

**Cadre pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux manufacturés,
prescrite par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)***

ÉBAUCHE

Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada

ÉBAUCHE – Juin 2022

Résumé

La nanotechnologie, qui peut être décrite comme la manipulation de la matière à l'échelle nanométrique (environ 1 à 100 nm), est une technologie émergente porteuse d'un énorme potentiel d'innovation. Les nanomatériaux manufacturés élaborés à l'aide de cette technologie pénètrent rapidement le marché canadien dans un large éventail d'applications et d'industries. Les substances chimiques, dont les nanomatériaux, sont réglementées par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE], qui constitue l'autorité imposant de recueillir des données et d'évaluer et de gérer les risques pour l'environnement et la santé humaine.

Les principes utilisés pour l'évaluation des substances chimiques conviennent à l'évaluation des nanomatériaux, pourvu que les modifications nécessaires soient apportées aux particularités des nanomatériaux. En 2013, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a recommandé à ses pays membres, d'appliquer les cadres nationaux et internationaux de réglementation des substances chimiques en vigueur pour gérer les risques associés aux nanomatériaux manufacturés :

« ... [traduction libre de la citation originale en anglais] pour gérer les risques associés aux nanomatériaux manufacturés, [les pays membres doivent] appliquer les cadres de réglementation nationaux et internationaux en vigueur ou un autre système de gestion, adaptés pour prendre en compte les propriétés propres aux nanomatériaux manufacturés. » (OCDE, 2012a)

Le présent cadre offre une orientation visant à adapter les pratiques actuelles de l'évaluation des risques pour tenir compte des propriétés nouvelles des substances à l'échelle nanométrique, conformément à la recommandation de l'OCDE.

Le cadre comporte trois sections. La section 1 présente le contexte, la portée et l'objet du document. Elle contient également un résumé des politiques sur lesquelles est fondée l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux, prévue par la LCPE. La section 2 est un aperçu de l'évaluation des risques associés à une substance, selon la LCPE. Bien que la section 2 ne soit pas propre aux nanomatériaux, elle renseigne sur les pratiques et les processus généralement utilisés au titre de la LCPE pour évaluer des substances chimiques, étant donné que bon nombre des principes employés pour l'évaluation des substances chimiques sont appropriés pour l'évaluation des nanomatériaux. La section 3 expose les modifications apportées à ces pratiques générales appliquées dans l'évaluation des risques afin de les adapter aux particularités des nanomatériaux. Notamment, les considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques comprennent les propriétés physiques et chimiques particulières permettant d'identifier et de caractériser les nanomatériaux, de connaître leur comportement et leurs effets possibles sur la santé humaine et l'environnement. De plus, dans la section 3, on présente la caractérisation générale des risques associés aux nanomatériaux prévue par la LCPE et la pondération des incertitudes dans cette caractérisation des risques.

Table des matières

Résumé	ii
Liste des abréviations	1
1 Introduction	2
1.1 Objet	3
1.2 Portée	3
1.3 Résumé des énoncés de politiques	3
2 Aperçu de l'évaluation réglementaire des risques conformément à la LCPE	5
2.1 Cadres législatifs et réglementaires visant les nanomatériaux existants et nouveaux	5
2.2 Méthodes d'évaluation des risques chimiques	6
2.3 Incertitudes et application des principes du poids de la preuve et de prudence	9
3 Considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques	10
3.1 Définition d'un nanomatériau pour la réglementation canadienne	10
3.2 Stratégies de regroupement des nanomatériaux	11
3.3 Identité et considérations physico-chimiques des nanomatériaux	11
3.4 Devenir des nanomatériaux dans l'environnement	12
3.5 Considérations relatives aux données pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux	13
3.5.1 Bases de données et modèles	14
3.5.2 Méthode d'extrapolation pour l'évaluation des nanomatériaux	14
3.5.3 Relations quantitatives structure-activité pour les nanomatériaux	15
3.5.4 Choix des paramètres pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux	16
3.6 Approches de caractérisation de l'exposition de l'environnement et de la santé humaine aux nanomatériaux	16
3.6.1 Exposition de l'environnement aux nanomatériaux	17
3.6.1.1 Détermination des scénarios d'exposition de l'environnement et considérations connexes	17
3.6.1.2 Concentrations estimées dans l'environnement	18
3.6.2 Exposition humaine aux nanomatériaux	18
3.7 Approches pour caractériser les effets des nanomatériaux sur l'environnement et la santé humaine	20

3.7.1	Caractérisation des effets sur l'environnement.....	20
3.7.1.1	Bioaccessibilité et biodisponibilité dans l'environnement.....	20
3.7.1.2	Détermination des valeurs de toxicité pour l'environnement.....	21
3.7.1.3	Concentrations estimées sans effet dans l'environnement.....	22
3.7.1.4	Facteurs modifiant la toxicité pour l'environnement.....	22
3.7.1.5	Propriétés à l'échelle nanométrique ayant une incidence sur la caractérisation des effets sur l'environnement.....	23
3.7.2	Approche de caractérisation des effets des nanomatériaux sur la santé humaine.....	23
3.7.2.1	Autres méthodes d'essai et lignes directrices.....	26
3.8	Caractérisation des risques des nanomatériaux	27
3.8.1	Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour l'environnement.....	28
3.8.2	Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine	31
4	Conclusions.....	32
5	Bibliographie.....	33

Liste des abréviations

CCME	Conseil canadien des ministres de l'environnement
CCR	Conseil de coopération en matière de réglementation Canada–États-Unis
CEE	Concentration environnementale estimée
CESE	Concentration estimée sans effet
DSE	Distribution de la sensibilité des espèces
ECCC	Environnement et Changement climatique Canada
FE	Facteur d'évaluation
FMT	Facteur modifiant la toxicité
GRACIOUS	Cadre de regroupement, d'extrapolation, de caractérisation et de classification pour l'évaluation réglementaire des risques associés aux nanomatériaux manufacturés et pour une conception plus sûre des produits nanotechnologiques
GTNM	Groupe de travail de l'OCDE sur les nanomatériaux manufacturés
IATA	Approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)</i>
LDE	Ligne directrice pour les essais (OCDE)
LIS	Liste intérieure des substances
ME	Marge d'exposition
NM	Nanomatériau (nanomatériau manufacturé)
N° CAS	Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques
QR	Quotient de risque
RQSA	Relation quantitative structure-activité
REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques (système de l'Union européenne)
RRSN (SC et P)	<i>Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)</i>
SC	Santé Canada
VTC	Valeur de toxicité critique

1 Introduction

La partie 5 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE] confère aux ministres de l'Environnement et du Changement climatique et de la Santé (les ministres) le pouvoir d'évaluer et de gérer les risques pour l'environnement et la santé humaine qui sont associés aux substances chimiques. La Liste intérieure des substances (LIS), telle que précisée dans la partie 5 de la LCPE, est un répertoire d'environ 23 000 substances réputées avoir été commercialisées, fabriquées ou importées au Canada entre 1984 et 1986 et décrites comme étant des « substances présentes ». La partie 5 de la LCPE précise également que les substances qui ne figurent pas sur la LIS, décrites comme étant des « substances nouvelles », doivent être déclarées au Programme des substances nouvelles afin d'être évaluées avant d'être importées ou fabriquées au Canada en vertu du [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(substances chimiques et polymères\)](#) [RRSN (SC et P)].

Dans la partie 5 de la LCPE, les principales décisions découlant de l'évaluation des risques associés aux substances sont les conclusions établies en fonction des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, nommément ceux d'être une substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Contrairement aux substances chimiques traditionnelles, les substances fabriquées à l'échelle nanométrique peuvent être conçues pour présenter des attributs uniques (p. ex. mécaniques, catalytiques, électriques et/ou optiques). Les nanomatériaux (NM) ont des propriétés physico-chimiques qui ne peuvent souvent pas être prédites à partir de substances non nanométriques ayant la même composition chimique, également appelées formes chimiques traditionnelles. Les caractéristiques techniques des nanomatériaux, ou les variations de différentes formes nanométriques des mêmes substances chimiques, peuvent se traduire par des propriétés physico-chimiques différentes, notamment en ce qui concerne la taille, la forme, la chimie de surface (p. ex. l'identité des groupes traités en surface) et les taux de dissolution. Ces caractéristiques modifient les effets, le devenir et les profils d'exposition d'une substance et peuvent donc modifier son potentiel de nuisance pour la santé humaine et l'environnement. Les substances sont répertoriées dans la LIS avec leur numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS), lequel précise une composition chimique sans toutefois faire de distinction entre les différentes formes physiques. Par rapport à leur forme non nanométrique ou traditionnelle, les nanomatériaux peuvent présenter des propriétés très divergentes en ce qui concerne leur risque potentiel pour la santé humaine et l'environnement (OCDE, 2012 a; Dekkers *et al.*, 2016; UE, 2018). L'industrie continue d'explorer les nanomatériaux pour des innovations dans les applications chimiques et matérielles. Le marché mondial des nanomatériaux continue donc de connaître une croissance rapide, d'où la nécessité d'une surveillance réglementaire appropriée.

Bien qu'aucune de ses dispositions ne fasse précisément référence aux nanomatériaux, la LCPE s'applique aux substances, définies comme « toute matière organique ou inorganique, animée ou inanimée, distinguable », quels que soient sa taille, sa forme ou son état physique. Par conséquent, la LCPE et ses

dispositions s'appliquent aux substances à l'échelle nanométrique, ce qui autorise les ministres à évaluer les nanomatériaux. Cela ne signifie toutefois pas nécessairement que tous les nanomatériaux représentent un risque accru pour la santé humaine ou l'environnement. Il faut évaluer chaque nanomatériau en fonction de son propre profil de risque et d'exposition.

1.1 Objet

Le présent document a pour objet d'établir un cadre pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux. Le cadre décrit les considérations relatives à l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement qui sont modifiées par rapport aux méthodes d'évaluation des risques habituellement utilisées pour les substances chimiques et ne se limitent pas nécessairement à celles utilisées en vertu du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Ce cadre fournit une orientation sur la manière d'évaluer le risque pour la santé humaine et l'environnement associé aux nanomatériaux, conformément à la LCPE. De plus, la publication du présent document sert à informer les intervenants des méthodes et des considérations que le gouvernement du Canada emploie souvent pour évaluer les nanomatériaux au titre de la LCPE.

1.2 Portée

Le présent cadre d'évaluation des risques décrit les approches et les éléments à prendre en considération pour évaluer, conformément à la LCPE, les risques associés aux nanomatériaux, notamment les nanomatériaux existants sur la LIS et les nanomatériaux nouveaux visés par le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* [RRSN (SC et P)]. Ce cadre prend en considération les propriétés uniques des nanomatériaux manufacturés ou d'ingénierie et exclut les particules nanométriques d'origine naturelle¹. Une substance est évaluée comme un nanomatériau si elle satisfait aux critères décrits dans la [définition ad hoc s'appliquant aux nanomatériaux \(GC, 2011\) et si elle atteint le seuil de répartition de la taille des particules \(en nombre ou en masse\)](#), comme indiqué dans la section 3.1.

1.3 Résumé des énoncés de politiques

Le présent cadre d'évaluation des risques n'est pas un document de réglementation. Il représente plutôt l'orientation et les politiques utilisés pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux conformément à la LCPE.

Les énoncés de politique dont il est question dans le présent document sont les suivants :

¹ Les matériaux qui existent naturellement à l'échelle nanométrique ou qui présentent des propriétés ou des phénomènes à l'échelle nanométrique dans la nature ne seront pas nécessairement automatiquement reclassés en tant que nanomatériaux (p. ex., des molécules chimiques ou biologiques produites naturellement, comme les acides nucléiques, l'ADN et les protéines, des microorganismes ou des structures cellulaires, comme les flagelles et les ribosomes, etc.).

- L'évaluation des risques associés aux nanomatériaux suit les principes de l'évaluation des risques associés à des substances chimiques, y compris l'application des principes du poids de la preuve et de prudence;
- Faute de pouvoir s'appuyer sur un consensus international en matière de système de nomenclature pour les nanomatériaux, on a utilisé le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS²) et les propriétés physico-chimiques (p. ex., taille, forme, chimie de surface) pour nommer et caractériser l'éventail des formes de substances à l'échelle nanométrique;
- Il faut généralement connaître la répartition des tailles et des formes et la chimie de surface pour évaluer les substances produites à l'échelle nanométrique;
- On évalue une substance comme un nanomatériau si au moins 10 % (en nombre) de ses particules primaires possèdent au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique, soit de 1 à 100 nm. Si la répartition des tailles des particules, en nombre, n'est pas connue, on évalue la substance comme un nanomatériau si au moins 1 % (en masse) des particules primaires possèdent au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique;
- La mise au point de méthodes d'extrapolation pour les nanomatériaux est en cours. Pour le moment, l'extrapolation pour les nanomatériaux est évaluée au cas par cas et selon le principe du poids de la preuve de l'évaluation des risques. Les orientations sur les méthodes d'extrapolation concernant les nanomatériaux provenant d'autres administrations ou organisations (p. ex., de l'Union européenne, de l'OCDE) sont également examinées. Les stratégies de regroupement employées pour l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine associés aux nanomatériaux peuvent être différentes;
- Il est possible qu'une conclusion découlant d'une évaluation des risques s'applique à une série de variantes de nanomatériaux connues du n° CAS évalué ou que l'évaluation de différentes nanoformes possédant le même n° CAS mène à une conclusion différente;
- Une conclusion établie en vertu de l'article 64 de la LCPE n'est pas utile pour une évaluation en regard des critères de danger du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT), précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux* concernant les produits destinés à être utilisés dans un lieu de travail, mais n'empêche pas une telle évaluation.

² Les numéros de registre du Chemical Abstracts Service (CAS) sont la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf dans le cadre d'exigences réglementaires ou de rapports au gouvernement du Canada, lorsque requis par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

2 Aperçu de l'évaluation réglementaire des risques conformément à la LCPE

2.1 Cadres législatifs et réglementaires visant les nanomatériaux existants et nouveaux

Le [Plan de gestion des produits chimiques](#) est une initiative du gouvernement du Canada visant à réduire les risques que posent certaines substances pour la population canadienne et leur environnement. Au Canada, on a recours aux cadres législatifs et réglementaires en vigueur pour les substances chimiques traditionnelles pour évaluer et gérer les risques possibles pour la santé humaine et l'environnement qui sont associés aux nanomatériaux. Dans certains cas, il est nécessaire d'adapter ces cadres à l'évaluation des nanomatériaux nouveaux et existants afin de tenir compte de leurs caractéristiques (p. ex. leurs propriétés physico-chimiques, ainsi que leur cycle de vie et leurs produits de transformation). Dans le cadre du PGPC, les pratiques générales, comme la collecte de données et l'établissement de priorités pour les substances présentes ainsi que l'application du règlement pour les substances nouvelles, sont applicables à l'évaluation et à la gestion des nanomatériaux.

Le PGPC fait appel à diverses approches pour évaluer les substances chimiques de la LIS, notamment la [boîte à outils sur l'évaluation des risques](#). À ce jour, les évaluations des risques des substances existantes réalisées dans le cadre du PGPC n'ont pas précisément pris en compte les risques potentiels des nanomatériaux existants. Les programmes responsables de l'évaluation des nanomatériaux au titre de la LCPE à Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) et à Santé Canada (SC) ont [recueilli des données afin d'établir une liste des nanomatériaux présents qui sont commercialisés au Canada](#). Grâce aux données recueillies de cette initiative, nous avons fait des exercices visant à [mettre en priorité l'évaluation des risques associés à ces substances commercialisées](#). Les renseignements et les données obtenues par ces approches en matière d'établissement des priorités éclairent l'évaluation des nanomatériaux présents au Canada. Nous explorons des stratégies pour combler les lacunes que nous avons cernées.

Pour les nanomatériaux nouveaux déclarés conformément au RRSN (SC et P), ECCC et SC évaluent le risque pour la population canadienne et leur environnement associé aux nanomatériaux à l'aide des renseignements que les importateurs ou les fabricants nationaux sont tenus de fournir. ECCC et SC utilisent ces renseignements pour évaluer le nanomatériau déclaré afin de déterminer s'il satisfait aux critères précisés à l'article 64 de la LCPE. Le type de renseignements requis ainsi que la durée de la période d'évaluation varient principalement en fonction de la quantité importée ou fabriquée et de l'annexe appropriée énoncée par le [RRSN \(SC et P\)](#). Il est recommandé de fournir des données supplémentaires sur la caractérisation des particules (p. ex., la taille, la forme, la superficie, et/ou l'état d'agglomération [agrégation]) pour alimenter l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux dans le [Formulaire de déclaration des substances nouvelles pour les substances chimiques, les substances biochimiques, les polymères et les biopolymères \(y compris les nanomatériaux\)](#).

2.2 Méthodes d'évaluation des risques chimiques

L'évaluation des risques chimiques, qui est une évaluation du potentiel d'effets indésirables d'une substance, prend en compte à la fois les dangers associés à une substance et l'exposition potentielle à celle-ci. Les dangers associés à une substance sont la capacité intrinsèque de la substance à causer des effets indésirables comme la toxicité chez les organismes aquatiques ou le cancer chez les humains. L'exposition est la concentration ou la quantité de la substance qui atteint l'organisme, le système ou la population selon une intensité, une fréquence et une durée précises (PISSC, 2004; ECCC et SC, 2013; GC, 2020a). L'évaluation des risques est fondée sur les [principes du poids de la preuve et de précaution](#), et elle peut être qualitative ou quantitative. Cette section décrit, à un niveau élevé, la méthode d'évaluation des risques utilisée pour évaluer les substances chimiques traditionnelles dans le cadre du PGPC. Les adaptations propres aux nanomatériaux apportées à cette méthode de base sont examinées en détail dans la section 3.

Une approche par niveaux est souvent utilisée pour les évaluations réglementaires des risques associés aux substances chimiques. Au premier niveau, nous pouvons formuler des hypothèses prudentes pour estimer n'importe lequel des éléments de l'évaluation, notamment la solubilité, la toxicité, les concentrations dans les produits ou dans l'environnement. Les hypothèses prudentes donnent une indication du risque et peuvent être utilisées comme méthode d'évaluation préalable. Lorsqu'un niveau de risque inacceptable est déterminé à l'aide de ces scénarios, on peut envisager d'approfondir l'évaluation à partir de renseignements plus précis. On peut approfondir davantage à mesure que l'on dispose de données supplémentaires. Des trois niveaux présentés dans la figure 1 (représentation conceptuelle), le niveau le plus élevé (le niveau 3) est fondé sur des ensembles de données empiriques ou mécanistiques relativement plus complets, dotés d'un degré élevé de confiance ou de certitude dans les résultats de l'évaluation.

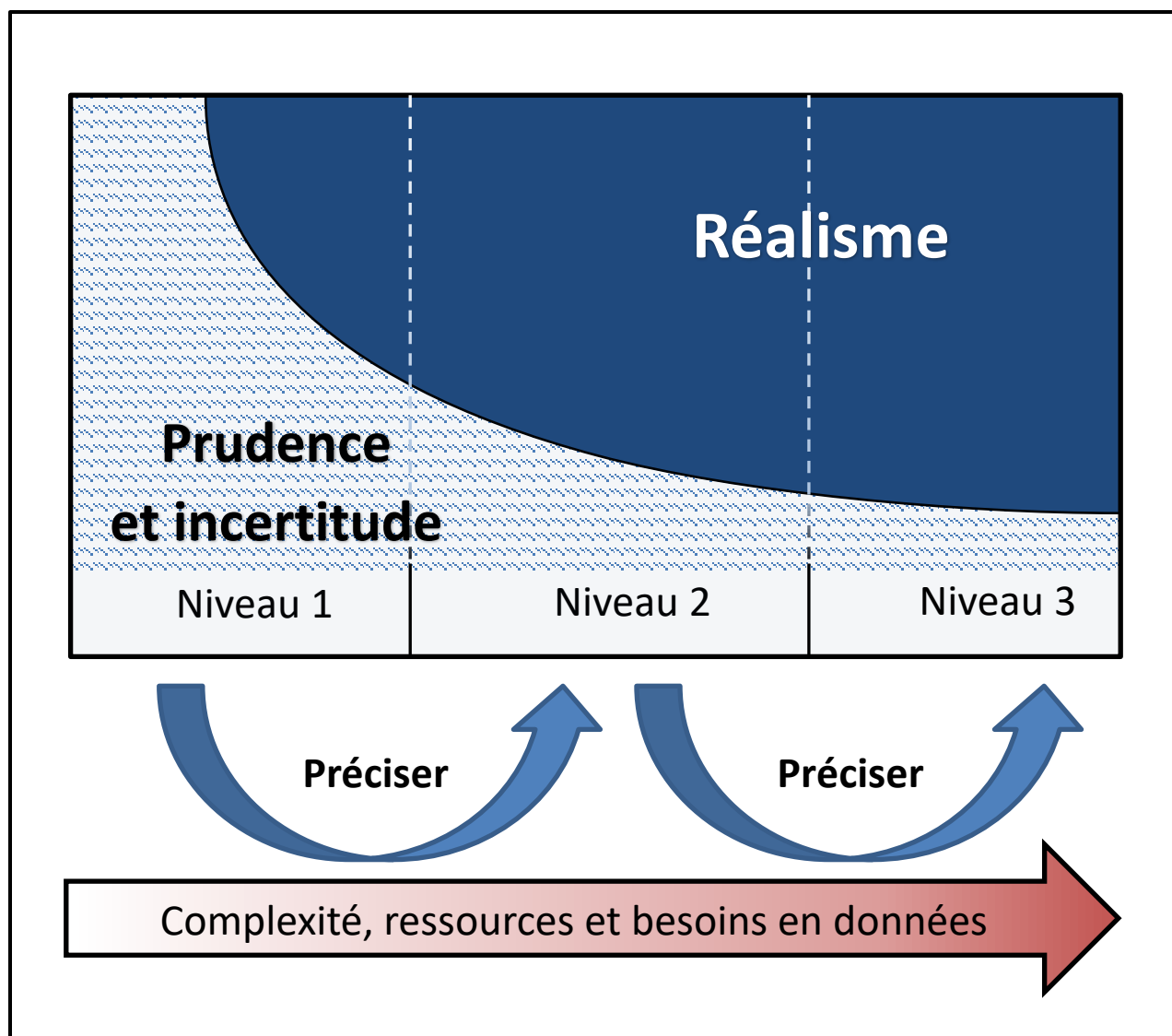


Figure 1. Représentation conceptuelle par niveaux pour l'évaluation des risques associés aux substances chimiques

Les évaluations réglementaires des risques s'appuient sur de multiples sources d'information et données probantes qui comprennent, sans s'y limiter :

- l'information accessible au public, telle que les bases de données et les revues scientifiques à comité de lecture;
- l'information recueillie ou produite par des associations industrielles et des intervenants, ou en collaboration avec eux;
- les activités de recherche, de suivi et de surveillance dirigées par le gouvernement du Canada;
- les données ou les évaluations provenant d'autres programmes fédéraux ou d'autres instances de réglementation (y compris les gouvernements provinciaux, territoriaux et étrangers).

Ces sources contribuent à l'information sur les propriétés physico-chimiques, les profils d'emploi au Canada, les concentrations dans les milieux naturels et les produits offerts aux consommateurs, les effets sur la santé et les données mécanistiques, ainsi que sur les voies d'exposition et la durée et la fréquence des expositions. Les données se rapportant au contexte canadien (p. ex., les produits utilisés au Canada, les espèces canadiennes ou les conditions environnementales représentatives de l'environnement canadien) sont privilégiées dans le choix des sources de données.

Souvent, nous ne disposons pas suffisamment de données expérimentales de surveillance ou de mesure pour caractériser avec certitude l'exposition et le danger. Dans certains cas, il est possible de produire des données expérimentales, et des essais empiriques (p. ex., des données sur les effets sur la santé) peuvent être réalisés par des intervenants de l'industrie ou des chercheurs de l'interne ou de l'externe. Lorsqu'il n'est pas possible de produire les données permettant l'évaluation des risques associés à une substance donnée ou à un groupe de substances donné, nous utilisons des outils de prévision tels que l'extrapolation, des méthodes de regroupement, la modélisation de l'exposition et les relations quantitatives structure-activité (RQSA). Ces outils de prévision constituent une solution de remplacement importante aux données expérimentales, fournissant des estimations permettant de combler les lacunes dans les données. Les outils de prévision supposent généralement que les substances ayant des structures chimiques similaires ont des propriétés physico-chimiques similaires et, donc, des caractéristiques de devenir dans l'environnement et des effets sur la santé similaires.

En outre, nous pouvons recourir à des valeurs par défaut ou au jugement d'un professionnel pour formuler des hypothèses et des valeurs qui préservent l'environnement ou la santé humaine. Pour déterminer les valeurs les plus appropriées pour l'évaluation des risques, nous prenons en compte l'incertitude dans les données, la pertinence des données pour l'évaluation et le degré de confiance dans les données.

La caractérisation des risques peut être décrite de manière qualitative ou quantitative. Dans la caractérisation quantitative du risque, il faut déterminer les concentrations de l'exposition et les niveaux d'effets critiques afin de calculer les [quotients de risque \(QR\) pour l'évaluation des risques pour l'environnement, ainsi que la marge d'exposition \(ME\) pour l'évaluation des risques pour la santé humaine](#). Des améliorations peuvent être apportées à l'estimation de l'exposition et appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte des lacunes dans les données ou des incertitudes dans l'ensemble de données. Le recours à des QR et à des ME introduit un élément quantitatif important dans l'application du principe du poids de la preuve pour déterminer la toxicité aux termes de la LCPE. Le QR est le rapport entre la concentration environnementale estimée (CEE) et la concentration estimée sans effet (CESE), qui est la concentration d'une substance dans un milieu naturel inférieure à laquelle il est peu probable que des effets nocifs se produisent (voir la section 3.7.1.2). Un QR supérieur ou égal à 1 suggère qu'une substance peut nuire à l'environnement, tandis qu'un QR inférieur à 1 laisse entendre qu'il est peu probable qu'une substance nuise à l'environnement, selon le scénario d'exposition précisé. De même, la ME désigne le rapport entre la concentration d'effet critique (souvent, la concentration sans effet indésirable observé) et la concentration d'exposition pour une durée et une voie données. Une ME cible est déterminée en fonction de l'effet critique et des incertitudes associées aux bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Une ME dérivée inférieure à la ME cible indique un potentiel de

risque pour la santé humaine. Cette méthode passant par la ME n'est pas indiquée pour les cancérrogènes sans seuil d'effet génotoxique (où le risque est associé à toutes les concentrations d'exposition).

2.3 Incertitudes et application des principes du poids de la preuve et de prudence

La LCPE oblige le gouvernement du Canada à appliquer :

« [...] le principe de la prudence, si bien qu'en cas de risques de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour reporter l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement. » (Canada, 1999)

Les ministres appliquent le principe du poids de la preuve (c.-à-d. une méthode de prise de décisions qui implique la prise en compte de multiples sources d'information et données probantes) et le principe de prudence lorsqu'ils procèdent à l'évaluation et à l'interprétation des résultats de l'évaluation de certaines substances, dont les nanomatériaux (ECCC, 2017). Le gouvernement du Canada (2017a) insiste sur l'importance d'appliquer les principes du poids de la preuve et de prudence lors de l'évaluation des substances chimiques, ainsi que de la prise en compte de l'incertitude dans le processus d'évaluation.

L'estimation des risques présente toujours un certain degré d'incertitude provenant de plusieurs sources, allant de l'incertitude des instruments de mesure scientifique au défi de l'extrapolation des données à des situations réelles. Il y a de l'incertitude à chaque étape de l'évaluation des risques et cette incertitude influe sur la conclusion à l'égard des risques. Une étape importante de l'évaluation des risques est l'évaluation des données probantes, des incertitudes qui leur sont associées et de leurs forces à soutenir une conclusion.

L'incertitude existe à chaque étape de l'évaluation des risques et influence la conclusion en la matière. Les rapports d'évaluation des risques doivent inclure des résumés qui reflètent et communiquent les incertitudes soulevées. Les incertitudes peuvent également résulter de lacunes dans les données. Le rapport d'évaluation des risques indique alors si des données plus solides permettraient de réduire les incertitudes et de renforcer la confiance globale dans la conclusion de l'évaluation. Les hypothèses utilisées en l'absence de données et le fondement de ces hypothèses sont décrits dans le rapport d'évaluation des risques (GC, 2014 et 2020a). L'application du principe de prudence dans l'évaluation des risques consiste à formuler des hypothèses prudentes, mais réalistes pour tenir compte des incertitudes, même si le degré de prudence appliqué est proportionnel au degré de certitude. Par exemple, faute de données, nous pourrions formuler une hypothèse prudente sur le pourcentage d'une substance absorbée par la peau d'un organisme ou d'un humain. Autre exemple, nous pourrions formuler une hypothèse prudente sur l'efficacité des pratiques de traitement des eaux usées pour estimer les concentrations d'exposition dans un plan d'eau récepteur (GC, 2017a).

3 Considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques

Leurs caractéristiques uniques des nanomatériaux peuvent modifier leurs effets, leur devenir et leur exposition. Par conséquent, les formes à l'échelle nanométrique sont évaluées séparément de leur forme traditionnelle. Dans la présente section, nous décrivons les modifications apportées aux méthodes d'essai et d'évaluation mises au point pour les substances chimiques traditionnelles, qui peuvent être nécessaires pour représenter les propriétés propres aux nanomatériaux.

3.1 Définition d'un nanomatériau pour la réglementation canadienne

Faute de disposer d'une définition réglementaire canadienne des nanomatériaux, les organismes de réglementation ECCC et SC utilisent la [définition ad hoc de Santé Canada](#) (GC, 2011). Si une définition réglementaire devait entrer en vigueur, elle aurait préséance. Selon la définition de travail, un « nanomatériau » désigne toute substance ou tout produit fabriqué et toute matière constitutive ou structure ou tout ingrédient ou dispositif :

- i. s'il est à l'échelle nanométrique dans au moins une dimension externe, ou s'il présente une structure interne ou en surface qui soit à l'échelle nanométrique;
- ii. s'il est plus petit ou plus grand qu'à l'échelle nanométrique dans toutes ses dimensions et s'il présente un ou plusieurs phénomènes ou propriétés à l'échelle nanométrique.

Aux fins de la présente définition :

- i. le terme « à l'échelle nanométrique » signifie 1 à 100 nanomètres (nm) inclusivement;
- ii. le terme « propriétés ou phénomènes à l'échelle nanométrique » signifie des propriétés qui sont attribuables à la taille et à leurs effets; ces propriétés se distinguent des propriétés chimiques ou physiques de chaque atome, de chaque molécule et des matériaux traditionnels;
- iii. le terme « fabriqué » comprend les processus techniques et la maîtrise de la matière.

Toutes les substances sous forme de particules ont une distribution granulométrique où la taille de la particule primaire est définie comme étant la ou les dimensions d'une seule particule discrète, non agglomérée et/ou non agrégée. Une substance sera évaluée en tant que nanomatériau si 10 % ou plus (en nombre) de ses particules primaires ont au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique. Il est alors recommandé d'utiliser une combinaison de différentes méthodes de mesure. Par ailleurs, en l'absence d'une distribution granulométrique en nombre, une substance sera évaluée comme un nanomatériau si au moins 1 % de ses particules primaires, en masse, a au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique.

Les particules nanométriques agglomérées³ ou agrégées⁴ (Commission européenne, 2011), aussi appelées « particules secondaires », peuvent présenter les mêmes propriétés que les particules non liées (primaires) à l'échelle nanométrique et peuvent se désintégrer ou libérer des nanoparticules au cours de

³ S'entend d'un « agglomérat » un ensemble de particules faiblement liées ou d'agrégats (p. ex., maintenues ensemble par les forces de van der Waals ou par un simple enchevêtrement physique).

⁴ S'entend d'un « agrégat » une particule composée de particules fortement liées ou fusionnées (p. ex., maintenues ensemble par des liaisons covalentes ou ioniques, ou celles découlant d'un frittage ou d'un enchevêtrement physique complexe), ou d'anciennes particules autrement combinées, où la superficie externe résultante est inférieure à la somme des superficies de chacune des composantes.

leur cycle de vie. Ainsi, les agglomérats et les agrégats, quelles que soient leurs dimensions externes, sont considérés comme étant des nanomatériaux dès que leurs particules constitutives (primaires) correspondent à la définition d'un nanomatériau.

3.2 Stratégies de regroupement des nanomatériaux

En 2014, le Conseil de coopération en matière de réglementation Canada–États-Unis (CCR) a défini sept catégories de nanomatériaux pouvant être regroupés selon leur composition chimique : nanotubes de carbone; carbone inorganique; oxydes métalliques et métalloïdes; métaux, sels métalliques et métalloïdes; points quantiques à semi-conducteurs; matières organiques et autres (CCR, n.d.). Cette classification peut fournir des renseignements sur les similitudes dans la composition chimique des nanomatériaux, mais elle ne peut pas tenir entièrement compte de la complexité des nanoformes (p. ex., des modifications à la taille, à la forme [morphologies] et/ou à la surface pour cibler différents comportements à l'échelle nanométrique) qui peuvent exister dans l'ensemble des nanomatériaux. Plusieurs organismes internationaux, tels que le Groupe de travail de l'OCDE sur les nanomatériaux manufacturés (GTNM) et GRACIOUS (Cadre de regroupement, d'extrapolation, de caractérisation et de classification pour l'évaluation réglementaire des risques liés aux nanomatériaux manufacturés et pour une conception plus sûre des produits nanotechnologiques), ont indiqué que l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux ne peut être menée à bien en regroupant uniquement les nanomatériaux de composition chimique similaire. Les récents concepts de regroupement des nanomatériaux vont au-delà de la composition chimique pour prendre en compte d'autres propriétés, telles que l'agglomération et la distribution granulométrique (OCDE, 2016 a; AEPC, 2017; GRACIOUS, 2017). Au Canada, les stratégies de regroupement pour l'évaluation des nanomatériaux aux termes de la LCPE font appel à une combinaison de la méthode du CCR et d'autres approches.

3.3 Identité et considérations physico-chimiques des nanomatériaux

La composition chimique et, parfois, les détails de la méthode de fabrication, servent à identifier une substance et à lui attribuer un n° CAS. Le n° CAS ne permet donc pas de distinguer les formes traditionnelles et les formes à l'échelle nanométrique d'une substance. En outre, il ne tient pas compte de la variabilité des nanoformes (p. ex., les formes ou les distributions granulométriques) qui pourraient être manufacturées pour une substance donnée sous ce n° CAS.

Quoique des travaux soient en cours à l'échelle internationale (p. ex., les normes de la série ISO/TS 80004 pour élaborer une terminologie et des définitions pour les termes généraux utilisés dans les nanotechnologies), il n'existe actuellement aucun ensemble de règles de nomenclature qui soit adopté par les instances de réglementation pour nommer et distinguer les nanoformes de même composition chimique. La multiplicité des formes nanométriques uniques d'une substance doit toutefois être établie et prise en compte lors de l'évaluation des risques. Faute d'avoir un consensus international sur un système de nomenclature pour les nanomatériaux, le n° CAS et les renseignements sur les propriétés physico-chimiques servent à identifier et à caractériser les diverses nanoformes. Dans l'évaluation canadienne exigée par la LCPE, toutes les variations physico-chimiques indiquées dans les sources de données ouvertes pour un nanomatériau donné sont prises en compte lorsqu'il n'y a pas de données précises sur les différentes nanoformes.

Bien que plusieurs propriétés, comme la composition chimique et les impuretés, soient utilisées dans la caractérisation des substances chimiques traditionnelles, d'autres sont propres à la caractérisation des nanomatériaux. Selon les nouvelles annexes du Règlement concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) (UE, 2018), la distribution granulométrique, la forme et la chimie de surface sont les propriétés minimales requises pour une identification correcte des nanomatériaux. Ces propriétés constituent également le fondement de l'identification des nanomatériaux dans l'évaluation des risques au Canada.

3.4 Devenir des nanomatériaux dans l'environnement

Les milieux naturels (p. ex. l'air, l'eau, le sol et les sédiments) sont des matrices complexes d'ions dissous, de matières organiques naturelles, de microparticules et de particules plus grosses, etc. Il est nécessaire de caractériser le milieu naturel à l'étude pour faire des prévisions exactes sur la persistance et le devenir dans l'environnement, car le comportement des nanomatériaux varie en partie en fonction de facteurs environnementaux externes, comme le pH et la force ionique du milieu environnant (Lin et Tian, 2010). La variabilité des milieux naturels peut donner lieu à un large éventail d'états possibles pour les nanomatériaux (p. ex. agglomérés et/ou transformés chimiquement), états qui pourraient également évoluer au fil du temps dans des conditions environnementales variables.

Après avoir été rejetés dans l'environnement ou intégrés dans un produit, les nanomatériaux subissent rapidement des transformations médiées chimiquement, physiquement ou biologiquement (Lowry *et al.*, 2012; Lead *et al.*, 2018). Le comportement des formes transformées de nanomatériaux, y compris leur devenir et leur persistance, peut être considérablement modifié par rapport à leur forme d'origine (telle que manufacturée). Les transformations varient à la fois en fonction de la nature des nanomatériaux vierges et des conditions environnementales (Lead *et al.*, 2018). L'évaluation des risques tient donc compte des effets des formes transformées en fonction des conditions environnementales, biologiques ou d'utilisation au cours du cycle de vie (p. ex., fabrication, transport, intégration dans un ou plusieurs produits, emplois, recyclage et élimination) des nanomatériaux, lorsque l'on dispose de données suffisantes. Cette méthode permet d'obtenir des scénarios d'exposition de l'environnement et de l'humain plus réalistes et de mieux comprendre les risques pour l'environnement ou la santé humaine associés aux nanomatériaux. La forme vierge d'un nanomatériau est plus facile à caractériser et, pour des raisons pratiques, les données dont on dispose pour réaliser une évaluation des risques peuvent ne prendre en compte que cette forme.

L'élaboration de méthodes permettant de détecter les nanomatériaux en présence de matrices complexes, ou de distinguer les substances naturelles et des substances traditionnelles provenant de nanomatériaux manufacturés, est en cours. Ces méthodes ne sont pas encore au point pour toutes les matrices. Par conséquent, notre évaluation des risques repose sur les modèles disponibles pour étayer les prévisions en matière de persistance et de devenir dans l'environnement, ainsi que les généralisations, les approximations et le jugement des experts, ce qui rend les hypothèses prudentes appropriées pour tenir compte des incertitudes et de la qualité des données (voir la figure 1).

Les modèles de devenir dans l'environnement reposant sur les propriétés physiques et chimiques, comme les modèles de répartition à l'équilibre, servant habituellement à estimer la répartition dans les milieux

naturels et le devenir des produits chimiques organiques dans l'environnement, ne sont pas précisément applicables aux nanomatériaux. Ces modèles ne tiennent pas compte des processus cinétiquement contrôlés, comme le comportement des colloïdes, la cinétique de dégradation et le comportement d'aggrégation, qui sont propres aux nanomatériaux. Malgré un manque général de données empiriques à l'appui des modèles de devenir dans l'environnement pour les nanomatériaux, des modèles pour déterminer le devenir et l'exposition des nanomatériaux sont en cours d'élaboration en s'appuyant conceptuellement sur des modèles élaborés pour les produits chimiques traditionnelles (Di Guardo et coll., 2018). Par exemple, des efforts fructueux ont été déployés pour adapter les modèles de fugacité pour prévoir le comportement des nanomatériaux dans l'environnement, à l'aide de paramètres comme la taille, la charge et l'agglomération (Utembe *et al.*, 2018). Des recherches ont été réalisées sur la fiabilité et l'utilisation de ces modèles dans l'évaluation des risques pour l'environnement (OCDE, 2021a).

Le devenir et la persistance de certains nanomatériaux dans l'environnement suivent des tendances générales pouvant être prévues. Par exemple, les nanomatériaux contenant un métal qui se dissocient peuvent libérer des ions métalliques qui se dissolvent dans un milieu aquatique (voir la section 3.8.1). L'ion métallique est considéré comme persistant au sens du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* pris en application de la LCPE, car s'il ne peut se décomposer davantage, même s'il peut se répartir dans les différents milieux environnementaux (ECCC et SC, 2017). Les formes nanométriques peu solubles peuvent être considérées comme persistantes et elles sont évaluées au cas par cas. Les nanomatériaux organiques, les polymères et les nanomatériaux à base de cellulose sont généralement dégradés dans l'environnement. Le devenir et la persistance des produits de leur dégradation dans l'environnement peuvent faire l'objet d'une évaluation approfondie. À l'aide des outils et du jugement d'experts, les modèles permettent de comprendre l'essentiel du devenir et de la persistance de certains nanomatériaux dans l'environnement.

3.5 Considérations relatives aux données pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux

Lors de la collecte des données et de leur pondération des données en fonction de leur pertinence et de leur fiabilité quand il s'agit de caractériser les risques associés à un nanomatériau, les mêmes principes que ceux élaborés pour les substances chimiques s'appliquent (GC, 2017b et 2020b). Lorsqu'ils examinent les données propres à un nanomatériau, les évaluateurs recueillent et comparent les données et examinent les données probantes qualitatives et quantitatives. Pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux nouveaux, les renseignements exigés par le RRSN (SC et P) et présentés par les déclarants servent de ressource de données primaires. En ce qui concerne l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux existants, les données présentées par les intervenants (obligatoirement ou volontairement) et par d'autres programmes fédéraux sont utiles pour déterminer les profils d'emploi et les quantités de nanomatériaux « commercialisés » au Canada.

Des sources telles que les bases de données existantes pour certains nanomatériaux, les modèles, les lectures croisées et les RQSA sont explorés pour combler les lacunes en matière de données, le cas échéant. Parmi les lacunes en matière de données dans l'évaluation des nanomatériaux, citons l'absence de concentrations mesurées pour un nanomatériau donné dans les milieux naturels ou dans des produits offerts aux consommateurs, les renseignements insuffisants sur la manière dont se transforment les

nanomatériaux tout au long de leur cycle de vie, l'incertitude sur les paramètres appropriés pour quantifier l'exposition et l'absence de modèles d'exposition et de modèles toxicocinétiques entièrement validés. En outre, dans certains cas, on ne dispose pas de données sur les effets de chaque nanoforme de même composition chimique (de même n° CAS) sur la santé. La dépendance à l'égard des données expérimentales pour combler les lacunes en matière de données pour chaque nanoforme impose des limites temporelles et financières importantes, ainsi qu'en ce qui concerne le nombre d'animaux requis pour les essais portant sur les effets sur la santé. Par conséquent, pour évaluer rigoureusement les risques associés aux nanomatériaux, on explore des stratégies visant à combler les lacunes en matière de données et à contourner les difficultés, comme celles de recourir à des bases de données existantes, à des modèles, au regroupement, à l'extrapolation et aux RQSA, et en appliquant également les principes du poids de la preuve et de prudence, comme décrites dans la section 2.3.

3.5.1 Bases de données et modèles

Des organisations internationales (p. ex., la Commission européenne) élaborent actuellement plusieurs bases de données sur les nanomatériaux, lesquelles sont décrites dans un rapport technique du Centre commun de recherche de la Commission européenne (CCR, 2017). Ces bases de données fournissent des renseignements sur les propriétés physico-chimiques (p. ex., la taille, la forme et la composition), l'utilisation de certains nanomatériaux et l'exposition à certains nanomatériaux, y compris des données mesurées du domaine public pour des scénarios d'exposition précis. Elles permettent de déterminer les principaux facteurs qui influent sur la libération des nanomatériaux, renseignent sur l'évaluation de l'exposition environnementale et humaine associée à un produit donné et contribuent à préciser les estimations de l'exposition dans l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine.

Des modèles d'exposition humaine et environnementale propres aux nanomatériaux peuvent être utilisés pour estimer l'exposition humaine aux nanomatériaux, les concentrations de nanomatériaux dans divers milieux naturels et le devenir dans l'environnement (Kuhlbusch *et al.*, 2018). Par exemple, comme indiqué à la section 3.4, les principales propriétés physico-chimiques (p. ex. la taille des particules, la dissolution, la vitesse de dispersion et l'agglomération) sont utilisées pour faire des prévisions éclairées sur la persistance et le devenir des nanomatériaux dans l'environnement. Le GTNM de l'OCDE a établi un répertoire des modèles d'évaluation de l'exposition humaine et environnementale aux nanomatériaux manufacturés dans l'évaluation des risques (OCDE, 2021 a, b, c, d). En fonction de ses objectifs, chaque modèle mis au point peut avoir une portée et un domaine d'application différents. Il est donc essentiel que les modèles correspondent bien aux scénarios pertinents de l'évaluation des risques.

3.5.2 Méthode d'extrapolation pour l'évaluation des nanomatériaux

L'extrapolation est une stratégie employée pour l'évaluation des risques associés aux produits chimiques qui consiste à extrapoler des données provenant de substances similaires (selon un ou plusieurs des éléments suivants : structure chimique, propriétés physico-chimiques, fonction, mode d'action toxicologique, etc.) pour combler les lacunes dans les données d'une substance cible soumise à une évaluation des risques. Aux fins de l'identification des dangers, l'extrapolation est propre à un paramètre, ce qui signifie que pour chaque paramètre, il peut être nécessaire d'avoir différentes substances de référence. En outre, les études sur lesquelles repose l'extrapolation doivent fournir des renseignements sur les paramètres ou les effets pertinents (GC, 2020c). Comme les interactions et les comportements des

nanomatériaux sont principalement régis par leurs propriétés physico-chimiques, les stratégies d'extrapolation pour les nanomatériaux insistent sur l'importance des propriétés physico-chimiques propres aux nanomatériaux, prenant en compte la structure, la composition et la toxicocinétique des nanomatériaux (AEPC, 2017).

Les regroupements peuvent faciliter l'extrapolation. Les nanomatériaux qui ont une structure, des propriétés physico-chimiques ou une toxicocinétique similaires sont susceptibles d'avoir des caractéristiques toxicologiques communes et peuvent être considérés comme un groupe. La méthode d'extrapolation par regroupement permet de prévoir les propriétés physico-chimiques, les effets sur la santé humaine et sur l'environnement et le devenir dans l'environnement des substances cibles à partir des données sur des substances de référence du même groupe (Oomen *et al.*, 2015; AEPC, 2016; Lamon *et al.*, 2019). Même si les stratégies de regroupement des nanomatériaux insistent sur l'importance des similitudes physico-chimiques, les propriétés les plus importantes des nanomatériaux pour les effets sur l'environnement et la santé humaine peuvent différer. Les stratégies de regroupement et d'extrapolation employées peuvent donc différer d'une évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine associés aux nanomatériaux à l'autre.

En ce qui concerne les nanomatériaux, l'extrapolation permet de combler les lacunes en matière de données sur les dangers possibles d'une nanoforme précise (cible) à l'aide de données obtenues sur d'autres nanoformes (c.-à-d. des variantes d'un même nanomatériau) ou sur la forme non nanométrique correspondante (matériau traditionnel). La méthode d'extrapolation d'une nanoforme à une autre vise à accroître la somme de données disponibles pour une nanoforme cible à l'aide des données provenant d'autres variantes (sources) du même nanomatériau, à condition de pouvoir démontrer clairement qu'il existe des similitudes dans leurs propriétés physico-chimiques, surtout en ce qui concerne les principaux paramètres, comme la distribution granulométrique, la forme et la chimie de surface de la particule primaire. En outre, une extrapolation d'une nanoforme à une autre exige que l'exposition, la distribution (devenir/toxicocinétique) et le danger associés à la nanoforme cible soient similaires, voire inférieurs, aux nanoformes sources (AEPC, 2016). La méthode recommandée pour une extrapolation d'une nanoforme à une autre nécessite des données sur les paramètres physico-chimiques de chaque nanoforme. Il s'agit d'un point de départ important pour mieux comprendre le comportement, le devenir, la toxicocinétique et les effets des nanomatériaux, qui sont essentiels pour justifier scientifiquement le regroupement et l'utilisation des données pour une extrapolation. D'autre part, il est possible de recourir à l'extrapolation entre le matériau traditionnel et sa forme nanométrique de même composition chimique pour éclairer l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux sur certains paramètres. Il peut y avoir une somme relativement importante de données sur les propriétés physico-chimiques, les dangers et l'exposition associés au matériau traditionnel d'un nanomatériau donné que l'on peut utiliser pour comprendre le comportement possible du nanomatériau cible. Pour tenir compte des incertitudes associées à l'extrapolation des données pour les nanomatériaux, on peut appliquer des facteurs d'incertitude supplémentaires pendant la caractérisation des risques.

3.5.3 Relations quantitatives structure-activité pour les nanomatériaux

La relation quantitative structure-activité (RQSA) est un modèle statistique permettant de prédire les effets à l'aide de descripteurs chimiques tels que les similitudes structurales, la présence de fragments de

structure et les propriétés physico-chimiques. Les RQSA dégagent une relation entre des descripteurs chimiques ou biologiques et une autre propriété ou caractéristique mesurée. Pour l'heure, la mise au point de RQSA pour les nanomatériaux présente certains défis en raison de lacunes dans les données expérimentales sur les propriétés physico-chimiques et les effets de ces matériaux, ainsi que de la difficulté à définir de bons descripteurs (chimiques, morphologiques ou autres) des nanomatériaux. Aucune RQSA n'a encore été mise au point pour être appliquée de façon générale aux nanomatériaux. Lorsque des RQSA acceptables auront été élaborées et que leur utilisation dans le cadre de l'évaluation réglementaire des risques aura été vérifiée, il sera envisageable de les intégrer dans la méthode canadienne d'évaluation des risques pour les nanomatériaux.

3.5.4 Choix des paramètres pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux

Habituellement, dans l'évaluation des risques des substances chimiques, on emploie des unités simples (p. ex., masse ou masse par unité de volume) pour quantifier la substance dans la caractérisation de l'exposition et des effets. En ce qui concerne les nanomatériaux, ces unités ne sont pas toujours les plus appropriées. Par exemple, la superficie, ainsi que le nombre ou le volume de particules fournissent généralement une meilleure indication des effets des nanomatériaux sur la santé ou l'environnement. En raison de la diversité des propriétés physico-chimiques d'un nanomatériau qui peuvent modifier ses effets, il n'existe aucun consensus international sur le paramètre à privilégier pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux (AEPC, 2017). Cependant, il a été démontré que certains paramètres sont appropriés pour déterminer certains effets et types de nanomatériaux (Delmaar *et al.*, 2015). Par exemple, on a déjà proposé la superficie comme paramètre pour exprimer la concentration dans l'air relativement à des effets locaux (Braakhuis *et al.*, 2016). D'autres études réalisées sur des nanoparticules de métal et d'oxyde métallique enrobées rapportent que le volume des particules est le paramètre de dosage à privilégier pour décrire leurs effets sur divers organismes aquatiques et sur des lignées cellulaires de mammifères et de poissons (Simkò *et al.*, 2014; Verschoor *et al.*, 2019). Les études qui font état de paramètres propres aux nanoparticules (c.-à-d. fondées sur la superficie des particules, ainsi que sur leur nombre ou leur volume), en plus des paramètres habituels, sont particulièrement utiles pour la caractérisation de l'exposition et des risques associés aux nanomatériaux. Malheureusement, les études sur les nanomatériaux publiées à ce jour ne sont pas cohérents en ce qui concerne l'utilisation des paramètres d'exposition ou d'effet sur la santé et l'environnement, ce qui rend la comparaison entre les études difficile. En ce qui a trait à l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux aux termes de la LCPE, les paramètres visant à déterminer l'exposition et les effets sur la santé ou l'environnement doivent être exprimés dans les mêmes unités ou dans des unités interconvertibles, et la pertinence des paramètres utilisés doit être examinée au cas par cas.

3.6 Approches de caractérisation de l'exposition de l'environnement et de la santé humaine aux nanomatériaux

La caractérisation de l'exposition décrit la concentration (quantité) estimée ou réelle d'une substance qui atteint un système biologique. L'évaluation de l'exposition a pour objectif de déterminer la source, le type, l'ampleur, la fréquence et la durée du contact avec la substance en question. Pour caractériser l'exposition environnementale et humaine, il est essentiel de savoir de quelle façon une substance est fabriquée et utilisée au Canada. Parmi les utilisations, notons des applications industrielles, commerciales ou grand public qui peuvent éclairer la caractérisation de l'exposition directe (p. ex., directement par l'utilisation

d'un produit ou la consommation d'un aliment) et la caractérisation de l'exposition indirecte (p. ex., de l'environnement par l'élimination de produits de consommation). L'élimination des produits en fin de vie éclaire également la caractérisation de l'exposition. Le cas échéant (p. ex., si une substance est présente dans divers aliments et produits de soins personnels), l'exposition combinée ou agrégée (exposition à la même substance par plusieurs voies d'exposition) est examinée.

En ce qui concerne les nanomatériaux, il est particulièrement important de caractériser la forme du produit (p. ex., vaporisateur, crème, gel, solide) et l'état dans lequel le nanomatériau est présent dans la matrice du produit (p. ex., lié à la surface ou en suspension dans le produit) pour déterminer son potentiel de libération et sa disponibilité pour l'exposition. Dans un premier temps, on peut supposer que le nanomatériau est entièrement à l'état libre (et disponible pour l'exposition), mais dans les cas où les nanomatériaux sont intégrés dans des matériaux solides et où on a fait la preuve d'une liaison chimique à l'intérieur ou à la surface de la matrice, on doit envisager de préciser les taux de libération. On s'attend généralement à ce que le taux de libération des nanomatériaux à partir de produits liquides ou en poudre soit plus élevé que celui de nanomatériaux intégrés dans des produits de consommation solides (Dekkers *et al.*, 2016). Le taux de libération d'un nanomatériau donné depuis une matrice de produit peut être précisé à l'aide d'une extrapolation de l'exposition, c'est-à-dire en utilisant les données de libération d'un autre nanomatériau provenant de la même matrice de produit ou d'une matrice de produit similaire, obtenues dans des conditions d'utilisation similaires. Il importe aussi de tenir compte des facteurs contrôlant la libération des nanomatériaux, des critères de définition d'une similitude et de toute incertitude supplémentaire associée à cette caractérisation de l'exposition par extrapolation. Une telle méthode peut être complémentaire à la modélisation de l'exposition dans le cadre de la caractérisation de l'exposition aux nanomatériaux.

3.6.1 Exposition de l'environnement aux nanomatériaux

3.6.1.1 Détermination des scénarios d'exposition de l'environnement et considérations connexes

Lorsque cela est approprié et possible, l'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux selon le présent cadre comprend une estimation quantitative de l'exposition pour les voies d'exposition pertinentes. Par exemple, les conditions de l'environnement peuvent favoriser la suspension, la dissociation ou l'aggrégation, influant ainsi sur le devenir, puis sur les voies d'exposition. On établit les scénarios d'exposition les plus susceptibles d'être utilisés pour la détermination du risque au début du processus d'évaluation des risques, en vue de les améliorer. L'exposition est quantifiée d'après le potentiel de libération le plus élevé, ou après une caractérisation du devenir dans l'environnement qui semble indiquer une exposition potentiellement préoccupante. La caractérisation de l'exposition est axée sur les scénarios d'exposition les plus probables et les plus pertinents en ce qui concerne l'environnement.

Pour de nombreuses activités commerciales et industrielles, ECCC a réuni les paramètres par défaut généralement admis pour la modélisation de l'exposition selon certains scénarios d'utilisation de substances chimiques (p. ex., les jours de fonctionnement et les coefficients d'émission). En outre, les caractéristiques propres au Canada, comme la fréquence de la libération dans l'environnement et la durée de l'exposition potentielle, peuvent servir à déterminer l'exposition de l'environnement. Bien qu'il soit préférable d'utiliser des données d'emplois précises, en l'absence de telles données, on peut utiliser des valeurs par défaut ou les valeurs précédemment établies.

3.6.1.2 Concentrations estimées dans l'environnement

Une valeur importante utilisée pour caractériser le risque associé à un nanomatériau est la concentration dans l'environnement. Les paramètres d'entrée utilisés pour caractériser l'exposition peuvent comprendre des paramètres propres au nanomatériau fondés sur la superficie, le nombre de particules, etc. On effectue des calculs pour les nanomatériaux dans différents milieux (eau, sol, air et/ou sédiments) afin de prévoir la concentration, qui est représentée comme une concentration estimée dans l'environnement (CEE).

Le milieu aquatique est le milieu le plus souvent caractérisé pour les substances chimiques. Il sert à évaluer l'exposition aux nanomatériaux dans le cadre de la caractérisation de niveau 1 de l'exposition (voir la figure 1), pourvu qu'il existe une voie d'introduction dans les milieux aquatiques. En pareil cas, la CEE aquatique (CEE_{aq}) est calculée à partir de la quantité totale de nanomatériaux utilisée par année (Q), de la fraction de perte de la substance dans les eaux usées (L), du taux d'élimination de la substance dans les eaux usées par le système de traitement des eaux usées pertinent (R), de la durée totale du rejet (N), du débit des effluents sortant du système de traitement des eaux usées (F) et du facteur de dilution pour le plan d'eau récepteur (D).

$$CEE_{aq} = \frac{[Q \times L(1 - R)]}{N \times F \times D}$$

Les résultats des scénarios clés, sous la forme d'une CEE, sont exprimés sous forme de valeurs uniques ou de distributions, ou d'une fourchette de valeurs pour chaque scénario. On compare ces CEE aux données sur les effets sur l'environnement afin d'obtenir les quotients de risque (QR) associés à un nanomatériau. Les CEE peuvent également être calculées, à l'aide d'une méthode similaire, pour les produits de dégradation du nanomatériau ou de ses fragments.

Il existe une vaste gamme de CEE qui peuvent être estimées à partir de la fabrication et de la préparation d'un nanomatériau, et des CEE peuvent également être calculées pour l'utilisation et l'élimination de ce produit et la libération ultérieure potentielle du nanomatériau une fois incorporé dans un produit.

3.6.2 Exposition humaine aux nanomatériaux

L'évaluation de l'exposition humaine aux nanomatériaux conformément au présent cadre prend en compte le potentiel d'exposition de la population canadienne générale par l'utilisation de produits offerts aux consommateurs, par l'alimentation et par les milieux naturels (p. ex., l'air ambiant et intérieur, le sol, la poussière et l'eau), ainsi que le potentiel d'exposition des populations vulnérables (p. ex., les enfants et les femmes enceintes).

Dans le présent cadre, l'exposition directe aux nanomatériaux par des produits offerts aux consommateurs est une source critique d'exposition humaine à prendre en compte dans l'évaluation des nanomatériaux. On prend en compte toutes les utilisations des nanomatériaux trouvées au Canada pour dresser un tableau représentatif de tous les produits et processus (potentiels) tout au long du cycle de vie des nanomatériaux. Les données sur les utilisations commerciales obtenues par des enquêtes menées en

vertu de l'article 71 de la LCPE et auprès de partenaires de programmes de SC sont particulièrement éclairantes pour comprendre les utilisations au Canada entraînant une exposition humaine. Les sources publiques, notamment les dépôts de fiches de données de sécurité ou les rapports ou bases de données d'organismes gouvernementaux internationaux, peuvent également être utiles pour caractériser les utilisations commerciales et de consommation potentielles au Canada. Les données sur l'utilisation propre à des produits sont utiles pour améliorer l'estimation de l'exposition. Santé Canada a récemment publié les [facteurs d'exposition employés dans l'évaluation des risques pour la santé humaine](#) dans le cadre du PGPC, notamment le groupe d'âge, le poids corporel, la superficie corporelle, les taux d'inhalation, etc. Tous ces facteurs, s'il y a lieu, sont pris en compte dans l'évaluation de l'exposition humaine aux nanomatériaux. De plus, en ce qui concerne certains types de produits, comme les produits de soins personnels, SC a établi des paramètres d'exposition pour des modèles d'exposition des consommateurs, notamment la fréquence et la durée d'utilisation et la quantité de produit appliquée.

Pour chaque voie d'exposition, l'évaluation de l'exposition humaine aux nanomatériaux comprend la prise en compte des concentrations de nanomatériaux dans les produits, les aliments et les milieux naturels, les quantités utilisées, les propriétés physiques (p. ex., la taille, la forme), les caractéristiques (p. ex., la rigidité, la durabilité), le devenir et la transformation dans les milieux naturels (en ce qui concerne l'exposition indirecte), l'effet possible d'une transformation gastro-intestinale des nanomatériaux sur la toxicité, ainsi que le potentiel de libération des nanomatériaux provenant de produits au cours des différents stades de leur cycle de vie.

Il est possible de mieux estimer l'exposition en appliquant des fractions d'absorption empiriques, modélisées ou obtenues par extrapolation aux voies d'exposition pertinentes. En ce qui concerne l'absorption, il faut également prendre en compte le potentiel de dissolution dans les liquides ou milieux biologiques pertinents (p. ex., le liquide pulmonaire, la sueur artificielle et le liquide de stimulation du tube digestif).

3.7 Approches pour caractériser les effets des nanomatériaux sur l'environnement et la santé humaine

3.7.1 Caractérisation des effets sur l'environnement

La caractérisation des effets sur l'environnement a pour principal objectif de déterminer ou d'estimer la concentration seuil de danger possible d'une substance, qui devrait être associée à un niveau inacceptable d'effets nocifs chez les organismes sensibles dans l'environnement canadien (Environnement Canada, 2007). La caractérisation des effets sur l'environnement repose sur deux grands facteurs. Tout d'abord, les caractéristiques de la substance qui influent le plus sur la biodisponibilité⁵, le mode d'action toxique et la réponse toxique. Les sections 3.7.1.1 à 3.7.1.3 traitent de la caractérisation des effets sur l'environnement au moyen des caractéristiques des substances. La bioaccessibilité⁶ est également définie par rapport à la biodisponibilité dans la section 3.7.1.1. Le deuxième facteur regroupe les facteurs externes qui influent sur la toxicité et comprend des facteurs d'atténuation environnementaux. Ceux-ci sont abordés dans la section 3.7.1.4. en rapport avec les caractéristiques environnementales. Enfin, dans la section 3.7.1.5, on résume la méthode utilisée pour évaluer les effets des nanomatériaux sur l'environnement.

3.7.1.1 Bioaccessibilité et biodisponibilité dans l'environnement

Dans la caractérisation d'un nanomatériau à l'aide de ses fractions biodisponibles, on peut prendre en compte les effets du nanomatériau avec plus de précision (Juganson *et al.*, 2015; Keller *et al.*, 2010; OCDE, 2012b). Un nanomatériau libéré devrait être évalué en fonction du fractionnement de chaque forme, de sa répartition dans l'environnement et de sa solubilité. De nombreux facteurs peuvent influencer sur la biodisponibilité des nanomatériaux présents dans l'environnement. La forme libérée du nanomatériau (sous forme de particule primaire, d'ion dissous ou de particule agglomérée [secondaire]) lors de son introduction dans l'environnement influe sur sa biodisponibilité pour les organismes exposés. De plus, la solubilité d'un nanomatériau dans l'eau joue un rôle important dans sa biodisponibilité pour les espèces aquatiques. La bioaccessibilité d'un nanomatériau, ou la fraction bioaccessible du nanomatériau, correspond à son potentiel de venir en contact et d'interagir avec des récepteurs de l'environnement, et elle varie en fonction des caractéristiques de l'environnement. La bioaccessibilité est importante pour déterminer si, par exemple, un nanomatériau à haute densité peut descendre dans la colonne d'eau rendant, ce qui rend le nanomatériau davantage bioaccessible aux organismes benthiques. De plus, un nanomatériau pourrait ne pas être bioaccessible s'il est séquestré. La bioaccessibilité est un facteur qui a

⁵ La biodisponibilité est la quantité de nanomatériau absorbé provenant de l'environnement et qui est disponible pour causer une réponse biologique chez un organisme. L'absorption peut comprendre une liaison à des membranes cellulaires ou une diffusion à travers les membranes de cellules. Il est à noter que l'absorption comprend la bioaccumulation (McLaughlin, Lanno, 2014). La biodisponibilité est la combinaison de la propriété intrinsèque d'une substance (qui dépend des propriétés de la substance) et de sa bioaccessibilité.

⁶ La bioaccessibilité représente le potentiel d'un nanomatériau sous forme soluble d'être biodisponible, mais sans l'être nécessairement, et qui est déterminé par la désorption ou la dissolution d'un contaminant (à partir d'une phase solide) par l'extraction d'une substance chimique dans le milieu naturel (habituellement des sols, des déchets ou des sédiments) (McLaughlin, Lanno, 2014). D'après cette définition, l'ampleur du bassin bioaccessible de la substance chimique n'est jamais inférieure à celle du bassin biodisponible et ce bassin pourrait également être appelé « bassin potentiellement biodisponible », étant donné l'absence de contrainte spatiale ou temporelle. La bioaccessibilité est directement liée aux caractéristiques de l'environnement.

une incidence sur la biodisponibilité d'un nanomatériau, car elle permet de déterminer la fraction de la substance pouvant être biodisponible selon les caractéristiques environnementales. En résumé, la fraction bioaccessible représente l'estimation des effets du milieu naturel (compte tenu de ses caractéristiques particulières) sur la biodisponibilité d'une substance.

Les fractions biodisponibles d'un nanomatériau représentent les fractions dans l'environnement ayant le plus de chances d'être absorbées par des récepteurs de l'environnement. Il est également possible que des formes plus biodisponibles du nanomatériau soient produites pendant la fabrication, ou à d'autres stades du cycle de vie des nanomatériaux (p. ex., avec la dégradation d'un enrobage ou après une transformation physique ou chimique) (Oomen *et al.*, 2018). Par exemple, la forme transformée d'un nanomatériau après sa libération peut également avoir une incidence sur sa biodisponibilité. La bioaccessibilité et la biodisponibilité peuvent être étroitement liées. Par exemple, des facteurs environnementaux comme le pH et les forces ioniques peuvent également influencer sur l'agglomération d'un nanomatériau, laquelle peut avoir une incidence sur l'absorption « active » ou « passive » du nanomatériau par des organismes. Dans une approche simplifiée (au niveau le plus bas), la forme la plus biodisponible d'un nanomatériau peut être considérée comme étant la seule forme présente. Pour des précisions sur l'approche simplifiée de l'évaluation des risques pour l'environnement, fondée sur les fractions de solubilité et de biodisponibilité, dans la section 3.8.1.

3.7.1.2 Détermination des valeurs de toxicité pour l'environnement

Il existe deux grandes façons d'aborder l'évaluation de la toxicité d'une substance donnée pour l'environnement. Dans les deux cas, le but est le même : estimer le seuil de faible toxicité auquel des effets nocifs sont attendus chez les organismes les plus sensibles. Lorsque l'ensemble des données sur la toxicité pour l'environnement est suffisant pour une substance donnée, il est possible d'établir une distribution de la sensibilité des espèces (DSE)⁷. Lorsque les ensembles de données sont rares, une valeur critique de la toxicité (VCT) est extraite des données disponibles. La VCT désigne la plus faible concentration d'une substance (ou d'un produit de dégradation ou de transformation d'une substance) à laquelle un effet nocif est observé chez l'espèce la plus sensible dans un milieu donné, selon un ensemble de données pertinentes et fiables (Environnement Canada, 2007). La DSE ou la VCT est déterminée pour un nanomatériau dans chacun des milieux naturels où une exposition est prévisible. Afin de sélectionner la valeur appropriée correspondant à une faible toxicité du nanomatériau chez les organismes aquatiques, ECCC suit les méthodes et les recommandations du Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME, 2007).

Pour chaque milieu naturel, toutes les données relatives aux effets sur l'environnement recueillies pour un nanomatériau donné sont comparées à celles des formes les plus biodisponibles et sont soumises à toutes les normalisations de l'ensemble de données qui sont nécessaires pour comparer les paramètres de toxicité de durée, de type d'effets et d'ampleur des effets aux paramètres déclarés (Okonski *et al.*, 2021). L'ensemble des paramètres critiques retenus doit être représentatif des conditions d'exposition

⁷ La distribution de la sensibilité des espèces (DES) désigne la distribution statistique décrivant la variation, dans un ensemble d'espèces, de la toxicité d'un composé ou d'un mélange particulier (Posthuma *et al.*, 2002). De cette distribution de la sensibilité des espèces, on choisit la concentration définissant le niveau de tolérance le plus faible (par exemple, 95 %) pour assurer un degré précis de protection des espèces.

prévues et y être lié, dans la mesure du possible. Les données sur la toxicité à long terme sont plus susceptibles d'être utilisées directement dans l'ensemble de données comparatives, car elles représentent de façon plus réaliste l'exposition de l'environnement aux substances persistantes comme les nanomatériaux métalliques (Environnement Canada, 2007).

3.7.1.3 Concentrations estimées sans effet dans l'environnement

La concentration estimée sans effet (CESE) représente la concentration d'une substance dans un milieu naturel inférieure à laquelle il est peu probable que des effets indésirables se produisent dans une population, généralement à la suite d'une exposition chronique ou à long terme (Okonski *et al.*, 2021). La CESE sert à la caractérisation des risques. Lorsque la valeur de toxicité représentative est déterminée à l'aide d'une DSE, le cinquième centile de la DSE correspond à la CESE, sans qu'un facteur d'évaluation (FE) soit nécessaire. Sinon, on calcule la valeur de la CESE en divisant la VCT par un facteur d'évaluation.

$$CESE = \frac{VCT}{FE}$$

La méthode permettant d'estimer un facteur d'évaluation repose sur l'extrapolation pour tenir compte des variations intraspécifiques et interspécifiques ainsi que de l'exposition à court terme et à long terme (Okonski *et al.*, 2021). La méthode exclut les considérations relatives aux variations intralaboratoires et interlaboratoires, ainsi qu'aux variations entre le laboratoire et le terrain, mais comprend l'extrapolation de la durée de l'exposition (du court terme au long terme), des effets létaux aux effets sublétaux et des concentrations à effets médians aux concentrations à effets faibles ou nuls, ainsi que la prise en compte du mode d'action toxique. L'orientation formulée par Okonski *et al.* (2021) pour quantifier le mode d'action n'est pas applicable aux nanomatériaux inorganiques, et le jugement d'un professionnel peut être appliqué pour estimer ce facteur. Les CESE peuvent également être exprimées en tant que fonctions des facteurs environnementaux, ou en tant que CESE propres au site, lorsque l'on dispose de données suffisantes pour établir ces relations (voir la section suivante). La fraction biodisponible d'une substance étant d'un intérêt primordial pour la comparaison avec la valeur estimative de l'exposition, les CESE peuvent être calculées pour représenter la fraction biodisponible (CESE_{biodisponible}) plutôt que la concentration totale du nanomatériau (CESE_{total}).

3.7.1.4 Facteurs modifiant la toxicité pour l'environnement

Les caractéristiques du milieu récepteur comme le pH, la matière organique dissoute, la dureté de l'eau, la capacité d'échange cationique et la température peuvent varier et, par conséquent, modifier la toxicité d'un nanomatériau pour les organismes exposés (Liu *et al.*, 2017). Par exemple, différents environnements peuvent influencer sur le devenir des nanomatériaux dans les revêtements de surface, ce qui aura une grande incidence sur l'évaluation ou la prédiction de la bioaccumulation et de la toxicité possible d'un nanomatériau (Utembe *et al.*, 2018). Si possible, la caractérisation globale des risques associés à un nanomatériau doit tenir compte de cet effet du milieu environnant sur sa toxicité. Après la compilation et l'évaluation des effets sur l'environnement d'un nanomatériau dans différentes matrices (eau, sol ou sédiments), il est possible d'appliquer un facteur modifiant la toxicité (FMT). Le FMT tient compte des variations découlant des différences possibles de ses effets en fonction de ces facteurs externes (pour des précisions, veuillez consulter les méthodes et recommandations du CCME du document CCME de 2007 en référence). Les FMT permettent une meilleure concordance entre les valeurs

estimations des effets sur l'environnement et les valeurs estimatives de l'exposition dans le cadre de la caractérisation des risques.

3.7.1.5 Propriétés à l'échelle nanométrique ayant une incidence sur la caractérisation des effets sur l'environnement

Les analyses des doses et des concentrations causant un effet constituent un élément important de l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux. En raison de leur petite taille et de leur superficie relativement plus grande, les nanomatériaux peuvent traverser les barrières biologiques et interagir plus directement dans la structure cellulaire comparativement à la même substance dans sa forme traditionnelle. Il n'existe actuellement aucune pratique harmonisée pour évaluer l'incidence des propriétés à l'échelle nanométrique (chimie de surface, effets de la forme et de la taille) sur les récepteurs environnementaux. Certaines lignes directrices pour les essais et certains documents d'orientation de l'OCDE relatifs aux paramètres environnementaux ont été proposés ou sont en cours de préparation afin de combler ces lacunes dans le régime d'analyses réglementaires des nanomatériaux (pour des précisions, veuillez consulter le document [Nanomet](#) de l'OCDE). Il a également été suggéré d'adapter les lignes directrices et les documents d'orientation existants pour les substances traditionnelles afin de prendre en compte les propriétés à l'échelle nanométrique des nanomatériaux. Une fois établis, les pratiques harmonisées, les lignes directrices et les documents d'orientation devraient être adoptés et intégrés à l'approche canadienne.

Faute d'avoir des lignes directrices de l'OCDE ou un document d'orientation qui soient publiés, propres aux nanomatériaux, relativement à un paramètre environnemental particulier, ECCC emploie des stratégies de rechange pour prendre en compte les propriétés nanométriques des nanomatériaux. Bien que les effets physiques (effets générés par une forme et une taille particulières, et effet d'une superficie élevée) des nanomatériaux sur les organismes dans l'environnement soient en grande partie inconnus, il semble exister, pour certains nanomatériaux, une corrélation entre la taille des particules et la toxicité exprimée par l'exposition aux nanomatériaux de même composition chimique (Seitz *et al.*, 2014; Van Hoecke *et al.*, 2009). Si cela est justifié, on peut choisir le nanomatériau présentant la plus grande similitude morphologique pour une extrapolation sur la biodisponibilité et la toxicité. Par ailleurs, comme la biodisponibilité et la toxicité peuvent davantage varier en fonction des groupes fonctionnels présents à la surface du nanomatériau (Bundschuh *et al.*, 2018), ces groupes fonctionnels de surface peuvent être évalués sur le plan de la toxicité pour les récepteurs environnementaux en tant que substances indépendantes.

3.7.2 Approche de caractérisation des effets des nanomatériaux sur la santé humaine

Les caractéristiques physico-chimiques de certains nanomatériaux peuvent influencer sur le caractère dangereux global de ces nanomatériaux pour la santé humaine. Comme on l'a indiqué pour les paramètres environnementaux, la petite taille de ces substances peut leur permettre de traverser les barrières biologiques et interagir plus directement avec la machinerie cellulaire que leur forme traditionnelle. Étant des particules discrètes, les nanomatériaux peuvent exercer des effets par divers processus directs ou indirects à l'extérieur d'une cellule, mais peuvent également donner lieu à de nouveaux mécanismes de toxicité lorsque les particules sont intégrées par les cellules (Sabella *et al.*, 2014). En général, les propriétés physico-chimiques à l'échelle nanométrique devraient être utiles pour déterminer le dépôt et

l'agglomération (utiles pour l'exposition), le transport à travers les barrières biologiques comme l'épithélium intestinal, la barrière hématoencéphalique et la peau (tous utiles pour la caractérisation de l'absorption et de la distribution), l'accumulation et les relations dose-effet (Dekkers *et al.*, 2016). Comme indiqué, bon nombre des effets attendus des nanomatériaux peuvent également être provoqués par la forme traditionnelle des substances. Les nouvelles propriétés qu'elles acquièrent à l'échelle nanométrique peuvent toutefois donner lieu à des variations dans les concentrations de dose critique ou le lieu où se produit l'effet et la concentration à laquelle ce dernier se produit, menant ainsi à des doses plus élevées sur un site cible. L'augmentation de la superficie à mesure que la taille des particules diminue peut entraîner une toxicité plus élevée à une dose fondée sur la masse comparativement à la forme traditionnelle d'une substance, surtout lorsque l'interaction avec la surface d'une substance cause des effets nocifs (Dekkers *et al.*, 2016).

Comme pour les substances chimiques, les paramètres relatifs à santé humaine dans la caractérisation des risques associés aux nanomatériaux sont généralement évalués à l'aide de tests de toxicité normalisés réalisés sur des mammifères. Pour caractériser les dangers, les analyses des doses ainsi que des concentrations causant un effet, visant à évaluer les paramètres principaux, permettent d'obtenir des points de départ (c.-à-d., en général, la dose minimale à laquelle une réaction biologique ou un effet sur la santé est observé dans une étude de toxicité). Les lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques proposent des méthodes internationalement reconnues pour déterminer et caractériser les dangers, ainsi que pour évaluer les propriétés physico-chimiques. Ces lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques sont souvent utilisées comme un outil régulier pour l'évaluation réglementaire des substances chimiques. Selon l'Examen préliminaire des Lignes directrices de l'OCDE sur leur applicabilité aux nanomatériaux manufacturés, publié par le GTNM de l'OCDE, les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques sont généralement considérées comme applicables aux nanomatériaux manufacturés, surtout en ce qui concerne l'étude de leurs effets sur la santé (OCDE, 2009). Il pourrait toutefois être nécessaire de modifier ou d'adapter certaines de ces lignes directrices pour tenir compte des propriétés nanométriques des matériaux d'essai, comme la taille, la forme, la superficie, la charge superficielle, la chimie de surface, l'agglomération/agrégation, la dissolution, etc. (EFSA, 2018). Jusqu'ici, quelques lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ont été modifiées de manière à tenir compte des problèmes liés à l'échelle nanométrique et ont été publiées (p. ex., la Ligne directrice 412 — Toxicité [subaiguë] par inhalation : étude sur 28 jours; la Ligne directrice 413 — Toxicité [subchronique] par inhalation : étude sur 90 jours; et le document d'orientation sur les essais de toxicité aiguë par inhalation [OCDE, 2018]; veuillez également consulter Nanomet - OCDE). D'autres travaux visant à mettre à jour plusieurs autres documents d'orientation de l'OCDE ou à en rédiger de nouveaux sont en cours pour tenir compte des essais réglementaires des nanomatériaux (Rasmussen *et al.*, 2019).

Idéalement, pour une évaluation complète des effets des nanomatériaux manufacturés sur la santé humaine, les paramètres des tests de toxicité sur les mammifères devraient comprendre la toxicité systémique aiguë (par voie orale ou cutanée, ou par inhalation), la sensibilisation cutanée, l'irritation de la peau et des yeux, la toxicité à doses répétées (par voie orale ou cutanée, ou par inhalation), la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction, la toxicité pour le développement et la toxicocinétique. La pertinence des paramètres de santé humaine pour l'évaluation des risques varie en fonction du profil d'emploi des nanomatériaux et des voies d'exposition humaine possibles.

Lors de la sélection des études toxicologiques et des paramètres qu'il convient d'utiliser pour la caractérisation des risques, plusieurs attributs propres aux nanomatériaux doivent être pris en compte. Il s'agit notamment de leurs caractéristiques physico-chimiques, de la dosimétrie, des espèces animales et de la voie d'exposition (OCDE, 2012b). Les propriétés physico-chimiques, telles que la taille, la forme, la composition, l'état d'agglomération/d'agrégation, la charge de surface, l'activité de surface et le taux de dissolution, sont considérées comme étant des déterminants clés des effets des nanomatériaux. Avant la réalisation des essais sur les effets, il est essentiel de caractériser les nanomatériaux pour la préparation et la dispersion des échantillons, afin de s'assurer que les résultats sont liés aux nanomatériaux destinés aux essais. On peut utiliser cette information pour corréliser les propriétés physico-chimiques des nanoparticules avec des réactions biologiques et toxicologiques mesurées, ainsi que pour obtenir un point de référence adéquat permettant de comparer les résultats de toxicité avec les résultats fondés sur les dangers provenant d'autres études (OCDE, 2012c). En outre, les données sur les propriétés physico-chimiques permettent de mieux sélectionner les paramètres des effets critiques. Par exemple, certains nanomatériaux en forme de fibres ayant un rapport de forme élevé peuvent poser un risque particulier par inhalation en raison de leur longueur, de leur rigidité et de leur persistance biologique et, par conséquent, leur toxicité pulmonaire en tant que critère d'évaluation doit donc être évaluée en priorité.

Le caractère approprié des plateformes d'essai et des espèces utilisées dans les essais de toxicité est un autre élément à prendre en considération pour évaluer les paramètres de danger des nanomatériaux. Certains modèles d'essai utilisés pour les produits chimiques traditionnels peuvent ne pas convenir aux nanomatériaux. En ce qui concerne la mutagénicité, par exemple, la plupart des méthodes d'essai sont applicables pour évaluer les effets des nanomatériaux. Cependant, l'essai de mutation inverse chez les bactéries (test d'Ames) n'est pas considéré comme fiable pour l'évaluation des nanomatériaux et ne doit pas être utilisé comme seul essai de mutagénicité. En effet, les nanomatériaux peuvent ne pas être facilement absorbés par les bactéries utilisées dans l'essai, d'où une faible biodisponibilité intracellulaire et des résultats pouvant être faussement négatifs (OCDE, 2014).

Il est généralement admis que l'inhalation est la voie d'exposition aux nanomatériaux la plus préoccupante étant donné la toxicité de ces substances pour les voies respiratoires et leur translocation ailleurs dans le corps (Oberdörster *et al.*, 2005; OCDE, 2012b; AEPC, 2016). En réalisant des études de toxicité aiguë par inhalation et de toxicité par inhalation à doses répétées avec des nanomatériaux, il est important de prendre en compte la surcharge pulmonaire (défaillance de la clairance des particules et augmentation de la rétention des particules dans les poumons) dans l'interprétation des résultats (OCDE, 2016b; AEPC, 2016).

L'un des défis actuels de l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux est le manque de données sur la toxicité de la multiplicité des formes nanométriques ayant la même identité chimique (de même n° CAS), mais ayant des propriétés physico-chimiques différentes. Il n'est pas toujours souhaitable, du point de vue du bien-être animal, de combler ces lacunes en recourant à des études sur les animaux, et une telle approche présente des limites importantes temporelles et financières. Des approches plus nouvelles, comme d'autres méthodes d'essai (voir ci-dessous), l'extrapolation (voir la section 3.5.2) et les

méthodes *in silico* comme le modèle RQSA (voir la section 3.5.3), peuvent faciliter la formulation de prévisions en matière de danger pour diverses formes à l'échelle nanométrique.

3.7.2.1 Autres méthodes d'essai et lignes directrices

Les études *in vitro* et *ex vivo* permettent d'évaluer certains paramètres toxicologiques dans des conditions contrôlées et à des échelles qui ne sont pas forcément réalisables dans des études *in vivo* (essais de toxicité réalisés dans une partie ou l'ensemble d'un organisme vivant). Les études *in vitro* font normalement appel à des cellules en culture (cultures de cellules primaires isolées et lignées de cellules immortalisées) ou à des fractions subcellulaires exposées à une substance à l'étude et dénombrées lors de la provocation d'une réaction, tandis que les études *ex vivo* sont réalisées avec des tissus ou des organes prélevés sur des organismes dont la structure et la viabilité sont maintenues. Les données issues de ces études peuvent fournir des renseignements importants sur les mécanismes de toxicité potentielle et les facteurs des nanomatériaux pouvant causer des effets. D'autres essais à haut débit présentent une technique novatrice qui permet de réaliser simultanément des essais sur un grand nombre de produits chimiques ou de composés biologiques pour évaluer un effet donné sur la santé. La technique s'applique à différents essais tels que les essais *in vitro* ou les essais *ex vivo* dans une plateforme mécaniste solide et est utilisée pour l'évaluation pharmaceutique et en toxicologie depuis de nombreuses années (Macarron *et al.*, 2011). Cette technique permet de classer le potentiel de toxicité de nombreux nanomatériaux et formes nanométriques différents et constituer une base utile pour sélectionner les doses appropriées aux études de toxicité chez les mammifères. En outre, les études *ex vivo*, qui permettent de recourir à des conditions complexes et réalistes et assurent un meilleur contrôle des paramètres expérimentaux, peuvent fournir davantage de résultats à partir du même nombre d'organismes qu'avec les méthodes *in vivo*, car un plus grand nombre de paramètres peuvent être évalués sur un seul tissu ou organe. Il est généralement admis qu'aucun test *in vitro* ou *ex vivo* indépendant ne peut remplacer une méthode *in vivo* normalisée. Une combinaison de ces méthodes dans le cadre d'une approche intégrée de caractérisation des dangers permettra cependant de déterminer les effets sur la santé potentiellement pertinents.

Il existe un grand nombre d'essais *in vitro* et *ex vivo* reposant sur un ensemble de types ou de modèles cellulaires et de critères d'évaluation. Le plus souvent, ces essais visent à donner un aperçu des mécanismes de toxicité, notamment des dommages causés à la membrane plasmique, aux mitochondries, aux lysosomes ou à l'ADN par une liaison et une interaction avec des protéines intracellulaires. Certains de ces essais permettent d'étudier l'absorption, la fixation et l'interaction cellulaires dans un système *in vitro* ou *ex vivo*. Les paramètres communs d'intérêt des études *in vitro* et *ex vivo* comprennent la cytotoxicité et les effets sur la viabilité des cellules, la production de dérivés réactifs de l'oxygène, la production de cytokines par induction, la génotoxicité, la perturbation endocrinienne et les effets sur la reproduction.

Des efforts ont également été récemment consacrés à l'utilisation des approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) pour l'évaluation des risques associés aux substances chimiques (OCDE, 2020). Dans l'ensemble, les IATA adoptent de nouvelles méthodes, en plus des essais *in vitro* et *in vivo* traditionnels, pour formuler des prédictions fondées sur les données provenant de multiples sources (OCDE, 2016c). Ces approches permettent d'accélérer le processus d'évaluation des risques, tout en

réduisant les coûts des essais et le recours aux animaux (OCDE, 2016c). Actuellement, les voies associées aux effets indésirables (VAEI) et l'extrapolation sont les approches utilisées pour mettre au point et utiliser les IATA pour l'évaluation réglementaire des risques associés aux nanomatériaux (OCDE, 2016c).

3.8 Caractérisation des risques des nanomatériaux

Tout comme le paradigme décrit pour les substances chimiques traditionnelles, la caractérisation des risques associés aux nanomatériaux est une décision intégrée qui s'appuie sur des données découlant de la caractérisation des effets et de l'exposition. S'il est déterminé qu'un nanomatériau satisfait aux critères définis à l'article 64 de la partie 5 de la LCPE, des mesures de [gestion des risques](#) sont alors envisagées pour prévenir ou éliminer les risques. Des activités de suivi peuvent être entreprises pour les nanomatériaux connus pour leurs effets préoccupants possibles si l'exposition devait augmenter ou si différentes nanoformes devaient être produites. La caractérisation des risques aux termes de la LCPE s'effectue à l'aide des principes de prudence et de poids de la preuve. Les résultats de toutes les évaluations internationales réalisées sur le même nanomatériau, le cas échéant, sont utilisés pour étayer les évaluations canadiennes des risques.

Comme on le fait dans l'évaluation des substances chimiques, la caractérisation des risques associés aux nanomatériaux peut être qualitative ou quantitative. Une caractérisation quantitative des risques est étayée par les données recueillies dans le cadre d'études expérimentales et d'activités de surveillance, et par extrapolation (ainsi que par la modélisation, lorsque les approches sont validées). Cependant, dans certains cas, par exemple lorsque l'on s'attend à ce que l'exposition de la population générale à un nanomatériau d'intérêt soit négligeable, une caractérisation qualitative des risques peut être justifiée.

Une conclusion aux termes de la LCPE s'applique généralement à son identifiant décrit par un n° CAS. Dans le cas des nanomatériaux, toutefois, les membres d'un groupe de formes nanométriques différentes (p. ex., différentes sur le plan de la distribution granulométrique, de la forme et de la chimie de surface) étant la même substance et ayant le même n° CAS, peuvent avoir un potentiel de danger ou de risque différent. Par conséquent, la méthode d'évaluation et les conclusions formulées de cette évaluation des risques pourraient être applicables ou non à un éventail de variants connus d'un nanomatériau portant le même n° CAS. Aussi, une conclusion formulée aux termes de la LCPE pour un n° CAS peut varier entre les différentes formes nanométriques du même n° CAS. De même, une conclusion formulée aux termes de la LCPE pour un n° CAS peut varier entre la forme traditionnelle d'une substance et la forme nanométrique portant le même n° CAS. En ce qui concerne les nanomatériaux évalués aux termes de la LCPE, les résultats des évaluations des risques fournissent des renseignements essentiels pour l'élaboration éventuelle de toute mesure de gestion des risques efficace.

En outre, l'incertitude associée à chaque étape de l'évaluation des risques doit être reconnue et intégrée dans le rapport d'évaluation et s'insérer dans la conclusion de la caractérisation des risques, afin d'assurer la transparence du processus d'évaluation.

3.8.1 Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour l'environnement

Des données physico-chimiques fiables et utiles pour la caractérisation des risques pour l'environnement sont le fondement de l'évaluation des nanomatériaux. Les données physico-chimiques sont essentielles pour l'évaluation de la persistance, du devenir et de l'exposition, et permettent d'évaluer les effets sur l'environnement. En outre, connaître les formes issues de la transformation d'un nanomatériau permet de prédire avec plus de précision la persistance et le devenir dans l'environnement. Les données sur les effets, prises en compte dans la caractérisation des risques associés aux formes traditionnelles et aux formes ioniques des substances peuvent être utiles pour la caractérisation des risques associés à certains nanomatériaux. Il est essentiel de connaître les facteurs ayant une incidence sur le type d'effets et l'ampleur des effets sur l'environnement causés par un nanomatériau donné et ses produits de transformation pour caractériser les effets des nanomatériaux sur l'environnement. Le milieu aquatique est le lieu où les substances se concentrent, en général, et il est le milieu le plus facile à caractériser. Dans la présente section, nous présentons une approche correspondant à une évaluation de niveau 1 (voir la figure 1) qui est axée sur le milieu aquatique. Dans la mesure du possible, la caractérisation d'autres milieux est prise en compte dans les évaluations des risques de niveaux supérieurs. Essentielle pour déterminer le risque pour l'environnement, la biodisponibilité des nanomatériaux, qui est fonction de leur caractère dégradable dans l'eau, fait partie de la caractérisation des risques.

La composition d'un grand nombre de nanomatériaux peut comprendre un ou plusieurs métaux. L'organigramme de la figure 2 illustre une méthode simplifiée d'évaluation environnementale préalable proposée pour les nanomatériaux métalliques par caractérisation de la biodisponibilité établie en fonction du caractère dégradable des nanomatériaux dans l'eau. Des méthodes d'évaluation préalable similaires pour les nanomatériaux non métalliques pourraient être mises au point éventuellement, à mesure que seront élaborées des stratégies d'évaluation des risques pour ces nanomatériaux. L'organigramme pour les nanomatériaux métalliques est une première étape importante qui guide la formulation du problème et la caractérisation initiale des dangers pour l'environnement associés à ces nanomatériaux. Le cadre de cette approche s'inspire des orientations pour le choix d'une stratégie d'évaluation des sels organométalliques et des sels organiques de métal (OCDE, 2015).

Dans la partie gauche de la figure 2, les nanomatériaux métalliques qui se dissolvent ou se décomposent en ions ou en molécules individuels dans les 28 jours (OCDE, 2001) contribuent à la répartition plus large des sources de ces métaux dans l'environnement canadien. Donc, si le nanomatériau se dissout ou se décompose et que l'évaluation conclut que la forme métallique du n° CAS correspondant est « non toxique », la forme nanométrique de ce métal est considérée comme peu préoccupante. Toutefois, si une gestion des risques est justifiée pour la forme métallique correspondante, le composant métallique des nanomatériaux sources sera évalué. La contribution à l'entité métallique sera évaluée selon les procédures établies pour le métal dans sa forme traditionnelle, y compris, s'il y a lieu, selon l'intégration des relations du FMT et des concentrations de fond naturelles.

Les nanomatériaux métalliques qui ne se dissolvent pas facilement ou ne se décomposent pas en ions font l'objet d'une évaluation visant à connaître leurs transformations et leur potentiel de dissolution, et à déterminer si leurs effets sont physiques ou peuvent être attribués aux nanomatériaux dissous ou à leurs

composants métalliques. Les effets physiques comprennent les effets attribuables à la forme de la particule, à sa taille, à sa superficie et à sa morphologie, notamment, et peuvent provoquer des réactions comme une obstruction physique ou une inflammation des tissus chez des organismes.

La voie de droite de la figure 2 illustre la logique appliquée aux nanomatériaux qui ne se dissolvent ou ne se décomposent pas facilement. On détermine tout d'abord si la surface du nanomatériau est enrobée ou modifiée. Si le nanomatériau possède un revêtement ou une modification de sa surface, une détermination secondaire est effectuée pour déterminer si le revêtement se dissout ou se décompose facilement ou non dans l'eau. L'OCDE (2001) fournit une orientation sur le potentiel de dissolution à court terme de l'enrobage, des composés métalliques solubilisés et des produits transformés, déterminé sur une période de 24 heures. La CESE pour les effets physiques observés sur le nanomatériau intact, enrobé ou dont l'enrobage se décompose ou se dissout rapidement, s'appelle la CESE_{physique}. Il est probable que la CESE_{physique} prenne en compte des effets relativement indépendants de la composition chimique. Ces étapes contribuent à déterminer si l'on peut s'attendre à des effets physiques ou dissous du nanomatériau et à orienter l'évaluation vers le recours à la CESE_{dissoute} ou à la CESE_{physique} pour la caractérisation des risques.

Cette stratégie d'évaluation s'applique également aux nanomatériaux qui se dissolvent ou se transforment partiellement ou qui se solubilisent en 28 jours. Elle peut également s'appliquer aux nanomatériaux dont la valeur de CESE_{dissoute} est très faible (qui présentent également des effets nocifs plus importants que les effets de la CESE_{physique}). Dans le cas des nanomatériaux qui se dissolvent ou se décomposent partiellement, ou si cette information est inconnue ou si les valeurs de la CESE_{dissoute} et de la CESE_{physique} sont similaires, on devra effectuer une évaluation des risques qui tienne compte des deux formes résultantes possibles (dissoute et physique).

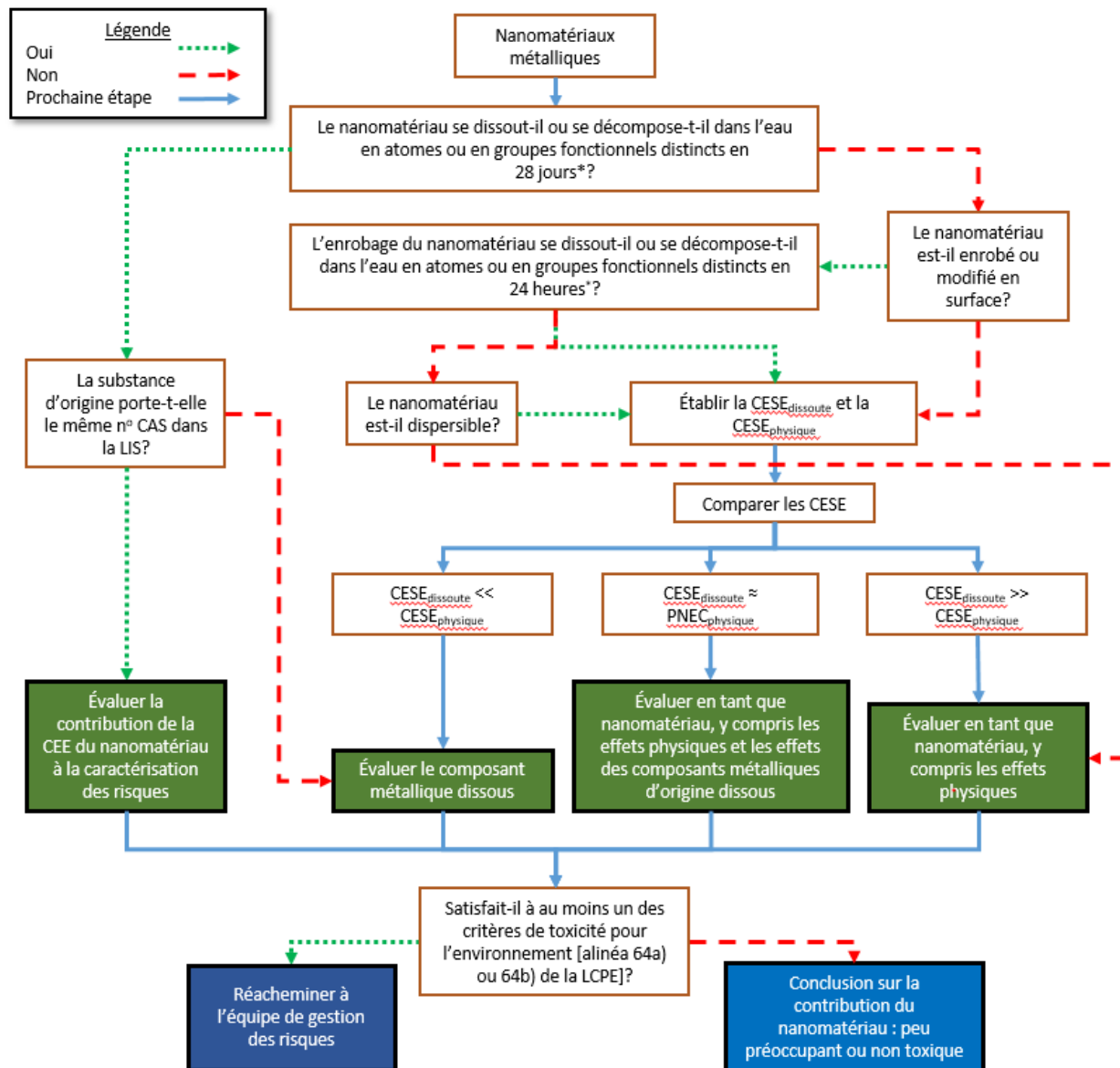


Figure 2. Méthode d'évaluation environnementale préalable pour les nanomatériaux métalliques : formulation du problème et caractérisation initiale. *Document d'orientation accessible auprès de l'OCDE (2001).

Une évaluation de l'exposition de l'environnement porte sur les voies par lesquelles un nanomatériau est probablement libéré dans l'environnement. Celles-ci constituent les scénarios pour l'établissement des CEE, des CESE pertinentes et, dans la mesure du possible, d'une distribution des QR. La caractérisation des risques intègre les considérations relatives à l'exposition et aux effets de tous les processus environnementaux pertinents, y compris le transport et le devenir, les transformations chimiques biotiques et abiotiques, les fractions de biodisponibilité et la persistance. Le principe du poids de la preuve dans la section de la caractérisation des risques afin de combiner les multiples sources de données et leurs incertitudes.

3.8.2 Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine

À l'instar du paradigme traditionnel de l'évaluation des risques, la caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine est une décision intégrée reposant sur des données à la fois sur l'exposition humaine (section 3.6.2) et sur les effets sur la santé humaine (section 3.7.2), visant à étayer la conclusion relative à tout risque associé à un nanomatériau donné aux termes de la LCPE (figure 3).

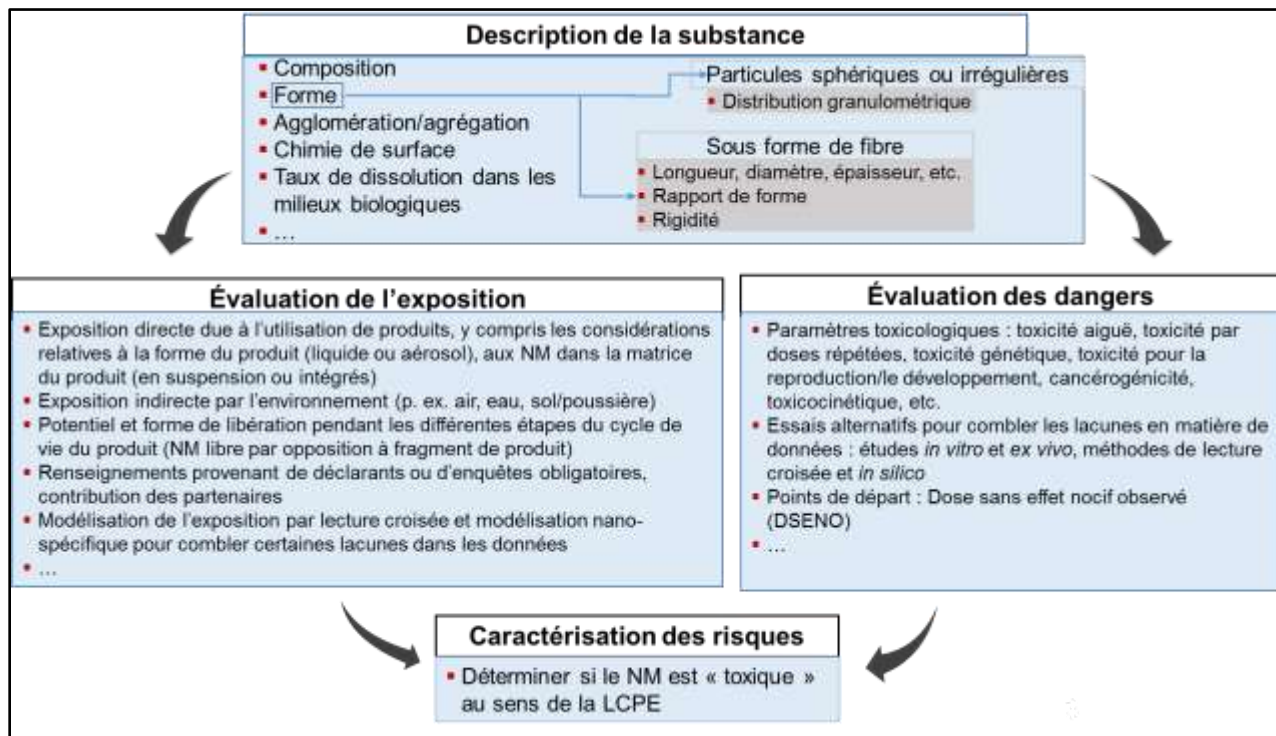


Figure 2. Approche d'évaluation des risques des nanomatériaux pour la santé humaine

Les risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine sont caractérisés en fonction des dangers et des expositions propres aux nanomatériaux pour les voies d'exposition pertinentes. Les risques pour les Canadiens sont caractérisés en fonction notamment de l'exposition par l'utilisation de produits offerts aux consommateurs et par des aliments, l'eau potable et les milieux naturels, et en accordant une attention particulière aux risques potentiels pour les populations vulnérables (p. ex., les enfants et les femmes enceintes). Pour la caractérisation des risques, on a recours à des scénarios sentinelles (c.-à-d. ceux qui pourraient donner lieu à la concentration d'exposition la plus élevée par une voie d'exposition donnée), y compris ceux qui présentent le plus fort potentiel d'exposition d'après les hypothèses réalistes et prudentes. Dans le cadre de la caractérisation des risques pour la santé humaine, une attention particulière est accordée à l'exposition par inhalation en raison du potentiel plus élevé de causer des effets, notamment pour les nanomatériaux en forme de fibres ou dont le ratio de forme est élevé. L'exposition et le danger peuvent être exprimés sous forme d'unités de masse, d'un nombre de particules, de superficie ou de volume, selon le cas.

Dans le présent cadre, pour quantifier les risques pour la santé humaine, on utilise une marge d'exposition où la concentration causant un effet toxique critique est comparée à la concentration estimative de

l'exposition pour la durée et la voie d'exposition précisées, et où un facteur d'incertitude supplémentaire est également pris en compte. Pour des précisions sur la marge d'exposition, veuillez consulter la section 2.2.

4 Conclusions

Le présent document décrit un cadre et des considérations clés pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux, notamment à ceux qui sont commercialisés au Canada (c.-à-d. les nanomatériaux figurant sur la LIS) et ceux qui sont nouveaux au Canada (nanomatériaux nouveaux). L'évaluation des risques est une évaluation scientifique visant à déterminer le risque associé à un nanomatériau donné et à ses nanoformes connues à l'aide à la fois de ses propriétés dangereuses et de la nature et de l'importance de l'exposition des Canadiens ou de l'environnement. Cette évaluation comprend le recours aux principes du poids de la preuve et de prudence, et tient en outre compte des incertitudes associées à l'analyse des dangers et de l'exposition. Selon les résultats de l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux, on établit si la substance satisfait à un des critères énoncés aux alinéas 64a), b) et c) de la LCPE. Le gouvernement du Canada peut ainsi déterminer si des mesures de gestion des risques doivent être prises et, le cas échéant, quelles sont celles qui permettront de réduire ou d'éliminer les risques pour l'environnement et la santé humaine.

5 Bibliographie

Braakhuis HM, Cassee FR, Fokkens PH, de la Fonteyne LJ, Oomen AG, Krystek P, de Jong WH, van Loveren H, et MV Park. 2016. Identification of the appropriate dose metric for pulmonary inflammation of silver nanoparticles in an inhalation toxicity study. *Nanotoxicology*. 10(1):63-73.

Burello E. 2017. Review of (Q)SAR models for regulatory assessment of nanomaterials risks. *NanoImpact*. 8: 45-58.

Canada. « [Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#) ». L.C. 1999, ch. 33. [Partie III de la Gazette du Canada, vol. 22, n° 3, 1999](#).

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 2007. [Protocole d'élaboration des recommandations pour la qualité des eaux en vue de protéger la vie aquatique 2007](#) [PDF]. In *Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement (1999)*, Conseil canadien des ministres de l'environnement, 1999, Winnipeg.

Dekkers S, Oomen AG, Bleeker EAJ, Vandebriel RJ, Micheletti C, Cabellos J, Janer G, Fuentes N, Prina-mello A, Movia D, Nesselny F, Ribeiro AR, Emilio P, Groenewold M, Cassee FR, Sips AJAM, Dijkzeul A, Van Teunenbroek T, et SWP Wijnhoven. 2016. Towards a nanospecific approach for risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 80, octobre 2016, p. 46 — 59.

Delmaar CJ, Peijnenburg WJ, Oomen AG, Chen J, de Jong WH, Sips AJ, Wang Z, et MV Park. 2015. A practical approach to determine dose metrics for nanomaterials. *Environ Toxicol Chem*. 34(5):1015-22.

Di Guardo A, Gouin T, MacLeod M, et M Scheringer. 2018. Environmental Fate and Exposure Models: Advances and Challenges in 21st Century Chemical Risk Assessment, *Environmental Science: Processes & Impacts*, vol. 20, 2018, p. 58-71. DOI : 10.1039/c7em00568g

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2017. [Aperçu du Programme des substances existantes : chapitre 2 — Principes directeurs de la LCPE \(1999\) et autres politiques](#). Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.).

[ECCC et SC] Environnement et Changement Climatique Canada et Santé Canada. 2013. Cadre d'évaluation scientifique des risques associés aux microorganismes réglementés en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.).

[ECCC et SC] Environnement et Changement Climatique Canada et Santé Canada. 2017. [Évaluation préalable — Cobalt et substances contenant du cobalt](#). Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.). (consulté le 8 janvier 2020)

[AEPC] Agence européenne des produits chimiques. 2016. Guidance on Information Requirement and Chemical Safety Assessment Appendix R7-1 and Appendix R 7-2: Recommendations for Nanomaterials Applicable to Chapters R7a and R7c Endpoint Specific Guidance (ébauche de mai 2016). AEPC, Helsinki, Finlande.

[AEPC] Agence européenne des produits chimiques. 2017. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix R7-1 for nanomaterials applicable to Chapter R7a (Endpoint specific guidance), version 2.0 – mai 2017. AEPC, Helsinki, Finlande.

[CCR] Centre commun de recherche. 2017. [Rapports techniques du CCR. Evaluation of the availability and applicability of computational approaches in the safety assessment of nanomaterials](#) [PDF]. (disponible en anglais seulement)

[CCR] Conseil de coopération réglementaire. S.d. Élément de travail 2 : Établissement des priorités relatives à l'élaboration d'un système conjoint de classification des nanomatériaux. *Rapport final de l'Initiative sur la nanotechnologie*.

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2018. [Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health](#). (consulté le 9 février 2021) (disponible en anglais seulement)

Environnement Canada. 2007. Aperçu de l'évaluation écologique des substances en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.).

Commission européenne. 2011. [Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux](#) [PDF] (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) 2011/696/EU, *Journal officiel de l'Union européenne*, L 275/38, 20.10.2011. (consulté le 8 janvier 2020)

[GC] Gouvernement du Canada. 2011. [Énoncé de politique sur la définition ad hoc de Santé Canada s'appliquant aux nanomatériaux](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 26 mai 2011. (consulté le 8 janvier 2020)

[GC] Gouvernement du Canada. 2014. [Rapport de la réunion des 19 et 20 février 2014 du Comité scientifique sur le Plan de gestion des produits chimiques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 6 juin 2014. (consulté le 8 janvier 2020)

[GC] Gouvernement du Canada. 2017a. [Application des principes du poids de la preuve et de précaution dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 15 juin 2017. (consulté le 8 janvier 2020)

[GC] Gouvernement du Canada. 2017b. [L'approche du Canada sur les substances chimiques : Collecte de renseignements](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 22 décembre 2017.

[GC] Gouvernement du Canada. 2018. [Méthode d'examen préalable rapide](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 14 décembre 2018. (consulté le 8 janvier 2020)

[GC] Gouvernement du Canada. 2020a. [Évaluation des risques de substances chimiques](#). Ottawa (Ont.) 2020. Date de modification : le 12 mars 2020.

[GC] Gouvernement du Canada. 2020b. [Approches pour répondre aux besoins en matière de données dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : le 12 mars 2020.

[GC] Gouvernement du Canada. 2020 c. [Utilisation des analogues et de la lecture croisée dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.).

GRACIOUS. 2017. [Draft GRACIOUS framework for grouping and read-across of nanomaterials for regulatory risk assessment and safe-by-design, H2020-NMBP-2017](#) [PDF]. GRACIOUS - Livrable D1.2. (consulté le 8 janvier 2020) (disponible en anglais seulement)

ISO/TR 18401 : 2017. [International Organization for Standardization technical report on: Nanotechnologies — Explication en langage simple des termes choisis de la série de normes ISO/IEC 80004. Plateforme de navigation en ligne](#). (consulté le 28 juillet 2021) (disponible en anglais seulement)

Juganson K, Ivask A, Blinova I, Mortimer M, et A Karhu. 2015. NanoE-Tox: New and in-depth database concerning ecotoxicity of nanomaterials, *Beilstein J. of Nanotechnology*, 6:1788-1804.

Keller AA, Wong H, Zhou D, Lenihan HS, Cherr G, Cardinale BJ, Miller R, et Z Ji. 2010. Stability and aggregation of metal oxide nanoparticles in natural aqueous matrices, *Environmental Science & Technology*, 44: 1962-1967.

Kuhlbusch TAJ, Wijnhoven S WP, et A Haase. 2018. Nanomaterial exposures for worker, consumer and the general public. *NanoImpact*, vol. 10, p. 11 — 25. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2017.11.003>

Lamon L, Aschberger K, Asturiol D, Richarz A et A Worth. 2019. Grouping of nanomaterials to read-across hazard endpoints: a review. *Nanotoxicology*, vol. 13, n° 1, p. 100-118. DOI : 10.1080/17435390.2018.1506060

Lead, JR, Batley, GE, Alvarez, PJJ, Croteau, MN., Handy, RD, McLaughlin, MJ, Judy, JD, et K Schirmer. 2018. [Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects—An updated review](#). *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 37, 2018, p. 2029-2063. (disponible en anglais seulement)

Lin D, Tian X, Wu F, et B Xing. 2010. Fate and transport of engineered nanomaterials in the environment. *Journal of Environmental Quality*, vol. 39, n° 6, p. 1896-1908. DOI : 10.2134/jeq2009.0423

Lowry, G.V., Kelvin B. Gregory, Simon C. Apte, and Jamie R. Lead. 2012. Transformations of Nanomaterials in the Environment. *Environmental Science & Technology*, vol. 46, n° 13, p. 6893-6899. DOI: 10.1021/es300839e

Macarron, R, Banks, M, et D Bojanic. 2011. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov*, 10, 188–195

McLaughlin, M.J. et R Lanno. 2014. [Use of “Bioavailability” as a term in ecotoxicology](#). *Integr Environ Assess Manag*, 10 : 138-140. (disponible en anglais seulement)

Oberdörster, G, Oberdörster E, et J Oberdörster. 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no 7, p. 823–839. DOI : 10.1289/ehp.7339

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2001. [Document d'orientation sur la transformation/dissolution des métaux et des composés métalliques en milieu aqueux](#) [PDF], *Série de l'OCDE sur les essais et évaluations*, n° 29, ENV/JM/MONO (2001). OCDE, Paris. (consulté le 8 janvier 2020)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques 2012 a. [Six years of OECD work on the safety of manufactured nanomaterials: Achievements and future opportunities](#) [PDF]. OCDE, Paris. (consulté le 8 janvier 2020) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2012b. [Important issues on risk assessment of manufactured nanomaterials](#) [PDF]. *Série de l'OCDE sur la sécurité des nanomatériaux manufacturés*, n° 33 ENV/JM/MONO(2012)8. OCDE, Paris. (consulté le 1^{er} janvier 2020) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2013. [Projet de recommandation du conseil sur les essais et évaluations de sécurité des nanomatériaux manufacturés](#) [PDF]. C 107. OCDE, Paris.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2014. [Genotoxicity of manufactured nanomaterials: Report of the OECD expert meeting](#) [PDF]. ENV/JM/MONO (2014) 34. OCDE, Paris. (consulté le 8 janvier 2020) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2015. [Guidance on Selecting a Strategy for Assessing the Ecological Risk of Organometallic and Organic Metal Salt Substances Based on their Environmental Fate](#) [PDF], *Série de l'OCDE sur les essais et évaluations*, n° 212. ENV/JM/MONO(2015)2. OCDE, Paris. (consulté le 8 janvier 2020) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2016a. [Grouping and read-across for the hazard assessment of manufactured nanomaterials: report from the expert meeting](#) [PDF], *Série sur la sécurité des nanomatériaux manufacturés*, n° 76, ENV/JM/MONO(2016)59. OCDE, Paris. (consulté le 8 août 2020) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2016b. Essai n° 412 : Toxicité subaiguë par inhalation : étude sur 28 jours, *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, section 4. OCDE, Paris.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2016 c. *Guidance Document on the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)*. OCDE, Paris.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2020. Overview of Concepts and Available Guidance related to Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), OECD Series on Testing and Assessment, No. 329, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OCDE.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2021a. [Evaluation of Tools and Models Used for Assessing Environmental Exposure to Manufactured Nanomaterials; Functional Assessment and Statistical Analysis of Nano-Specific Environmental Exposure Tools and Models](#) [PDF], OECD Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 98, Series on Testing and Assessment, No. 345. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2021b. [Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part I: Compilation of tools/models and analysis for further evaluation Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 99 Series on Testing and Assessment](#) [PDF], No. 346. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2021 c. [Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure Project: Assessing the Global Readiness of Regulatory and Non-regulatory Models for Assessing Occupational Exposure to Manufactured Nanomaterials Series on Testing and Assessment](#) [PDF], No. 347. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021) (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2021d. [Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure Project: Compilation of Available Tools and Models Used for Assessing Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials and Evaluation of their Applicability in Exposure Assessments Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 101 Series on Testing and Assessment](#) [PDF], No. 348. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021) (disponible en anglais seulement)

Okonski AI, MacDonald DB, Potter K, et M Bonnell. 2021. Deriving predicted no-effect concentrations (PNECs) using a novel assessment factor method, *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. DOI:10.1080/10807039.2020.1865788

Oomen AG, Bleeker EAJ, Bos PMJ, van Broekhuizen F, Gottardo S, Groenewold M, Hristozov D, Hund-Rinke K, Irfan M, Marcomini A, Peijnenburg W JGM, Rasmussen K, Jiménez AS, Scott-Fordsmand JJ, van Tongeren M, Wiench K, Wohlleben W, et R Landsiedel. 2015. Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterial, *International Research and Public Health*, vol. 12, no 1⁰, p. 13415-13434.

Oomen AG, Steinhäuser KG, Bleeker EAJ, van Broekhuizen F, Sip, A, Dekkers S, Wijnhoven S., et PG Sayre. 2018. Risk assessment frameworks for nanomaterials: Scope, link to regulations, applicability, and outline for future directions in view of needed increase in efficiency. *Nanoimpact*, n° 9, p. 1-13.

[PISSC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 2004. [Terminologie de l'évaluation des risques du PISSC](#) [PDF]. Organisation mondiale de la santé, Genève. (consulté le 5 février 2020) (disponible en anglais seulement)

Posthuma, L, Suter II GW, Traas T (éd.). 2002. Species sensitivity distribution in ecotoxicology. CRC Press LLC, Lewis Publishers, Boca Raton (FL).

Rasmussen K, Rauscher H, Kearns P, González M, Riego Sintes J. 2019. Developing OECD test guidelines for regulatory testing of nanomaterials to ensure mutual acceptance of test data. *Regul Toxicol Pharmacol*, 104:74-83.

Sabella S, Carney RP, Brunetti V, Malvindi MA, Al-Juffali N, Vecchio G, Janes SM, Bakr OM, Cingolani R, Stellacci F, et PP Pompa. 2014. A general mechanism for intracellular toxicity of metal-containing nanoparticles. *Nanoscale*, vol. 12, p. 7052 – 7061.

Simkó M, Nosske D, et WG Kreyling. 2014. Metrics, dose, and dose concept: The need for a proper dose concept in the risk assessment of nanoparticles. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11 (4): 4026-4048.

Tantra R, Oksel C, Puzyn T, Wang J, Robinson KN, Wang XZ, Ma CY, et T Wilkins. 2015. Nano(Q)SAR: challenges, pitfalls and perspectives. *Nanotoxicology*, 9(5): 636-642.

Verschoor AJ, Harper S, Delmaar CJE, Park MVDZ, Sips AJAM, Vijver MG, et WJGM Peijnenburg. 2019. Systematic selection of a dose metric for metal-based nanoparticles. *NanoImpact*, vol. 13, p. 70-75.

[UE] Union européenne. 2018. [Règlement \(UE\) 2018/1881 de la Commission du 3 décembre 2018 modifiant les annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, et XII du règlement \(CE\) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances \(REACH\), aux fins de couvrir les nanoformes des substances](#) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

Utembe, W, Wepener, V, Yu, IJ, et M Gulumian. 2018. [An assessment of applicability of existing approaches to predicting the bioaccumulation of conventional substances in nanomaterials](#). *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 37, no 12, p. 2972-2988. (disponible en anglais seulement)