Où y_i est la réponse observée de l'instrument et \hat{y} est la réponse présumée de l'instrument compte tenu de la régression déterminée au mieux.

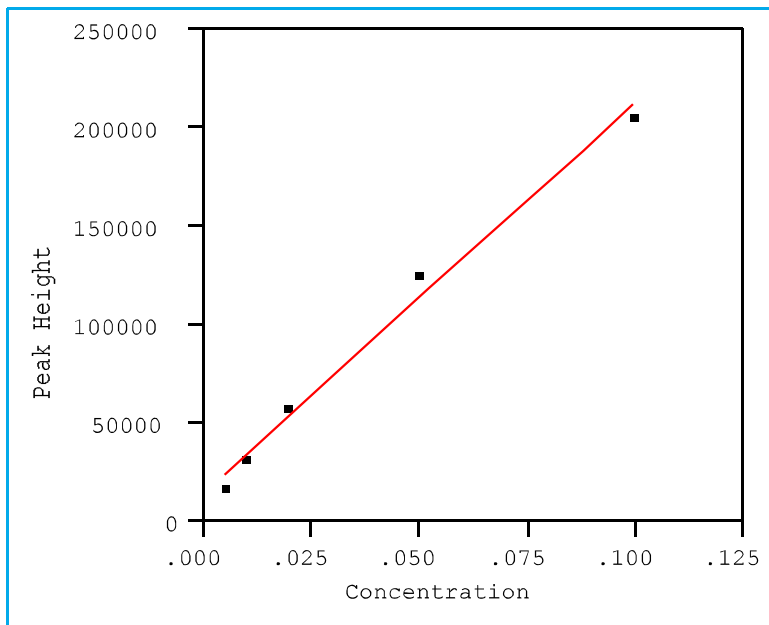


Figure 1. Résultats statistiques obtenus à l'aide du logiciel JMP

Summary of Fit

RSquare	0.99003
RSquare Adj	0.986707
Root Mean Square Error	8986.837
Mean of Response	88124.6
Observations (or Sum Wgts)	5

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	15119.954	5834.672	2.59	0.0810	-3448.891	33688.799
Concentration	1973098.5	114317.5	17.26	0.0004	1609283.2	2336913.9

2. On utilise alors ces valeurs (hauteur du pic à la LD et hauteur du pic à la LQ) pour calculer les concentrations associées à ces hauteurs de pic, de la façon suivante :

$$Y = 15\,120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration}$$

En redisant les éléments de l'équation, on obtient,

$$\text{Concentration} = (Y - 15\,120) / 1\,973\,098$$

Par conséquent,

$$LD = Y_{LD} - 15\,120 / 1\,973\,098 = (42\,081 - 15\,120) / 1\,973\,098 = 0,014 \text{ ppm} \Rightarrow 0,014$$

$$LQ = Y_{LQ} - 15\,120 / 1\,973\,098 = (104\,990 - 15\,120) / 1\,973\,098 = 0,046 \text{ ppm} \Rightarrow 0,05$$

Ainsi, les estimations provisoires de LD et de LQ sont respectivement de 0,014 ppm et de 0,046 ppm, ce qui correspond à la LDI et la LQI.

Soulignons une fois de plus que ces estimations de LD (LDI) et de LQ (LQI) sont exprimées en terme de concentration de la solution et non en terme de concentration de la matrice. À cette étape, la concentration de la solution concentration ($\mu\text{/mL}$ solution) devrait être convertie à la concentration actuelle dans la matrice (p. ex., $\mu\text{/g}$ de matrice).

Étape 2

Avec les estimations provisoires de LD (ou LDI) et LQ (ou LQI) obtenues et une fois la linéarité vérifiée, l'étape 2 consiste à estimer la LQ et la LD dans des échantillons rehaussés de la matrice. La procédure présentée ici utilise la LQ estimée pour l'instrument et elle se base sur la procédure détaillée dans le document de l'EPA des É.-U. 40 CFR (*part 136, Appendix B*) ainsi que dans le *Handbook of Environmental Analysis* qui fournit une meilleure estimation de la LQ et vérifie que les récupérations à l'aide de cette méthode sont acceptables.

La méthode consiste à analyser au moins sept échantillons témoins non traités (n), rehaussés à la valeur estimée de LQ. On mesure l'écart type de ces échantillons et on détermine la LD et la LQ de la façon suivante :

$$LD = t_{0,99} \times S$$

$$LQ = 3 \times LD$$

où t = test t unilatéral à un niveau de confiance de 99 % pour n - 1 répétitions
S = Écart type de n échantillons rehaussés à la LQ estimée

Voici une série de valeurs t à utiliser dans l'équation ci-dessus :

Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n - 1)	$t_{0,99}$	Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n - 1)	$t_{0,99}$
3	2	6,965	13	12	2,681
4	3	4,541	14	13	2,65
5	4	3,747	15	14	2,624
6	5	3,365	16	15	2,602
7	6	3,143	17	16	2,583
8	7	2,998	18	17	2,567
9	8	2,896	19	18	2,552
10	9	2,821	20	19	2,539
11	10	2,764	21	20	2,528
12	11	2,718	22	21	2,518

Dans cet exemple, l'analyse prépare sept échantillons de contrôle non traités rehaussés à la valeur de la LQ estimée plus haut, soit 0,05 ppm. On obtient les résultats suivants :

Concentration détectée (ppm)	% récupération
0,0397	79,4
0,0403	80,6
0,04	80
0,036	72
0,0498	99,6
0,0379	75,8
0,0388	77,6
Concentration moyenne : 0,0404 ppm Écart type : 0,0044 ppm Récupération moyenne : 80,7 %	

Compte tenu du fait que les récupérations sont adéquates à la LQ (moyenne de 80,7 %, plage = 72,0 - 99,6 %), on estime la LD et la LQ pour cette méthode de la façon suivante :

$$\text{LD} = t_{0,99} \times S \text{ (pour } 7 - 1 = 6 \text{ degrés de liberté)}$$

$$= 3,365 \times 0,0044 \text{ ppm}$$

$$= 0,0148 \text{ ppm}$$

$$\text{LQ} = 3 \times \text{LD}$$

$$= 3 \times 0,0148 \text{ ppm}$$

$$= 0,0444 \text{ ppm}$$

Références

Berthou, P.M. et L.C. Brown. *Statistics for Environmental Engineers*, chapitre 10 « Simple Methods for Analyzing Data that are Below the Limit of Detection » chapitre 11 « Estimating the Mean of Censored Samples », 1994, p. 81-95.

Cohen, A.C., Jr. « Simplified estimators for the normal distribution when samples are singly censored or truncated », *Technometrics*, 1959, vol 1, p. 217-237.

Cohen, A.C, Jr. « Tables for maximum likelihood estimates: singly truncated and singly censored samples », *Technometrics*, 1961, vol. 3, p. 535-541.

Gilbert, Richard O. *Statistical Methods for Environmental Pollution Monitoring*, New York, John Wiley and Sons, 1987.

Helsel, D.R. « Less than obvious: statistical treatment of data below the detection limit », *Environ. Sci Technol.*, 1990, vol. 24, p.1766-1774.

International Life Science Institute (ILSI). *Aggregate Exposure Assessment. Appendix 3*, 1998. Analyse de données comprenant des observations sous les limites approuvées de détection.

Keith, L.H., et al. « Principles of Environmental Analysis », *Anal. Chem.*, 1983, vol. 55, n° 14, p. 2210-2218.

Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food (MAFF) (ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation du Royaume-Uni, Pesticides Safety Directorate). Londres, le 14 mars 1997. Données fournies par la direction générale de la sécurité des pesticides avec des variations d'unité à unité des pesticides dans les fruits et légumes.

Ott, W.R. *Environmental Statistics and Data Analysis*, chapitre 8 « Dilution of Pollutants » et chapitre 9 « Lognormal Processes », New York, Lewis Publishers, 1995, p. 192-293.

Perkins, J.L., G.N. Cutter et M.S. Cleveland. « Estimating the mean, variance, and confidence limits from censored (<limit of detection), log-normally distributed exposure data », *Am. Ind. Hyg. Assoc J.*, 1990, vol. 51, p. 416-419.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*, 1998(a).

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) QA/G9. QA-97 Version. Office of Research and Development. Washington, D.C., EPA/600/R-96/084. Document disponible sur le Web en format pdf Adobe Acrobat téléchargeable à <http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf>

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*,

le 4 novembre 1998(b). Washington, D.C. Document provisoire disponible sur le Web en format pdf Adobe Acrobat téléchargeable à <http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm>

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) Office of Pesticide Programs. Health Effects Division. *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending* - HED Standard Operating Procedure 99.6 A-1. Washington, D.C., le 20 août 1999.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Food Exposure Assessments*. Washington, D.C. 2000.