



Gouvernement
du Canada

Government
of Canada

Cadre d'évaluation des risques des nanomatériaux fabriqués, en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Mars 2026

Résumé

La nanotechnologie, qui peut être décrite comme la manipulation de la matière à l'échelle nanométrique (environ 1 à 100 nanomètres), est une technologie porteuse d'un énorme potentiel d'innovation. Les nanomatériaux (NM) fabriqués élaborés à l'aide de cette technologie pénètrent le marché canadien dans un large éventail d'applications et d'industries. Les substances, dont les nanomatériaux, sont réglementées en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), qui confère le pouvoir de recueillir des renseignements et d'évaluer et de gérer les risques que présentent les substances pour l'environnement et la santé humaine.

En 2013, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a recommandé à ses pays membres d'appliquer les cadres réglementaires internationaux et nationaux existants sur les substances chimiques pour gérer les risques associés aux NM fabriqués :

« pour gérer les risques liés aux nanomatériaux manufacturés, [les pays membres doivent] appliquer les cadres réglementaires nationaux et internationaux existants ou d'autres systèmes de gestion, adaptés pour prendre en compte les propriétés spécifiques des nanomatériaux manufacturés » (OCDE, 2013)

À ce titre, les principes utilisés pour l'évaluation des substances au Canada conviennent à l'évaluation des NM, une fois apportées les modifications nécessaires pour tenir compte des spécificités des NM. Ce cadre fournit des directives sur l'adaptation des pratiques existantes d'évaluation des risques pour tenir compte des nouvelles propriétés que présentent les 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 qui appuient l'évaluation des risques des NM en vertu de la LCPE. La section 2 donne un aperçu de l'évaluation des risques liés aux substances en vertu de la LCPE. Bien que la section 2 ne soit pas propre aux NM, elle fournit un contexte quant aux pratiques et processus généralement utilisés en vertu de la LCPE pour évaluer les substances, étant donné que bon nombre des principes utilisés pour l'évaluation des substances sont appropriés pour l'évaluation des NM. La section 3 présente les modifications apportées à ces pratiques et processus généraux d'évaluation des risques pour tenir compte des spécificités des NM. Notamment, les considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques sont l'analyse des propriétés physiques et chimiques particulières permettant d'identifier et de caractériser les NM, et de connaître leur comportement et leurs effets potentiels sur la santé humaine et l'environnement. De plus, la section 3 explique comment la caractérisation globale des risques liés aux NM est effectuée en vertu de la LCPE et comment les incertitudes sont pondérées dans la caractérisation des risques.

La présente évaluation a été préparée par le personnel du programme de gestion des produits chimiques de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada et intègre des données d'autres programmes de ces ministères. L'ébauche du présent document (publiée le 17 juin 2022) a fait l'objet d'une période de consultation publique de 60 jours. Même si les commentaires externes ont été pris en

compte, le contenu final du document demeure la responsabilité de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada.

Table des matières

Résumé	ii
Liste des abréviations.....	vi
1. Introduction	1
1.1 Objet	2
1.2 Portée	2
1.3 Résumé des énoncés de politique	2
2. Aperçu de l'évaluation réglementaire des risques conformément à la LCPE.....	3
2.1 Cadres législatifs et réglementaires visant les nanomatériaux existants et nouveaux.....	4
2.2 Méthodes d'évaluation des risques associés aux substances chimiques et aux polymères.....	4
2.3 Incertitudes et application des principes du poids de la preuve et de précaution	6
3. Considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques	6
3.1 Définition d'un nanomatériau aux fins de l'évaluation des risques en vertu de la LCPE	7
3.2 Considérations relatives à l'identité et aux propriétés physicochimiques des nanomatériaux..	7
3.2.1 Identité de la substance au point d'exposition – agrégats ou agglomérats et transformation	8
3.3 Considérations relatives aux données pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux.....	9
3.3.1 Stratégies de regroupement des nanomatériaux	10
3.3.2 Bases de données et modèles.....	10
3.3.3 Méthode de lecture croisée pour l'évaluation des nanomatériaux	11
3.3.4 Relation quantitative structure-activité pour les nanomatériaux	12
3.3.5 Choix de mesures pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux	12
3.4 Approches pour caractériser le devenir des nanomatériaux et l'exposition environnementale et humaine à ceux-ci	13
3.4.1 Devenir environnemental et exposition de l'environnement aux nanomatériaux	13
3.4.1.1 Détermination du scénario d'exposition de l'environnement et considérations connexes	13
3.4.1.2 Devenir et comportement dans l'environnement.....	14
3.4.1.3 Concentration environnementale estimée	15
3.4.2 Exposition humaine aux nanomatériaux.....	16
3.5 Approches pour caractériser les effets des nanomatériaux sur l'environnement et la santé humaine	17
3.5.1 Caractérisation des effets sur l'environnement.....	17

3.5.1.1	Bioaccessibilité et biodisponibilité dans l'environnement	17
3.5.1.2	Détermination des valeurs de toxicité écologique	18
3.5.1.3	Concentration estimée sans effet écologique	19
3.5.1.4	Facteurs modifiant la toxicité pour l'environnement	20
3.5.1.5	Propriétés à l'échelle nanométrique ayant une incidence sur la caractérisation des effets écologiques	20
3.5.2	Approche de caractérisation des effets des nanomatériaux sur la santé humaine.....	21
3.5.2.1	Autres méthodes d'essai et lignes directrices	23
3.6	Caractérisation des risques associés aux nanomatériaux	24
3.6.1	Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour l'environnement	25
3.6.2	Approche de caractérisation des risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine	25
4.	Conclusions	27
5.	Bibliographie	28

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
DO	Document d'orientation (OCDE)
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
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	Nanomatériaux (nanomatériaux fabriqués)
N° CAS	Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques
PP	Poids de la preuve
QR	Quotient de risque
REACH	Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques (système de l'Union européenne)
RQSA	Relations quantitatives structure-activité
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 *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) confère au ministre de l'Environnement et au ministre de la Santé (les ministres) le pouvoir d'évaluer et de gérer les risques que posent les substances pour l'environnement et la santé humaine. La Liste intérieure des substances (LIS) est un inventaire de plus de 28 792 substances¹ (à savoir des substances chimiques, des polymères et des organismes) sur le marché canadien. Ces substances sont décrites comme étant des « substances existantes ». Une substance qui ne figure pas sur cette liste est considérée comme nouvelle au Canada et est désignée « substance nouvelle », et doit être déclarée dans le cadre du Programme des substances nouvelles pour être évaluée avant son importation ou sa fabrication au Canada en vertu du [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(substances chimiques et polymères\) \(RRSN \[SC et P\]\)](#) (Canada, 2018a) ou du [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(organismes\)](#) (Canada, 2018b).

En vertu de la partie 5 de la LCPE, des évaluations des risques sont effectuées pour déterminer si les substances répondent aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE -- c'est-à-dire si une substance 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.

Différentes des substances traditionnelles, les substances chimiques et les polymères fabriqués à l'échelle nanométrique peuvent être conçus pour présenter des attributs uniques (par exemple, mécaniques, catalytiques, électriques et/ou optiques). Les nanomatériaux (NM) ont des propriétés physicochimiques qui, souvent, ne peuvent être prédites à partir de substances non nanométriques ayant la même composition chimique. Les caractéristiques techniques des NM, ou les variations de différentes formes nanométriques d'une même substance, peuvent donner lieu à des propriétés physicochimiques différentes, comme la taille, la forme, la chimie de surface (par exemple, l'identité des groupes de traitement de surface) et les taux de dissolution. Ces caractéristiques peuvent modifier les effets, le devenir et les profils d'exposition d'une substance et, par conséquent, modifier son potentiel de nuire à la santé humaine et à l'environnement (OCDE, 2012a; Dekkers et coll., 2016; UE, 2018). Les substances sont inscrites sur la LIS avec leur numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS), qui précise une composition chimique, mais ne fait pas de distinction entre les diverses formes physiques. L'industrie continue d'explorer les NM pour apporter des innovations dans les applications chimiques et matérielles. Par conséquent, le marché mondial des NM continue de connaître une croissance rapide, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance réglementaire adéquate.

¹ La LIS est un inventaire des substances fabriquées ou importées au Canada à l'échelle commerciale. Elle a été publiée pour la première fois le 4 mai 1994 dans la Partie II de la *Gazette du Canada* et contenait environ 23 000 substances considérées comme ayant été présentes sur le marché canadien entre janvier 1984 et décembre 1986. Elle est modifiée, en moyenne, 12 fois par an pour y ajouter, y mettre à jour ou y retirer des substances. En janvier 2025, la LIS contenait plus de 28 792 substances et était accessible par la [Recherche de substances](#).

Bien qu'aucune de ses dispositions ne porte spécifiquement sur les NM, la LCPE s'applique aux substances définies comme « toute matière organique ou inorganique [...] distinguable », quels que soient sa taille, sa forme ou son état physique. Par conséquent, la LCPE et ses dispositions s'appliquent aux substances nanométriques, ce qui autorise les ministres à évaluer et, au besoin, à gérer le risque qu'un NM peut poser. Cela ne signifie pas que tous les NM représentent un risque accru pour la santé humaine ou l'environnement. Le profil de danger et d'exposition unique d'un NM doit être pris en compte pour déterminer s'il y a lieu de s'inquiéter.

1.1 Objet

Le présent document a pour objet d'établir un cadre pour l'évaluation des risques liés aux NM. Le cadre décrit les approches et les éléments à considérer dans l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement qui ont été modifiés par rapport aux méthodes d'évaluation des risques habituellement utilisées pour les substances chimiques en application du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Ce cadre fournit des directives sur la façon dont le risque pour la santé humaine et l'environnement des NM doit être évalué conformément à la LCPE, en fonction des dangers propres aux NM et des voies d'exposition pertinentes, dans la mesure du possible.

1.2 Portée

Ce cadre d'évaluation des risques s'applique à la fois aux NM existants figurant sur la LIS et aux nouveaux NM déclarés au titre du RRSN (SC et P). Il tient compte des propriétés uniques des NM fabriqués ou artificiels, et exclut les particules nanométriques d'origine naturelle². Une substance est considérée comme un NM en vertu de la LCPE si elle répond aux critères décrits dans la [définition ad hoc s'appliquant aux nanomatériaux \(GC, 2011\)](#) et atteint le seuil de distribution granulométrique (fondé sur le nombre ou la masse), comme indiqué à la section 3.1. Le présent document n'impose aucune exigence réglementaire, mais sert plutôt à informer les intervenants et à leur communiquer les approches et les éléments à considérer que le gouvernement du Canada utilise souvent pour évaluer les NM en vertu de la LCPE³.

1.3 Résumé des énoncés de politique

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

- L'évaluation des risques associés aux NM suit les principes de l'évaluation des risques liés à des substances chimiques et à des polymères traditionnels, notamment l'application des principes du poids de la preuve et de précaution.

² 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 automatiquement reclassés comme des NM (par exemple, des molécules chimiques ou biologiques d'origine naturelle comme les acides nucléiques, l'ADN et les protéines, des micro-organismes ou des structures cellulaires comme les flagelles ou les ribosomes).

³ Bien que ce cadre fournisse des directives sur la façon dont les NM doivent être évalués en vertu de la LCPE, il ne vise pas à rendre compte de toutes les approches possibles qui pourraient être utilisées. D'autres approches et éléments à considérer peuvent être appliqués au cas par cas.

- En l'absence d'un consensus international sur un système de nomenclature des NM, le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS⁴) et les renseignements sur les propriétés physicochimiques (par exemple, la taille, la forme et la chimie de surface) sont utilisés pour identifier et caractériser la gamme des formes nanométriques.
- La distribution granulométrique, la forme et la chimie de surface sont généralement nécessaires pour évaluer les substances produites à l'échelle nanométrique.
- Une substance est évaluée comme un NM si au moins 10 % (en nombre) de ses particules primaires ont au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique, soit de 1 à 100 nanomètres, ou dans les limites de cette échelle. Si la distribution granulométrique en nombre n'est pas connue, une substance est évaluée comme un NM si au moins 1 % (en masse) des particules primaires ont au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique, ou dans les limites de cette dernière.
- Des méthodes de lecture croisée pour les NM sont en cours d'élaboration. À l'heure actuelle, pour les NM, la lecture croisée est envisagée au cas par cas et selon le principe du poids de la preuve de l'évaluation des risques. Les directives sur les méthodes de lecture croisée pour les NM d'autres pays ou organisations (par exemple, l'Union européenne et l'OCDE [OCDE, 2012b; ECHA, 2017, 2021]) sont également prises en compte. Les stratégies de regroupement utilisées pour l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine associés aux NM peuvent être différentes.
- Il est possible qu'un résultat de danger potentiel pour l'environnement ou la santé humaine tiré d'une évaluation des risques s'applique à un éventail de variantes connues du NM et de son n° CAS identifiées dans l'évaluation, ou que différentes nanoformes ayant le même n° CAS aient un potentiel différent de causer des effets nocifs sur l'environnement ou la santé humaine.
- Une conclusion établie en vertu de l'article 64 de la LCPE n'est pas utile pour une évaluation en fonction des critères de danger du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux* pour les produits destinés à être utilisés dans un lieu de travail, mais n'empêche pas une telle évaluation. De même, une conclusion basée sur les critères de l'article 64 de la LCPE n'empêche pas de prendre des mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

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

⁴ Le n° CAS est 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.

2.1 Cadres législatifs et réglementaires visant les nanomatériaux existants et nouveaux

Au Canada, les cadres législatifs et réglementaires existants pour les substances chimiques et les polymères traditionnels en vertu de la LCPE sont utilisés pour évaluer et gérer les risques potentiels des NM pour la santé humaine et l'environnement. Dans certains cas, il est nécessaire d'adapter ces cadres en vue de l'évaluation de NM nouveaux et existants pour tenir compte des caractéristiques propres aux NM (par exemple, les propriétés physicochimiques, le cycle de vie ou les produits de transformation). Les pratiques générales utilisées en vertu de la LCPE, comme la collecte d'information et l'établissement des priorités pour les substances existantes ainsi que l'application des règlements sur les substances nouvelles, conviennent à l'évaluation et à la gestion des NM. Des renseignements supplémentaires sur les approches d'évaluation des risques pour les substances chimiques et les polymères traditionnels sont présentés dans la boîte à outils d'évaluation des risques du PGPC (GC, 2016a).

À ce jour, les évaluations des risques des substances existantes effectuées en vertu de la LCPE n'ont pas spécifiquement tenu compte des risques potentiels des NM existants. Les programmes responsables de l'évaluation des NM en vertu 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 NM existants qui sont commercialisés au Canada (Canada, 2015). Grâce aux données recueillies dans le cadre de cette initiative, des exercices ont été entrepris afin d'élaborer une approche pour aborder les formes nanométriques de substances inscrites sur la LIS (GC, 2016b). Ces travaux sont en cours.

En ce qui concerne les nouveaux NM déclarés au titre du RRSN (SC et P), ECCC et SC évaluent leur risque pour les personnes vivant au Canada et l'environnement à l'aide des données que les importateurs ou les fabricants au pays sont tenus de fournir conformément à la réglementation. ECCC et SC utilisent ces données, ainsi que d'autres renseignements disponibles, pour évaluer le NM déclaré afin de déterminer s'il répond aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE. Le type de renseignements requis ainsi que la durée de la période d'évaluation dépendent principalement de la quantité importée ou fabriquée et de l'annexe pertinente du RRSN (SC et P). Il est recommandé de présenter d'autres données sur la caractérisation des particules (par exemple, la taille, la forme, la superficie ou l'état d'agglomération ou d'agrégation) pour éclairer l'évaluation des risques liés aux NM au moment de la déclaration, tel qu'il est décrit dans le Formulaire de déclaration des substances nouvelles pour les substances chimiques, les substances biochimiques, les polymères et les biopolymères (y compris les nanomatériaux) (GC, 2023a) et le document d'orientation pour le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* (GC, 2023b).

2.2 Méthodes d'évaluation des risques associés aux substances chimiques et aux polymères

La présente section résume brièvement les méthodes d'évaluation des risques utilisées pour évaluer les substances traditionnelles en vertu de la LCPE. Des renseignements détaillés et à jour sur ces méthodes sont conservés par le gouvernement du Canada dans une série de [fiches d'information](#) (GC, 2023b). Ces méthodes s'appliquent généralement aussi aux NM. La section 3 du présent document traite en détail des adaptations propres aux NM qui ont été apportées aux méthodes d'évaluation des risques.

L'évaluation des risques associés aux substances chimiques et aux polymères est l'évaluation du potentiel d'effets nocifs d'une substance et tient compte à la fois du danger et de l'exposition pour déterminer le risque. Le danger associé à une substance est sa capacité inhérente de causer des effets nocifs, tels que la réduction de la survie, de la croissance ou de la reproduction 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, 2023c).

Une des étapes essentielles de l'évaluation des risques est la collecte de renseignements sur chaque substance ou groupe de substances. Les évaluations réglementaires des risques se fondent sur de multiples sources d'information et données probantes, notamment :

- l'information accessible au public, comme les bases de données et les revues scientifiques à comité de lecture;
- les renseignements recueillis ou produits par les associations et les intervenants de l'industrie ou en collaboration avec eux;
- la recherche, la surveillance et le suivi dirigés par le gouvernement du Canada;
- les renseignements ou les évaluations provenant d'autres programmes fédéraux ou d'autres organismes de réglementation (dont les gouvernements provinciaux, territoriaux et internationaux).

Ces sources contribuent aux données sur les propriétés physicochimiques, les profils d'emploi au Canada, les concentrations dans les milieux environnementaux et dans les produits offerts aux consommateurs, les effets sur l'environnement et la santé et les données mécanistiques, ainsi que les voies d'exposition et la durée et la fréquence des expositions.

Lorsque les données expérimentales, de surveillance ou de mesure sont insuffisantes, des données expérimentales peuvent être produites, et des essais empiriques (par exemple, des données sur les effets sur la santé) peuvent être effectués par des intervenants de l'industrie ou par des chercheurs internes ou externes pour étayer l'évaluation des risques. Une autre option consiste à utiliser des outils de prévision, comme la lecture croisée, les méthodes de regroupement, la modélisation de l'exposition et les relations quantitatives structure-activité (RQSA). Ces outils sont d'importantes solutions de rechange aux données expérimentales, car ils fournissent des estimations permettant de combler les lacunes de données. Les outils de prévision supposent généralement que les substances ayant une structure chimique semblable ont des propriétés physicochimiques similaires et qu'elles auront donc des caractéristiques de devenir dans l'environnement et des effets écologiques ou sur la santé semblables. Les valeurs par défaut ou le jugement professionnel peuvent servir à élaborer des hypothèses et sélectionner des valeurs qui préservent l'environnement ou la santé humaine. L'incertitude dans les données, la pertinence des données pour l'évaluation et le degré de confiance dans les données sont pris en compte au moment de déterminer les valeurs les plus pertinentes à l'évaluation des risques et d'appliquer une approche du poids de la preuve pour tirer des conclusions (voir la section 2.3).

La caractérisation des risques peut être décrite de façon qualitative et quantitative. Dans la caractérisation quantitative des risques, les niveaux quantitatifs d'exposition et les concentrations associées à un effet critique sont déterminés afin de calculer les quotients de risque (QR) pour l'évaluation des risques environnementaux, et une marge d'exposition (ME) pour l'évaluation des risques pour la santé humaine (GC, 2022b). Des améliorations peuvent être apportées aux estimations de l'exposition, et des facteurs d'incertitude (aussi appelés facteurs d'évaluation) peuvent être appliqués pour tenir compte des lacunes ou des incertitudes dans les données. L'utilisation du QR et des marges d'exposition introduit un élément quantitatif important dans l'approche du poids de la preuve pour déterminer la toxicité en vertu de la LCPE. Le QR est le ratio entre la concentration environnementale estimée (CEE) et la concentration estimée sans effet (CESE) (la concentration d'une substance dans un milieu en deçà de laquelle il est peu probable que des effets nocifs se produisent [voir la section 3.4.1.3]). Un QR supérieur ou égal à 1 indique qu'une substance peut être nocive pour l'environnement, tandis qu'un QR inférieur à 1 indique qu'il est peu probable qu'une substance soit nocive pour l'environnement dans le scénario d'exposition spécifié. De même, la marge d'exposition est le ratio entre la concentration associée à un effet critique (souvent, la concentration sans effet nocif observé) et la concentration d'exposition pour une durée et une voie données. Une marge d'exposition cible est déterminée à partir de l'effet critique relevé et des incertitudes connexes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Une marge d'exposition calculée inférieure à la marge d'exposition cible indique un risque potentiel pour la santé humaine. Cette méthode de la marge d'exposition ne s'applique pas aux agents cancérogènes sans seuil d'effet génotoxique dont le risque est associé à n'importe quel degré d'exposition.

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

L'évaluation des risques en vertu de la LCPE repose sur l'application des principes du poids de la preuve et de précaution pour tenir compte des incertitudes (GC, 2022a). Les ministres appliquent l'approche du poids de la preuve (une méthode de prise de décisions qui comprend la prise en compte de plusieurs sources d'information et données probantes) et le principe de précaution lorsqu'ils réalisent les évaluations des substances, y compris les NM, et en interprètent les résultats (ECCC, 2017). L'incertitude dans une évaluation des risques peut découler de lacunes dans les données et existe à chaque étape, ce qui influe sur la conclusion à l'égard des risques. Au cours d'une évaluation des risques, les données probantes et leurs incertitudes connexes sont évaluées pour étayer la conclusion sur les risques. L'application du principe de précaution dans l'évaluation des risques consiste à utiliser des hypothèses prudentes, mais réalistes pour tenir compte des incertitudes, tandis que le degré de précaution appliqué est proportionnel au degré d'incertitude.

3. Considérations propres aux nanomatériaux pour l'évaluation des risques

Les caractéristiques uniques des NM peuvent avoir une incidence sur les effets et le devenir de ces substances et sur l'exposition à celles-ci. Par conséquent, les NM peuvent nécessiter une évaluation distincte des substances traditionnelles. La présente section décrit les modifications apportées aux méthodes d'analyse et d'évaluation élaborées pour les substances traditionnelles qui peuvent être nécessaires pour tenir compte des propriétés propres aux NM.

3.1 Définition d'un nanomatériau aux fins de l'évaluation des risques en vertu de la LCPE

Les organismes de réglementation ECCC et SC utilisent la [définition ad hoc de SC](#) (GC, 2011). Selon cette définition, le terme « nanomatériau » comprend 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, ou dans les limites de celle-ci, dans au moins une dimension externe ou présente une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique; ou
- ii. s'il est plus petit ou plus grand que l'échelle nanométrique dans toutes les dimensions et affiche un ou plusieurs phénomènes ou propriétés à l'échelle nanométrique.

Aux fins de cette définition :

- i. le terme « à l'échelle nanométrique » signifie 1 à 100 nanomètres, inclusivement;
- ii. le terme « propriétés ou phénomènes à l'échelle nanométrique » signifie des propriétés qui sont attribuables à la taille et aux effets; ces propriétés sont faciles à distinguer des propriétés chimiques ou physiques des atomes, molécules et matériaux particuliers et des matériaux en vrac;
- iii. le terme « fabriqué » comprend les processus techniques et les contrôles de la matière.

Toutes les substances sous forme particulaire 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 agrégée et/ou non agglomérée. Une substance est évaluée comme un NM si au moins 10 % (en nombre) de ses particules primaires ont au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique ou dans les limites de celle-ci. Il est recommandé d'utiliser une combinaison de différentes méthodes de mesure. Par ailleurs, si la distribution granulométrique en nombre n'est pas disponible, une substance est évaluée comme un NM si au moins 1 % (en masse) des particules primaires ont au moins une dimension interne ou externe à l'échelle nanométrique ou dans les limites de cette dernière (GC, 2023a).

Les particules nanométriques agglomérées⁵ ou agrégées⁶ (Commission européenne, 2011; [ISO/TR 18401:2017](#)), 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 leur cycle de vie. Ainsi, les agglomérats et les agrégats, quelles que soient leurs dimensions externes, sont considérés comme des NM lorsque leurs particules constitutives (primaires) répondent à la définition d'un NM.

3.2 Considérations relatives à l'identité et aux propriétés physicochimiques des nanomatériaux

Un n° CAS est couramment utilisé pour identifier une substance et repose sur la composition de la substance et parfois sur des détails de fabrication. Toutefois, il ne permet pas de faire la différence entre les formes traditionnelles et nanométriques d'une substance. De plus, il ne tient pas compte de la

⁵ S'entend d'un « agglomérat » un ensemble de particules ou d'agrégats faiblement liés (par exemple, maintenus ensemble par les forces de van der Waals ou par un simple enchevêtrement physique), dont la superficie externe résultante est semblable à la somme des superficies de chacune des composantes.

⁶ S'entend d'un « agrégat » une particule composée de particules fortement liées ou fusionnées (par exemple, 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, dont la superficie externe résultante est inférieure à la somme des superficies de chacune des composantes.

variabilité des nanoformes (par exemple, les formes ou les distributions granulométriques) qui pourraient être fabriquées pour une substance donnée sous ce n° CAS.

Bien que certains travaux soient en cours à l'échelle internationale (par exemple, la série ISO/TS 80004) pour élaborer une terminologie et des définitions pour les termes de base utilisés en nanotechnologie, il n'existe actuellement aucun ensemble de règles de nomenclature adoptées par les autorités réglementaires pour nommer et différencier des nanoformes ayant une même composition chimique. Toutefois, la multiplicité des formes nanométriques uniques d'une substance doit être établie et prise en compte lors de l'évaluation des risques. En l'absence d'un consensus international sur un système de nomenclature des NM, le n° CAS et l'information sur les propriétés physicochimiques sont utilisés pour identifier et caractériser la gamme de nanoformes d'un NM donné. Dans les évaluations des risques menées conformément à la LCPE sur les NM existants, toutes les variations physicochimiques indiquées dans les sources de données ouvertes pour un NM donné sont prises en compte lorsqu'on ne dispose pas de renseignements précis sur les diverses nanoformes commercialisées au Canada. Dans le cas des évaluations des risques menées au titre de la LCPE pour les nouveaux NM, les renseignements relatifs à l'identité et aux propriétés physicochimiques sont présentés par les déclarants conformément au RRSN (SC et P).

L'identification des NM nécessite la prise en compte des propriétés partagées avec les substances traditionnelles, comme la composition chimique et les impuretés, ainsi que des propriétés propres aux NM, comme la taille et la forme. En vertu des 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 supplémentaires minimales requises pour une identification suffisante des NM. Ces propriétés supplémentaires constituent également le fondement de l'identification des NM dans les évaluations des risques menées au titre de la LCPE au Canada. Des directives sur les méthodes de mesure de ces propriétés existent, dont les lignes directrices (LD) de l'OCDE pour les essais de détermination de la surface spécifique en volume (LD 124), et la taille des particules et la distribution granulométrique (LD 125) des nanomatériaux (OCDE, 2016a, 2022, 2023; Rasmussen et coll., 2018).

3.2.1 Identité de la substance au point d'exposition – agrégats ou agglomérats et transformation

À la suite d'un rejet de NM dans l'environnement ou de leur intégration dans un produit, des transformations chimiques, physiques ou biologiques des NM peuvent facilement se produire (Lowry et coll., 2012; Lead et coll., 2018). Au point d'exposition, le comportement de la ou des formes transformées de NM peut différer considérablement par rapport à leur forme première (telle qu'elle a été fabriquée). Par conséquent, les évaluations des risques tiennent compte des effets de la ou des formes transformées, selon les conditions environnementales, biologiques ou d'utilisation au cours du cycle de vie, lorsqu'on dispose de renseignements suffisants. Cela peut comprendre la prise en compte du NM à des points d'exposition potentiels, comme pendant sa fabrication, son transport, son intégration dans un ou plusieurs produits, son utilisation, son recyclage et son élimination finale. Cette approche permet d'obtenir des scénarios plus réalistes d'exposition humaine et de l'environnement, ainsi qu'une connaissance plus complète des risques pour l'environnement ou la santé humaine posés par les NM.

Les transformations dépendent à la fois de la nature des NM d'origine et des conditions environnementales (Lead et coll., 2018). Les milieux environnementaux et biologiques (par exemple, l'air, l'eau, le sol, les sédiments, les poumons) sont des matrices complexes composées d'ions dissous, de matière organique naturelle, de microparticules ou de particules plus grosses et de molécules biologiques qui peuvent interagir avec les NM et les transformer. La variabilité de ces milieux peut entraîner une vaste gamme d'états possibles pour un NM donné, comme des particules agrégées, agglomérées ou transformées par réaction chimique. Par exemple, les NM peuvent subir des réactions de dissolution ou d'agrégation en réponse aux variations de pH, ce qui a une incidence sur leur stabilité et leur réactivité (Tran et coll., 2024). Ces transformations peuvent jouer un rôle dans la détermination de la mobilité, de la bioaccessibilité, de la biodisponibilité et de la toxicité des NM au point d'exposition.

Dans le cas où on ne dispose pas de renseignements sur les caractéristiques des NM transformés dans le milieu environnemental ou biologique, l'information sur la forme première peut être utilisée dans l'évaluation des risques.

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

Lors de la collecte et de l'évaluation de la pertinence et de la fiabilité des données pour caractériser le risque associé à un NM, les mêmes principes que ceux élaborés pour l'évaluation d'une substance traditionnelle s'appliquent (GC, 2022c, 2022d). Lors de l'examen des données sur un NM, les renseignements existants sont recueillis et analysés, et des sources de données qualitatives et quantitatives sont prises en compte. Pour l'évaluation des risques d'un nouveau NM, les renseignements réglementaires exigés par le RRSN (SC et P) et présentés par les déclarants sont les principales sources de données. Pour l'évaluation des risques des NM existants, les renseignements concernant les profils d'emploi propres au Canada et les quantités de NM commercialisées sont obtenus par des activités de collecte obligatoire (c.-à-d. article 71 de la LCPE) ou volontaire d'information, ainsi que par d'autres programmes fédéraux et des sources de données ouvertes.

Les bases de données sur les NM, les modèles, la lecture croisée et les RQSA sont utilisés pour combler les lacunes de données, le cas échéant. Lors de l'évaluation des NM, ces lacunes sont notamment l'absence de données sur la concentration mesurée d'un NM donné dans un milieu environnemental ou dans les produits offerts aux consommateurs, l'insuffisance d'information sur la façon dont les NM se transforment tout au long du cycle de vie du produit, l'incertitude quant aux paramètres pertinents à la quantification de l'exposition et l'absence de modèles toxicocinétiques et d'exposition pleinement validés. De plus, il arrive souvent que les données sur les dangers de chaque nanoforme de même composition chimique (de même n° CAS) soient lacunaires. La dépendance à l'égard des données expérimentales pour combler les lacunes de données sur chaque nanoforme entraîne des limites importantes sur le plan du temps et du coût, ainsi que du nombre d'animaux nécessaires aux analyses des dangers. Par conséquent, afin d'élaborer des évaluations robustes des risques liés aux NM, plusieurs stratégies sont explorées pour combler les lacunes de données, comme le recours à des bases de données, à des modèles, au regroupement, à la lecture croisée et aux RSQA, ainsi que l'application du principe de

précaution pour combler ces lacunes et relever ces défis en matière de données, tel qu'il est décrit à la section 2.3.

3.3.1 Stratégies de regroupement des nanomatériaux

En 2014, le Conseil de coopération en matière de réglementation Canada–États-Unis (CCR) a défini sept catégories de NM en vue d'un regroupement selon la composition chimique : nanotubes de carbone; carbone inorganique; oxydes métalliques et métalloïdes; métaux, sels métalliques et métalloïdes; points quantiques à semi-conducteurs; et matières organiques et autres (CCR, n.d.). Cette classification peut fournir de l'information sur les similitudes de composition chimique des NM, mais elle ne permet pas de rendre compte de la complexité des nanoformes (par exemple, des modifications de la taille, de la forme [morphologies] et/ou de la surface pour cibler différents comportements à l'échelle nanométrique) qui peuvent exister dans l'ensemble des NM. 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 associés aux nanomatériaux manufacturés et pour une conception plus sûre des produits nanotechnologiques) ont indiqué que l'évaluation des risques liés aux NM ne peut être effectuée en regroupant uniquement les NM de composition chimique semblable. Les récents concepts de regroupement des NM vont au-delà de la composition chimique pour tenir compte d'autres propriétés, comme l'agglomération et la distribution granulométrique (OCDE, 2016b; GRACIOUS, 2017; ECHA, 2021). Au Canada, les stratégies de regroupement utilisées dans les évaluations des NM au titre de la LCPE recourent à une combinaison de l'approche du CCR et d'autres approches existantes.

3.3.2 Bases de données et modèles

Des organisations internationales (par exemple, la Commission européenne) sont en train d'élaborer des bases de données sur les NM, lesquelles sont décrites dans un rapport technique du Centre commun de recherche de la Commission européenne (JRC, 2017). Ces bases de données fournissent des renseignements sur les propriétés physicochimiques (par exemple, la taille, la forme et/ou la composition), l'utilisation de certains NM et l'exposition à certains NM, y compris des données mesurées disponibles dans le domaine public pour des scénarios d'exposition donnés. Ces bases de données permettent de déterminer les facteurs clés ayant une incidence sur la libération des NM, éclairent l'évaluation de l'exposition environnementale et humaine à un produit donné et aident 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 nanoparticules peuvent servir à estimer l'exposition humaine aux NM, les concentrations de NM dans divers milieux environnementaux et le devenir dans l'environnement (Kuhlbusch et coll., 2018). Par exemple, comme il est indiqué à la section 3.4, les principales propriétés physicochimiques (par exemple, la taille des particules, la dissolution, la vitesse de dispersion et/ou l'agglomération) sont utilisées pour faire des prévisions éclairées sur la persistance et le devenir des NM dans l'environnement. Le GTNM de l'OCDE a établi un inventaire des modèles d'évaluation de l'exposition humaine et environnementale aux NM fabriqués dans les évaluations de risques (OCDE, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d). Selon la ou les fins prévues, chaque modèle élaboré peut avoir une portée et un domaine d'application différents. Par conséquent, il est essentiel que les modèles correspondent bien aux scénarios pertinents de l'évaluation des risques.

3.3.3 Méthode de lecture croisée pour l'évaluation des nanomatériaux

La lecture croisée est une stratégie utilisée dans l'évaluation des risques des substances afin d'extrapoler les données provenant de substances similaires (d'après la structure chimique, les propriétés physicochimiques, la fonction, le mode d'action toxicologique) dans le but de combler les lacunes d'information sur une substance cible faisant l'objet d'une évaluation des risques. Lors de la détermination des dangers, la lecture croisée est propre à un paramètre, ce qui signifie que pour chaque paramètre, différentes substances de référence peuvent être requises. De plus, les études utilisées pour appuyer le recours à la lecture croisée devraient fournir des renseignements sur les paramètres ou les effets pertinents (GC, 2022e). Étant donné que les interactions et les comportements des NM sont principalement régis par leurs propriétés physicochimiques, les stratégies de lecture croisée pour les NM mettent l'accent sur des propriétés physicochimiques propres aux NM, en tenant compte de la structure, de la composition et de la toxicocinétique des NM (ECHA, 2021).

Le regroupement peut faciliter la lecture croisée. Les NM qui ont une structure, des propriétés physicochimiques ou des cinétiques similaires présentent souvent des caractéristiques toxicologiques semblables et peuvent être considérés comme un groupe. Une méthode de lecture croisée utilisant un regroupement permet de prévoir les propriétés physicochimiques, les effets sur la santé humaine ainsi que les effets environnementaux ou le devenir dans l'environnement des substances cibles à partir des données sur des substances de référence du même groupe (Oomen et coll., 2015; ECHA, 2017, 2021; Lamon et coll., 2019). Même si les stratégies de regroupement des NM insistent sur l'importance des similitudes physicochimiques, les propriétés les plus importantes des NM pour les effets sur l'environnement et la santé humaine peuvent différer et, par le fait même, les stratégies de regroupement et de lecture croisée employées pour les évaluations des NM peuvent différer selon que l'évaluation vise les risques pour l'environnement ou la santé.

Dans le cas des NM, la lecture croisée permet de combler les lacunes de données sur les dangers potentiels d'une nanoforme précise (cible) grâce aux renseignements existants au sujet d'autres nanoformes (c'est-à-dire des variantes du même NM) ou de la forme non nanométrique (traditionnelle) correspondante, s'il y a lieu. L'approche de lecture croisée entre nanoformes vise à accroître les données existantes sur une nanoforme cible en utilisant des données provenant d'autres variantes (source) du même NM, à condition qu'il soit clairement démontré que leurs propriétés physicochimiques sont similaires, en particulier les paramètres clés, comme la distribution granulométrique, la forme et la chimie de surface des particules primaires. De plus, la lecture croisée entre les nanoformes exige que la distribution (devenir/toxicocinétique) et le danger de la nanoforme cible ainsi que l'exposition à celle-ci soient semblables ou inférieurs à ceux des nanoformes sources (ECHA, 2017, 2021). L'approche recommandée pour la lecture croisée entre nanoformes nécessite des données sur les paramètres physicochimiques de chaque nanoforme. Il s'agit d'un point de départ important pour mieux connaître le comportement, le devenir, la toxicocinétique et les effets des NM, ce qui est essentiel à l'élaboration d'une justification scientifique du regroupement et de l'utilisation des données pour la lecture croisée. Lorsqu'il y a des lacunes de données sur la nanoforme et qu'il a été déterminé que la forme traditionnelle est raisonnablement un analogue pour des paramètres précis, la lecture croisée entre le matériau traditionnel et la nanoforme en fonction d'une même composition chimique peut également servir à éclairer

l'évaluation des risques des NM pour ces paramètres. Des quantités relativement importantes de données sur les propriétés physicochimiques, le danger et l'exposition peuvent exister à propos du matériau traditionnel pour un NM donné et peuvent servir à connaître les effets potentiels du NM cible sur la santé humaine ou l'environnement. Afin de tenir compte des incertitudes associées à la lecture croisée pour les NM, d'autres facteurs d'incertitude peuvent être appliqués pendant la caractérisation des risques.

3.3.4 Relation quantitative structure-activité pour les nanomatériaux

La relation quantitative structure-activité (RQSA) est un modèle statistique utilisé pour prédire les effets à l'aide de descripteurs chimiques comme la similarité structurale, la présence de fragments structuraux et les propriétés physicochimiques. Les RQSA établissent un lien quantitatif entre des descripteurs chimiques ou biologiques et une autre propriété ou caractéristique mesurée. À l'heure actuelle, il est difficile d'élaborer des modèles de RQSA pour les NM en raison de l'insuffisance des données expérimentales sur les propriétés physicochimiques et les effets de ces matériaux, ainsi que de la difficulté à définir les descripteurs pertinents (chimiques, morphologiques ou autres) des NM (Tantra et coll., 2015; Burello, 2017). Actuellement, aucune RQSA n'a été élaborée ou validée pour une application à grande échelle aux NM. Lorsque des RQSA acceptables auront été élaborées et vérifiées à des fins d'utilisation dans les évaluations réglementaires des risques, leur intégration à l'approche d'évaluation des risques des NM en vertu de la LCPE sera envisagée.

3.3.5 Choix de mesures pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux

Habituellement, les évaluations des risques liés aux substances chimiques et aux polymères utilisent des unités simples (par exemple, la masse ou la masse par unité de volume) pour quantifier la substance dans la caractérisation de l'exposition et des effets. Pour les NM, il se peut que ces unités ne soient pas toujours la mesure la plus appropriée. Par exemple, la superficie, le nombre de particules ou le volume de particules tendent à être plus révélateurs des effets des NM sur la santé ou l'environnement (Braakhuis et coll., 2016; Delmaar et coll., 2015; Simkó et coll., 2014; Verschoor et coll., 2019). En raison de la diversité des propriétés physicochimiques d'un NM qui peuvent modifier ses effets, il n'y a pas de consensus international sur la mesure la plus pertinente à l'évaluation des risques liés aux NM (ECHA, 2021). Cependant, il a été démontré que certaines mesures sont adéquates pour certains effets et types de NM (Delmaar et coll., 2015). Par exemple, la superficie a été proposée comme mesure pour exprimer les concentrations dans l'air relativement à des effets locaux (Braakhuis et coll., 2016). D'autres études sur les nanoparticules enrobées de métal et d'oxyde métallique indiquent que le volume des particules est la mesure de dose la plus pertinente pour décrire leurs effets sur divers organismes aquatiques et sur des lignées cellulaires de mammifères et de poissons (Simkó et coll., 2014; Verschoor et coll., 2019). Les études qui font état de mesures propres aux nanoparticules (c'est-à-dire basées sur la superficie des particules, leur nombre ou leur volume), en plus des mesures traditionnelles, sont particulièrement utiles pour caractériser l'exposition et les risques associés aux NM. Malheureusement, les études sur les NM publiées à ce jour n'utilisent pas toutes les mêmes mesures pour l'exposition ou les effets sur la santé et l'environnement, ce qui rend leur comparaison difficile. Pour l'évaluation des risques liés aux NM au titre de la LCPE, les mesures relatives à l'exposition et aux effets sur la santé ou l'environnement doivent être exprimées dans les mêmes unités ou dans des unités interconvertibles, et c'est pourquoi la pertinence des mesures utilisées est examinée au cas par cas.

3.4 Approches pour caractériser le devenir des nanomatériaux et l'exposition environnementale et humaine à ceux-ci

La caractérisation de l'exposition décrit la concentration (quantité) prévue ou réelle d'une substance qui atteint un système biologique. L'évaluation de l'exposition vise à déterminer la source, le type, l'ampleur, la fréquence et la durée du contact avec la ou les substances d'intérêt. L'examen du cycle de vie d'un NM fournit la base sur laquelle se fonde la caractérisation des expositions environnementale et humaine. Un cycle de vie type d'un NM commence par la fabrication ou l'importation de la substance au Canada et se poursuit jusqu'à son utilisation et son élimination définitive. Les utilisations comprennent des applications industrielles, commerciales ou de consommation, qui éclairent l'évaluation de l'exposition directe (par exemple, due à l'utilisation d'un produit ou à la consommation d'un aliment) et l'évaluation de l'exposition indirecte (par exemple, l'exposition au NM par l'intermédiaire de milieux environnementaux tels que l'air ou l'eau). L'élimination en fin de vie des produits éclaire également l'évaluation de l'exposition. S'il y a lieu (par exemple, si une substance est présente dans divers produits et aliments), l'exposition combinée ou agrégée (exposition à la même substance par plusieurs voies d'exposition) est prise en compte.

Pour les NM, il est particulièrement important de caractériser la forme du produit (par exemple, vaporisateur, crème, gel, article) et la façon dont le NM existe dans la matrice du produit (par exemple, lié à la surface ou en suspension dans le produit) afin de déterminer son potentiel de libération et sa disponibilité pour l'exposition. Comme première étape, on peut supposer que le NM est entièrement à l'état libre et disponible pour l'exposition, mais, dans le cas où les NM sont intégrés à des matériaux solides et où on a fait la preuve d'une liaison à la surface ou à l'intérieur de la matrice, on doit envisager de préciser les taux de libération. On s'attend généralement à ce que le taux de libération de NM à partir de produits liquides ou en poudre soit plus élevé que celui de NM intégrés à des produits solides (Dekkers et coll., 2016). Le taux de libération d'un NM donné à partir d'une matrice de produit pourrait être précisé par une approche de lecture croisée de l'exposition, c'est-à-dire en utilisant les données disponibles sur la libération d'un autre NM à partir de la même matrice de produit ou d'une matrice de produit similaire dans des conditions d'utilisation similaires. Il convient aussi de tenir compte des facteurs régulant la libération des NM, des critères de définition de la similarité et de toute incertitude supplémentaire associée à cette lecture croisée de l'exposition.

3.4.1 Devenir environnemental et exposition de l'environnement aux nanomatériaux

3.4.1.1 Détermination du scénario d'exposition de l'environnement et considérations connexes

Lorsque cela est approprié et possible, l'évaluation de l'exposition aux NM selon le présent cadre comprend des estimations quantitatives de l'exposition par les voies d'exposition pertinentes. Par exemple, les conditions environnementales pourraient favoriser la suspension, la dissociation ou l'aggrégation, et influencer ainsi le devenir, puis les voies d'exposition. Les scénarios d'exposition les plus susceptibles d'être utilisés pour la détermination des risques sont établis au début du processus d'évaluation des risques en vue d'une élaboration ultérieure. L'exposition est quantifiée d'après le potentiel de libération le plus élevé, ou à la suite d'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 des valeurs par défaut acceptées de paramètre pour la modélisation de l'exposition selon certains scénarios d'utilisation de substances (par exemple, le nombre de jours d'exploitation et les coefficients d'émission). Ces valeurs de paramètres acceptées peuvent comprendre des valeurs recommandées provenant de sources canadiennes pour des activités précises, des valeurs tirées de modèles acceptés comme ceux de l'OCDE, des valeurs utilisées par d'autres administrations ou des valeurs obtenues en comparant l'exposition à des substances similaires utilisées dans le cadre d'activités semblables. De plus, les caractéristiques propres au Canada, comme la fréquence de la libération dans l'environnement et la durée de l'exposition potentielle, peuvent être appliquées pour déterminer l'exposition de l'environnement. Il est préférable de recourir à des données d'utilisation précises, mais en leur absence, des valeurs par défaut ou précédemment établies peuvent être employées.

3.4.1.2 Devenir et comportement dans l'environnement

Le devenir environnemental des NM, y compris leur distribution dans différents compartiments environnementaux et leur persistance, dépend de facteurs comme la forme, la taille, le comportement d'agglomération et la composition des particules. Pour prédire le devenir environnemental des NM, il faut connaître le comportement de la substance dans l'environnement (tout au long de son cycle de vie), comme l'agrégation ou la dissolution et d'autres transformations que le NM peut subir dans les milieux environnementaux. Lorsque l'information existe, la caractérisation des milieux environnementaux pertinents permet d'obtenir des prédictions exactes du devenir et de la persistance des NM dans l'environnement, puisque le comportement des NM dépend en partie de facteurs environnementaux externes, comme le pH et la force ionique du milieu environnant. Par exemple, les facteurs environnementaux peuvent influencer l'homoagrégation (un NM s'agrégeant avec lui-même) ou l'hétéroagrégation (un NM s'agrégeant avec d'autres colloïdes minéraux ou naturels dans l'environnement) des NM, ce qui peut avoir une incidence considérable sur le devenir des NM (Batley et coll., 2012), comme leur suspension dans le milieu aquatique ou leur dépôt dans les sédiments. De plus, des facteurs comme les revêtements organiques superficiels qui peuvent se former autour des NM dans le milieu aquatique peuvent également avoir un effet favorisant l'agrégation ou la dispersion (Thio et coll., 2011; Yang et Cui, 2013), ce qui rend nécessaire la prise en compte des différents types de matière organique en solution. Les transformations induites par un agent dans l'environnement comme celles-ci sont prises en compte dans une évaluation en raison de leur influence sur la persistance et le devenir des NM.

Le devenir et la persistance dans l'environnement de certains NM suivent des tendances générales qui peuvent être prévues. Par exemple, les NM contenant un métal qui se dissocient libèrent souvent des ions métalliques qui se dissolvent dans le milieu aquatique. L'ion métallique est considéré comme persistant au sens du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (Canada, 2000), parce qu'il ne peut se dégrader davantage et qu'il peut se répartir dans les compartiments environnementaux (ECCC et SC, 2017). Les formes nanométriques peu solubles peuvent être considérées comme persistantes et sont évaluées au cas par cas. Les NM organiques, les polymères et les NM à base de cellulose sont généralement dégradés dans l'environnement. La persistance et le devenir dans l'environnement de leurs produits de dégradation peuvent faire l'objet d'une évaluation

approfondie. Combiné aux outils existants et à l'avis de spécialistes, le recours à des modèles peut fournir des connaissances fondamentales sur le devenir et la persistance dans l'environnement de certains NM.

Les modèles de devenir dans l'environnement fondés sur les propriétés physicochimiques, comme les modèles de répartition à l'équilibre, habituellement utilisés pour estimer la répartition et le devenir des substances chimiques organiques dans les milieux environnementaux, ne s'appliquent pas spécifiquement aux NM. Ces modèles ne tiennent pas compte des processus à régulation cinétique, comme le comportement des colloïdes, la cinétique de la dégradation et le comportement d'agrégation, qui sont propres aux NM. Malgré un manque général de données empiriques à l'appui des modèles du devenir dans l'environnement des NM, on élabore actuellement des modèles visant à déterminer le devenir des NM et l'exposition à ceux-ci en intégrant des concepts aux modèles conçus pour les substances traditionnelles (Di Guardo et coll., 2018). Par exemple, des modèles de fugacité ont été adaptés pour prévoir le comportement environnemental de NM par l'intégration de mesures telles que la taille, la charge et l'agglomération (Utembe et coll., 2018). De plus, des modèles du devenir dans de multiples milieux qui tiennent compte de processus propres aux nanoparticules tels que l'agrégation, la fixation et la dissolution ont été utilisés avec succès pour certains nanomatériaux (Meesters et coll., 2014) et sont utilisés dans l'évaluation réglementaire des risques. Des études sur la fiabilité de ces modèles et leur utilisation dans les évaluations des risques environnementaux ont été menées (OCDE, 2021a).

Des méthodes visant à détecter les NM fabriqués en présence de matrices complexes, ou à distinguer les substances d'origine naturelle et les substances traditionnelles provenant de NM fabriqués, sont en cours d'élaboration et ne sont actuellement pas disponibles pour toutes les matrices. Par conséquent, les évaluations des risques peuvent se fonder sur les modèles disponibles, modifiés pour tenir compte des NM, afin d'étayer les prévisions en matière de persistance et de devenir dans l'environnement, ainsi que sur des généralisations, des approximations et l'avis de spécialistes, en plus d'hypothèses prudentes, établies au besoin pour tenir compte des incertitudes et de la qualité des données (voir la section 2.2).

3.4.1.3 Concentration environnementale estimée

Une valeur importante utilisée pour caractériser le risque d'un NM est la concentration dans l'environnement. Les paramètres d'entrée utilisés pour caractériser l'exposition peuvent comprendre des mesures propres au NM basées sur la superficie, le nombre de particules, etc. Des calculs sont effectués pour les NM dans différents milieux (eau, sol, air ou sédiments) afin de prévoir la concentration, qui est représentée comme une concentration environnementale estimée (CEE).

Le milieu aquatique est le plus souvent caractérisé dans le cas des substances chimiques. Il sert à évaluer l'exposition aux NM dans le cadre de la première caractérisation de l'exposition, pourvu qu'il y ait une voie d'entrée dans ce milieu. En pareil cas, la CEE en milieu aquatique (CEE_{aq}) peut être calculée à l'aide de la quantité totale de NM 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 dans les eaux réceptrices (D).

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

Les résultats tirés des scénarios clés, sous la forme d'une CEE, sont exprimés sous forme de distributions ou de valeurs uniques, ou d'une fourchette pour chaque scénario. Ces CEE peuvent être comparées aux données sur les effets environnementaux pour obtenir les QR d'un NM. Des CEE peuvent également être calculées, à l'aide d'une méthode similaire, pour les produits de dégradation du NM ou ses fragments.

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

3.4.2 Exposition humaine aux nanomatériaux

L'évaluation de l'exposition humaine aux NM selon le présent cadre tient compte du potentiel d'exposition de la population générale au Canada par l'utilisation des produits offerts aux consommateurs, par les aliments et par les milieux environnementaux (par exemple, l'air ambiant et intérieur, le sol, la poussière, l'eau), ainsi que du potentiel d'exposition des populations pouvant être touchées de façon disproportionnée (par exemple, les enfants et les personnes enceintes).

L'exposition directe aux NM par l'utilisation de produits offerts aux consommateurs est une source critique d'exposition humaine à prendre en compte lors de l'évaluation des NM selon le présent cadre. Toutes les utilisations des NM relevées au Canada sont envisagées pour dresser un tableau représentatif de tous les produits et processus (potentiels) tout au long du cycle de vie des NM. Les données sur les utilisations commerciales reçues en réponse aux enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE et obtenues auprès des partenaires de programmes de SC sont particulièrement instructives pour comprendre les utilisations au Canada entraînant une exposition humaine. Les sources publiques, notamment les dépôts de fiches signalétiques ou les rapports ou bases de données d'organismes gouvernementaux d'autres pays, peuvent également être utiles pour caractériser les utilisations commerciales et de consommation potentielles au Canada. L'information sur l'utilisation d'un produit est utile pour améliorer les estimations de l'exposition. SC a récemment publié les facteurs d'exposition utilisés dans les évaluations des risques pour la santé humaine (GC, 2022f) dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), qui comprennent le groupe d'âge, le poids corporel, la surface corporelle, le taux d'inhalation, etc. Tous ces facteurs, s'il y a lieu, sont pris en compte dans l'évaluation de l'exposition humaine aux NM. De plus, pour certains types de produits, comme les produits d'autosoins, SC a établi des paramètres d'exposition pour les modèles d'exposition des consommateurs, y compris la fréquence et la durée d'utilisation ainsi que la quantité de produit appliquée.

Pour chaque voie d'exposition pertinente, l'évaluation de l'exposition humaine aux NM comprend la prise en compte des concentrations de NM dans les produits, les aliments et les milieux environnementaux, des quantités utilisées, des formes physiques (par exemple, la taille, la forme), des caractéristiques (par exemple, la rigidité, la durabilité), du devenir et de la transformation dans les milieux environnementaux (en ce qui concerne l'exposition indirecte), de l'effet potentiel d'une transformation gastro-intestinale des NM sur la toxicité (si disponible) et du potentiel de libération à partir de produits à différentes étapes du cycle de vie.

Il est possible d'améliorer les estimations de l'exposition en appliquant aux voies d'exposition pertinentes des fractions d'absorption empiriques, modélisées ou obtenues par lecture croisée appropriées. En ce qui concerne l'absorption, il convient également de tenir compte du potentiel de dissolution dans les liquides ou milieux biologiques pertinents (par exemple, le liquide pulmonaire, la sueur artificielle et le liquide de stimulation du tube digestif).

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

3.5.1 Caractérisation des effets sur l'environnement

La caractérisation des effets sur l'environnement vise principalement à déterminer ou à estimer la concentration seuil de danger possible d'une substance qui est peu susceptible de causer des effets nocifs sur la structure ou la fonction d'un écosystème exposé (GC, 2022b). Il existe deux principaux déterminants de la caractérisation des effets sur l'environnement. Le premier se compose des caractéristiques de la substance, qui ont le plus d'influence sur la biodisponibilité⁷, le mode d'action toxique et la réponse toxique. Les sections 3.5.1.1 à 3.5.1.3 traitent de la caractérisation des effets sur l'environnement causés par les NM en fonction de leurs caractéristiques. La bioaccessibilité⁸ est également définie par rapport à la biodisponibilité à la section 3.5.1.1. Le deuxième déterminant est constitué des facteurs externes qui influent sur la toxicité et comprend des facteurs d'atténuation environnementaux. Ces facteurs sont abordés à la section 3.5.1.4 par rapport aux caractéristiques environnementales. Enfin, la section 3.5.1.5 résume l'approche utilisée pour évaluer les effets sur l'environnement des NM.

3.5.1.1 Bioaccessibilité et biodisponibilité dans l'environnement

La caractérisation d'un NM à l'aide de sa ou ses fractions biodisponibles peut expliquer ses effets avec plus de précision (Juganson et coll., 2015; Keller et coll., 2010; OCDE, 2012b). Un NM libéré devrait être évalué en tenant compte du fractionnement de chaque forme, de la répartition des formes dans l'environnement et de leur solubilité respective. De nombreux facteurs peuvent avoir une incidence sur la biodisponibilité des NM présents dans l'environnement. La forme libérée du NM (en tant que particule primaire, ion dissous ou particule agglomérée [secondaire]) au moment de son entrée dans l'environnement influe sur sa biodisponibilité pour les organismes exposés. De plus, la solubilité dans l'eau d'un NM joue un rôle important dans sa biodisponibilité pour les espèces aquatiques. La bioaccessibilité d'un NM, ou fraction bioaccessible du NM, correspond à son potentiel d'entrer en contact et d'interagir avec les récepteurs écologiques, et dépend des caractéristiques environnementales. Il importe de déterminer la bioaccessibilité des NM. Par exemple, un NM à haute densité peut descendre dans la

⁷ La biodisponibilité est la quantité de nanomatériau qui est absorbée de l'environnement par un organisme et est disponible pour causer une réponse biologique (McLaughlin et Lanno, 2014). Elle devrait comprendre la mesure de la substance dans le milieu environnemental et dans l'organisme (concentration interne).

⁸ La bioaccessibilité est une mesure de substitution de la biodisponibilité lorsque les mesures obtenues à l'aide d'organismes sont limitées. Elle représente la forme soluble du nanomatériau et est donc directement liée aux caractéristiques de l'environnement (McLaughlin et Lanno, 2014). Elle fournit de l'information sur les substances qui devraient être relativement plus ou moins biodisponibles. Cependant, il se peut que certains nanomatériaux soient absorbés sous forme de particules, et la bioaccessibilité ne serait qu'une approximation de la biodisponibilité de la substance.

colonne d'eau, ce qui le rend plus bioaccessible pour les organismes benthiques. Toutefois, il se peut que le même NM ne soit pas bioaccessible pour d'autres organismes s'il est séquestré dans les sédiments. La bioaccessibilité est un facteur qui influe sur la biodisponibilité d'un NM, car elle permet de déterminer la fraction de la substance qui peut être biodisponible selon des caractéristiques précises de l'environnement. En résumé, la fraction bioaccessible est une estimation des effets du milieu environnemental (compte tenu de ses caractéristiques particulières) sur la biodisponibilité d'une substance.

La ou les fractions biodisponibles du NM représentent la fraction dans l'environnement ayant le plus de chance d'être absorbée par des récepteurs de l'environnement. Il est également possible que des formes plus biodisponibles du NM soient produites pendant la fabrication ou à d'autres étapes du cycle de vie des NM (par exemple, avec la dégradation d'un enrobage ou après une transformation physique ou chimique) (Oomen et coll., 2018). Par exemple, la forme transformée d'un NM après sa libération dans l'environnement peut également avoir une incidence sur la biodisponibilité du NM. La bioaccessibilité et la biodisponibilité peuvent être étroitement liées. Par exemple, des facteurs de l'environnement comme le pH et la force ionique peuvent également influencer l'agglomération des NM, ce qui peut avoir une incidence sur l'absorption « active » ou « passive » des NM par les organismes. Dans une approche d'évaluation des risques simplifiée (voir la [boîte à outils sur l'évaluation des risques : Plan de gestion des produits chimiques - Canada.ca](#)), il se peut que la forme la plus biodisponible d'un NM soit considérée comme la seule forme présente.

3.5.1.2 Détermination des valeurs de toxicité écologique

Il existe diverses façons d'aborder l'évaluation de la toxicité d'une substance donnée dans l'environnement, tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Deux méthodes couramment utilisées dans les évaluations en vertu de la LCPE visent le même objectif, soit estimer la concentration seuil sous laquelle des effets nocifs sont peu probables chez les organismes les plus sensibles. Lorsque l'ensemble de données sur l'écotoxicité est suffisant pour une substance donnée, il peut être possible d'établir une distribution de la sensibilité des espèces⁹ (DSE) (GC, 2023d). Lorsque l'ensemble de données est limité ou qu'il ne permet pas l'ajustement approprié de la courbe requis pour une DSE, une valeur de toxicité critique (VTC) peut être extraite des données disponibles. La VTC exprime la concentration la plus faible d'une substance (ou du produit de dégradation ou de transformation d'une substance) à laquelle un effet nocif est observé chez l'espèce la plus sensible d'un milieu donné, selon un ensemble de données pertinentes et fiables (Environnement Canada, 2007). Une DSE ou une VTC peut être déterminée pour un NM pour chacun des milieux environnementaux où une exposition potentielle est prévue. Pour choisir la valeur appropriée représentant une faible toxicité du NM chez les organismes aquatiques à l'aide d'une approche de DSE, ECCC suit habituellement les méthodes et les recommandations du Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME, 2007).

⁹ La distribution de la sensibilité des espèces (DSE) 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 coll., 2002). De cette distribution, il est possible de choisir une concentration représentant un niveau de tolérance faible (par exemple, il est courant de choisir la concentration au 5^e centile pour protéger au moins 95 % des espèces) afin d'assurer un degré précis de protection des espèces.

Pour chaque milieu environnemental, toutes les données sur les effets sur l'environnement recueillies pour un NM précis sont comparées à celles des formes les plus biodisponibles. L'ensemble de données peut être normalisé afin de comparer les paramètres de toxicité pour la durée, le type et l'ampleur des effets (Okonski et coll., 2021). Dans la mesure du possible, les paramètres critiques retenus devraient être liés aux conditions d'exposition prévues et être représentatifs de celles-ci. 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 NM métalliques (Environnement Canada, 2007).

Les renseignements qualitatifs sur la toxicité des NM dans l'environnement peuvent également servir à étayer le poids de la preuve dans l'évaluation des NM. L'approche consiste à évaluer les effets des NM au moyen d'un ensemble plus vaste d'observations, portant entre autres sur les changements de comportement, les modifications de la structure communautaire, la réduction de la survie et les changements dans l'habitat.

3.5.1.3 Concentration estimée sans effet écologique

La CESE représente la concentration d'une substance dans un milieu environnemental en deçà de laquelle il est peu probable que des effets nocifs se produisent dans une population, habituellement à la suite d'une exposition chronique ou à long terme (Okonski et coll., 2021). Elle est déterminée au cours de la caractérisation des risques. Lorsque la valeur de toxicité représentative est déterminée à l'aide d'une DSE, le 5^e centile de la DSE correspond à la CESE et ne nécessite généralement pas de facteur d'évaluation (FE). Sinon, la CESE est calculée en divisant la VTC par un FE.

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

La méthode utilisée pour estimer un FE repose sur le recours à l'extrapolation pour tenir compte des variations intraspécifique et interspécifique, de la normalisation des paramètres, et du mode d'action (Okonski et coll., 2021). Elle exclut les variations intralaboratoires ou interlaboratoires et les variations entre le laboratoire et le terrain, mais inclut la quantification de la durée d'exposition (du court terme au long terme), l'extrapolation des effets létaux aux effets sublétaux, l'extrapolation des concentrations médianes aux concentrations à effets faibles ou nuls, la prise en compte du nombre d'espèces et de groupes taxonomiques inclus dans l'ensemble de données sur les effets, et la prise en compte du mode d'action toxique. Les recommandations formulées par Okonski et coll. (2021) pour quantifier le mode d'action ne s'appliquent pas aux NM inorganiques, et un jugement de spécialiste peut être nécessaire 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, lorsqu'il existe suffisamment de données pour établir ces relations (voir la section 3.5.1.4). Comme la fraction biodisponible d'une substance présente un intérêt primordial pour les comparaisons avec l'estimation de l'exposition, les CESE peuvent être calculées pour représenter les fractions biodisponibles ($CESE_{\text{biodisponible}}$) plutôt que la concentration totale du NM ($CESE_{\text{total}}$).

3.5.1.4 Facteurs modifiant la toxicité pour l'environnement

Les caractéristiques de l'environnement récepteur comme le pH, la matière organique dissoute, la dureté de l'eau, la capacité d'échange cationique et la température peuvent varier et modifier par conséquent la toxicité d'un NM pour les organismes exposés (Liu et coll., 2017). Par exemple, différents environnements peuvent influencer le devenir des enrobages de NM, ce qui entraîne des répercussions importantes pour l'évaluation ou la prédiction de la bioaccumulation et de la toxicité potentielle d'un NM (Utembe et coll., 2018). Si possible, la caractérisation globale des risques d'un NM doit tenir compte de ces effets de l'environnement environnant sur la toxicité du NM. À la suite de la compilation et de l'évaluation des effets d'un NM sur l'environnement dans diverses matrices (eau, sol ou sédiments), un facteur modifiant la toxicité (FMT) peut être appliqué. Un FMT tient compte des variations découlant des différences potentielles dans les effets, compte tenu de ces facteurs externes (on peut trouver des détails dans les méthodes et les recommandations du CCME [CCME, 2007]). L'utilisation des FMT permet une meilleure concordance entre les estimations des effets sur l'environnement et les estimations de l'exposition dans la caractérisation des risques.

3.5.1.5 Propriétés à l'échelle nanométrique ayant une incidence sur la caractérisation des effets écologiques

Les analyses de l'exposition environnementale et des concentrations ayant un effet sont un élément important de l'évaluation des risques liés aux NM. Il se peut que la petite taille et la superficie relative plus grande des NM leur permettent de franchir les barrières biologiques et d'interagir plus directement à l'intérieur de la structure cellulaire par rapport à la même substance sous sa forme traditionnelle. Il n'existe actuellement aucune pratique harmonisée permettant d'évaluer les effets des propriétés à l'échelle nanométrique (effets de la chimie de surface, de la forme et de la taille) sur les récepteurs de l'environnement. Certaines lignes directrices et certains documents d'orientation de l'OCDE relatifs aux paramètres de l'environnement ont été proposés ou sont en cours de préparation pour combler ces lacunes dans le régime d'analyses réglementaires des NM (pour plus d'information, voir [Nanomet - OCDE](#)). Il a également été suggéré d'adapter les lignes directrices et les documents d'orientation existants pour les substances traditionnelles afin de tenir compte des propriétés nanométriques des NM. Lorsqu'elles existent, les pratiques harmonisées, les lignes directrices et les documents d'orientation sont adoptés et intégrés à l'approche canadienne.

En l'absence de lignes directrices ou de documents d'orientation publiés par l'OCDE propres aux NM pour un paramètre particulier de l'environnement, ECCC utilise d'autres stratégies pour tenir compte des propriétés nanométriques des NM. Bien que les effets physiques (effets produits par une forme et une taille donnée, et effet d'une grande superficie) des NM sur les organismes de l'environnement soient largement inconnus, pour certains NM, il semble y avoir une corrélation entre la taille des particules et la toxicité qui découle d'une exposition à des NM ayant la même composition chimique (Seitz et coll., 2014; Van Hoecke et coll., 2009). Lorsque cela est justifié, un NM présentant la plus grande similarité morphologique peut être sélectionné pour la lecture croisée de la biodisponibilité et de la toxicité. Par ailleurs, il se peut que la biodisponibilité et la toxicité soient davantage influencées par les groupes fonctionnels présents à la surface du NM (Bundschuh et coll., 2018), lesquels peuvent être évalués en tant que substances autonomes afin d'en déterminer la toxicité pour les récepteurs de l'environnement.

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

Les caractéristiques physicochimiques de certains NM peuvent influencer sur leur danger global pour la santé humaine. Comme il a été mentionné pour les paramètres écologiques, la petite taille de ces substances peut leur permettre de franchir des barrières biologiques et d'interagir plus directement avec les composants cellulaires par rapport à la forme traditionnelle de la même substance. La nature discrète des particules de NM leur permet d'exercer des effets par divers processus directs ou indirects à l'extérieur d'une cellule, mais peut aussi permettre de nouveaux mécanismes de toxicité lorsque les particules pénètrent dans la cellule (Sabella et coll., 2014). En général, les propriétés physicochimiques à l'échelle nanométrique devraient être utiles pour déterminer le dépôt et l'agglomération ou l'agrégation, le transport au-delà des barrières biologiques comme l'épithélium intestinal, la barrière hématoencéphalique et la peau (utile pour la caractérisation de l'absorption et de la distribution), l'accumulation, l'élimination et les relations dose-réponse (Dekkers et coll., 2016). Comme il a été indiqué, bon nombre des effets attendus des NM peuvent également être provoqués par la forme traditionnelle des substances. Cependant, les propriétés émergeant à l'échelle nanométrique peuvent entraîner des variations dans les doses entraînant un effet critique ou l'endroit où se produit l'effet et la concentration à laquelle ce dernier se produit, menant ainsi à des doses plus élevées à 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 par rapport à la forme traditionnelle d'une substance, particulièrement lorsque les effets nocifs sont causés par l'interaction avec la surface d'une substance (Dekkers et coll., 2016).

À l'instar des substances chimiques et polymères traditionnels, les paramètres liés à la santé humaine pour la caractérisation du danger associé aux NM sont couramment évalués dans le cadre d'essais normalisés de toxicité sur les mammifères. Les analyses des doses et des concentrations entraînant un effet associé aux paramètres clés permettent de déduire les points de départ (par exemple, la dose la plus faible à laquelle une réaction biologique ou un effet sur la santé est observé dans une étude toxicologique) aux fins de la caractérisation du danger. Les lignes directrices de l'OCDE pour les essais chimiques offrent des méthodes reconnues à l'échelle internationale pour la détermination et la caractérisation des dangers, ainsi que pour l'évaluation des propriétés physicochimiques. Ces lignes directrices sont souvent utilisées comme outil standard pour l'évaluation réglementaire des substances chimiques. Selon l'examen préliminaire des lignes directrices de l'OCDE sur leur applicabilité aux nanomatériaux fabriqués, publié par le GTNM de l'OCDE, on considère généralement que les lignes directrices de l'OCDE pour les substances chimiques s'appliquent aux NM fabriqués, particulièrement en ce qui concerne l'étude de leurs effets sur la santé (OCDE, 2009). Certaines de ces lignes directrices sur les essais peuvent toutefois nécessiter des modifications ou des adaptations pour tenir compte des propriétés nanométriques des matériaux soumis aux essais, comme la taille, la forme, la superficie, la charge à la surface, la chimie de surface, l'agglomération ou l'agrégation et la dissolution (EFSA, 2018). À ce jour, quelques lignes directrices de l'OCDE ont été modifiées pour tenir compte de la question de l'échelle nanométrique et publiées, dont l'étude sur la toxicité à doses répétées de 28 jours (LD 412 de l'OCDE), l'étude sur la toxicité à doses répétées de 90 jours (LD 413 de l'OCDE) et un document d'orientation sur l'évaluation de la toxicité aiguë par inhalation (OCDE, 2018; voir aussi [Nanomet - OCDE](#)). D'autres travaux visant à mettre à jour plusieurs autres lignes directrices et documents d'orientation de l'OCDE ou à rédiger de nouveaux documents d'orientation sont en cours aux fins de l'évaluation réglementaire des NM (Rasmussen et coll., 2019).

Idéalement, pour une évaluation plus approfondie des effets sur la santé humaine des NM fabriqués, les paramètres des essais de toxicité sur les mammifères devraient comprendre, entre autres, la toxicité systémique aiguë (par voie orale ou cutanée ou par inhalation), la sensibilisation de la peau, 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, la toxicocinétique, et la cancérogénicité. La pertinence des paramètres de santé humaine pour l'évaluation des risques dépend des profils d'emploi des NM et des voies possibles d'exposition humaine.

Dans le choix des études toxicologiques et des paramètres pertinents à utiliser pour la caractérisation du risque pour l'humain, il faut tenir compte de plusieurs attributs propres aux NM. Il s'agit notamment des caractéristiques physicochimiques du NM, de la dosimétrie, des espèces animales et de la voie d'exposition (OCDE, 2012b). Les propriétés physicochimiques telles que la taille, la forme, la composition, l'état d'agglomération ou d'agrégation, la charge superficielle, l'activité à la surface et le taux de dissolution ont été considérées comme des facteurs déterminants clés des effets des NM (OCDE, 2012b; UE, 2018). Une préparation adéquate des échantillons, notamment par des protocoles de dispersion (par exemple, agent dispersant, sonication), est également essentielle pour la quantification et la dosimétrie des NM. La caractérisation des NM avant l'évaluation des effets est cruciale à la préparation et à la dispersion des échantillons, car il faut s'assurer que les résultats se rapportent aux NM visés par l'essai. Ces renseignements peuvent servir à établir une corrélation entre les propriétés physicochimiques des nanoparticules et toute réaction biologique ou toxicologique mesurée, ainsi qu'à fournir un point de référence adéquat pour comparer les résultats de toxicité avec les observations fondées sur le danger provenant d'autres études (OCDE, 2012c). De plus, les données sur les propriétés physicochimiques sont utiles pour choisir les paramètres d'effets critiques. Par exemple, certains NM en forme de fibre présentant un rapport de forme élevé peuvent représenter un danger unique par inhalation en raison de leur longueur, de leur rigidité et de leur biopersistance, et, par conséquent, on devrait évaluer en priorité le paramètre de la toxicité pulmonaire.

La pertinence des plateformes d'essai et des espèces utilisées dans les essais de toxicité est un autre facteur à prendre en considération pour évaluer les paramètres de danger des NM. Certains modèles d'essai utilisés pour les substances traditionnelles peuvent ne pas convenir aux NM. Par exemple, en ce qui concerne la mutagénicité, la majorité des méthodes d'essai sont appropriées pour examiner les effets des NM. Toutefois, l'essai de mutation inverse chez les bactéries (test d'Ames) n'est pas considéré comme fiable pour l'évaluation des NM et ne devrait pas être utilisé en tant que seul essai de mutagénicité. En effet, il se peut que les NM ne soient pas facilement absorbés par les bactéries utilisées dans l'essai, ce qui entraîne une faible biodisponibilité intracellulaire et peut mener à des résultats faussement négatifs (OCDE, 2014).

Il est généralement reconnu que l'inhalation peut être la voie d'exposition aux NM la plus préoccupante, étant donné la toxicité de ces substances pour les voies respiratoires et leur translocation vers d'autres endroits du corps (Oberdörster et coll., 2005; OCDE, 2012b; ECHA, 2017, 2021). Lorsqu'on effectue des études de toxicité aiguë par inhalation et de toxicité par inhalation à doses répétées avec des NM, il est important de tenir compte de la surcharge pulmonaire (réduction de la clairance des particules et augmentation de la rétention des particules dans les poumons) dans l'interprétation des résultats de

l'étude (OCDE, 2018a). La surcharge pulmonaire est habituellement associée à des particules peu solubles (à l'échelle nanométrique ou non), et peut entraîner des effets pulmonaires nocifs qu'il faut distinguer des effets induits par le potentiel toxique intrinsèque des particules elles-mêmes (ECHA, 2021).

L'une des difficultés actuelles de l'évaluation des risques liés aux NM est le manque de données sur la toxicité des diverses formes nanométriques ayant la même identité chimique (le même n° CAS), mais ayant des propriétés physicochimiques différentes. Du point de vue du bien-être animal, il n'est peut-être pas souhaitable de combler ces lacunes de données au moyen d'études sur les animaux, et une telle approche impose des limites importantes de temps et de coût. Des approches plus récentes, comme d'autres méthodes d'essai (dont il est question ci-dessous), la lecture croisée (section 3.3.3) et les méthodes *in silico*, comme les RQSA (section 3.3.4), peuvent faciliter la prédiction des dangers associés aux diverses formes nanométriques.

3.5.2.1 Autres méthodes d'essai et lignes directrices

Les études *in vitro* et *ex vivo* permettent d'analyser certains paramètres toxicologiques dans des conditions contrôlées et à des échelles qui pourraient ne pas être réalisables dans les études *in vivo* (essais de toxicité effectués sur ou dans un organisme vivant entier). Dans les études *in vitro*, on utilise normalement des cellules en culture (cultures de cellules primaires isolées et lignées cellulaires immortalisées) ou des fractions subcellulaires exposées à une substance à l'étude et dont on mesure la réponse, tandis que les études *ex vivo* sont réalisées avec des tissus ou des organes prélevés sur des organismes dont on maintient la structure et la viabilité. Les données tirées de ces études peuvent fournir des données importantes sur les mécanismes potentiels de toxicité et les facteurs possibles influençant les effets des NM. Les essais à haut débit sont novateurs et permettent d'analyser simultanément de nombreuses substances chimiques ou composés biologiques afin d'évaluer un effet sur la santé précis. La technique consiste à effectuer différents essais tels que les essais *in vitro* ou *ex vivo* dans une plate-forme mécaniste robuste et est utilisée depuis de nombreuses années en évaluation pharmaceutique et en toxicologie (Macarron et coll., 2011). Elle peut permettre le classement du potentiel de toxicité de nombreux NM et formes nanométriques différentes et fournir une base utile pour le choix des doses appropriées dans les études de toxicité sur les mammifères. En outre, les études *ex vivo*, qui permettent des conditions complexes et réalistes et un meilleur contrôle des paramètres expérimentaux, peuvent produire plus de résultats pour un même nombre d'organismes que les méthodes *in vivo*, car un plus grand nombre de paramètres peuvent être évalués pour un seul tissu ou organe. Il est généralement reconnu qu'aucun essai *in vitro* ou *ex vivo* indépendant ne peut remplacer une méthode *in vivo* normalisée. Toutefois, le recours à une combinaison de ces méthodes dans le cadre d'une approche intégrée de la caractérisation des dangers permettra de déterminer les effets potentiellement pertinents sur la santé.

Il existe de nombreux essais *in vitro* et *ex vivo* fondés sur un éventail de types ou de modèles cellulaires et de paramètres. Le plus souvent, ils sont conçus pour donner un aperçu des mécanismes de toxicité, dont les dommages à la membrane plasmique, aux mitochondries, aux lysosomes ou à l'ADN par liaison et interaction avec des protéines intracellulaires. Certains de ces essais permettent d'étudier l'absorption, la fixation et l'interaction cellulaires dans le système *in vitro* ou *ex vivo*. Les paramètres d'intérêt communs des études *in vitro* et *ex vivo* comprennent la cytotoxicité et les effets sur la viabilité cellulaire, la

production de dérivés réactifs de l'oxygène, la production de cytokine par induction, la génotoxicité, la perturbation endocrinienne et les effets sur la reproduction. Étant donné que certaines méthodes *in vitro* peuvent ne pas convenir à l'évaluation des NM, l'OCDE a effectué une évaluation détaillée de l'applicabilité des méthodes d'essai *in vitro* de toxicité utilisée pour déterminer les effets des NM sur la santé (OCDE, 2018b).

On a récemment déployé des efforts pour recourir à des approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation dans l'évaluation des risques associés aux substances (OCDE, 2020). Dans l'ensemble, ces approches intègrent de nouvelles méthodes, en plus des essais *in vitro* et *in vivo* classiques, pour faire des prédictions fondées sur les données existantes provenant de plusieurs sources (OCDE, 2017). Ces approches pourraient contribuer à accélérer le processus d'évaluation des risques, tout en réduisant les coûts des essais et le recours aux animaux (OCDE, 2017). À l'heure actuelle, les voies associées aux effets indésirables et la lecture croisée sont les approches proposées pour élaborer et utiliser les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation pour l'évaluation réglementaire des risques liés aux NM (OCDE, 2017).

3.6 Caractérisation des risques associés aux nanomatériaux

Comme le paradigme décrit pour les substances traditionnelles, la caractérisation des risques liés aux NM est une décision intégrée étayée par les données de la caractérisation des effets et de l'exposition. La caractérisation des risques liés aux NM tient compte de l'incertitude associée à chaque étape de l'évaluation des risques. Ces incertitudes sont reconnues et intégrées à l'évaluation afin d'assurer la transparence tout au long du processus d'évaluation. Par conséquent, la caractérisation des risques associés aux NM en vertu de la LCPE applique les principes de précaution et du poids de la preuve.

Une évaluation en vertu de la LCPE s'applique généralement à l'identificateur décrit par un n° CAS. Toutefois, dans le cas des NM, un groupe de différentes formes nanométriques (par exemple, avec des différences dans la distribution granulométrique, la forme ou la chimie de surface) d'une même substance partageant le même n° CAS peut présenter un potentiel de danger ou de risque différent. De même, pour un NM évalué en vertu de la LCPE, le potentiel d'une substance à causer des dommages à l'environnement ou à la santé humaine peut différer entre la forme traditionnelle et ses formes nanométriques. Les résultats des évaluations des risques fournissent de l'information essentielle pour l'élaboration éventuelle de toute mesure de gestion des risques efficace.

Si on conclut qu'un NM répond au critère énoncé dans l'article 64 de la partie 5 de la LCPE, alors on envisage la prise de mesures de gestion des risques afin de prévenir ou de contrôler les risques cernés. Des activités de suivi peuvent être entreprises pour les NM qui ne répondent pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, mais dont les effets potentiels sont reconnus comme étant préoccupants. Ces substances pourraient répondre aux critères énoncés à l'article 64, si l'exposition venait à augmenter ou si différentes nanoformes devaient être produites.

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

En plus de la compréhension des volumes et des utilisations d'un nanomatériau, les données physicochimiques fiables et pertinentes se rapportant à la caractérisation des risques écologiques constituent le fondement de l'évaluation des risques associés aux NM. Les données physicochimiques sont essentielles à l'évaluation de la persistance, du devenir et de l'exposition, et éclairent l'évaluation des effets dans l'environnement. En outre, les connaissances sur la ou les formes transformées d'un NM permet une prédiction plus précise de la persistance et du devenir dans l'environnement. Une connaissance des facteurs qui influent sur le type et l'ampleur des effets écologiques causés par un NM précis et ses produits de transformation est essentielle pour caractériser les effets dans l'environnement. Dans la mesure du possible, la caractérisation des milieux environnementaux pertinents devrait être envisagée afin que l'évaluation soit plus précise. Cruciale à la détermination du risque écologique, la biodisponibilité des NM est intégrée dans la caractérisation des risques.

Une évaluation de l'exposition environnementale tient compte des voies par lesquelles un NM est le plus susceptible d'être rejeté dans l'environnement. Ces voies deviennent des scénarios permettant de déterminer les CEE, des CESE pertinentes et, dans la mesure du possible, une distribution des QR. La caractérisation des risques intègre les éléments à considérer relatifs à l'exposition et aux effets de tous les processus écologiques pertinents, dont le transport et le devenir, les transformations chimiques biotiques et abiotiques, les fractions biodisponibles et la persistance. Une approche de poids de la preuve est utilisée dans la section sur la caractérisation des risques pour combiner les différentes sources de données et leurs incertitudes (voir la section 2.3) et, en fin de compte, pour parvenir à une conclusion quant à savoir si le NM pose un danger pour l'environnement.

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

La caractérisation des risques pour la santé humaine associés aux NM est une décision intégrée étayée par des données sur l'exposition humaine (section 3.4.2) et les effets sur la santé (section 3.5.2) qui vise à éclairer la conclusion relative à tout risque potentiel d'un NM précis en vertu de la LCPE (figure 1).

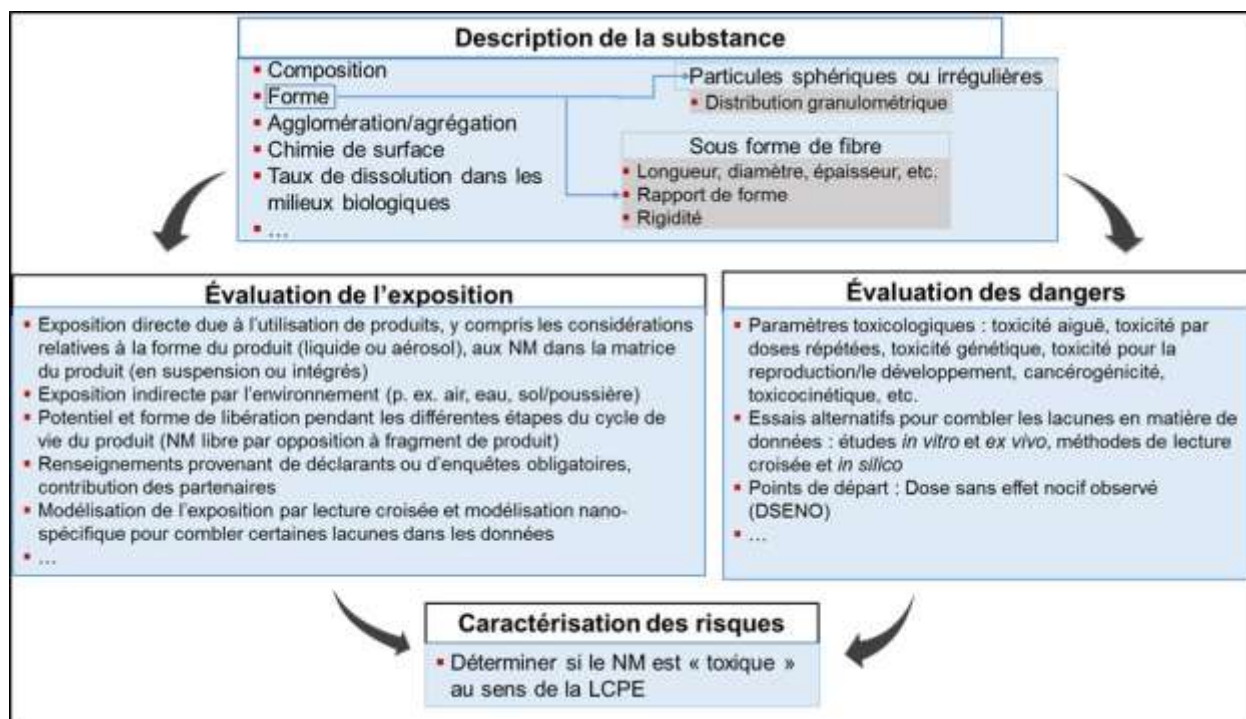


Figure 1. Approche d'évaluation des risques associés aux nanomatériaux pour la santé humaine

Un schéma comptant quatre encadrés montrant l'approche d'évaluation des risques pour la santé humaine des NM fabriqués. Les encadrés sont intitulés « Description de la substance », « Évaluation de l'exposition », « Évaluation des dangers » et « Caractérisation des risques ». L'encadré « Description de la substance » contient des exemples de caractéristiques de l'identité de la substance, soit la composition, l'agglomération ou l'agrégation, la chimie de surface, le taux de dissolution dans les milieux biologiques et la forme. La forme est ventilée en particules sphériques ou irrégulières (dont la distribution granulométrique doit être connue) et en particules sous forme de fibre, dont la longueur, le diamètre, l'épaisseur, le rapport de forme et la rigidité doivent être connus.

Deux flèches partent de l'encadré « Description de la substance », une menant à l'encadré « Évaluation de l'exposition », et l'autre menant à l'encadré « Évaluation des dangers ». Dans l'encadré « Évaluation de l'exposition », les principales considérations sont énumérées : exposition directe due à l'utilisation de produits, y compris les considérations relatives à la forme du produit (liquide ou aérosol), aux NM dans la matrice du produit (en suspension ou intégrés); exposition indirecte par l'environnement (par exemple l'air, l'eau, le sol/la poussière), potentiel et forme de libération pendant les différentes étapes du cycle de vie du produit (NM libre par opposition à fragment de produit); renseignements provenant de déclarants ou d'enquêtes obligatoires, contribution des partenaires; et modélisation de l'exposition par lecture croisée et modélisation nanospécifique pour combler certaines lacunes dans les données.

Dans l'encadré « Évaluation des dangers », les principales considérations énumérées sont les suivantes : paramètres toxicologiques, soit la toxicité aiguë, la toxicité par doses répétées, la toxicité génétique, la toxicité pour la reproduction/le développement, la cancérogénicité, la toxicocinétique, etc.; essais alternatifs pour combler les lacunes en matière de données, comme études *in vitro* et *ex vivo*, méthodes de lecture croisées et *in silico*; et points de départ, soit la dose sans effet nocif observé (DSENO).

Deux flèches partent des encadrés sur l'évaluation de l'exposition et des dangers et mènent à l'encadré « Caractérisation des risques », lequel indique « Déterminer si le NM est "toxique" au sens de la LCPE ».

Dans l'ensemble, le schéma présente quatre étapes d'une évaluation des risques pour la santé humaine qui permettent de formuler une conclusion en vertu de la LCPE.

Les risques pour la santé humaine associés aux NM sont caractérisés en fonction des dangers propres aux NM et des voies d'exposition pertinentes. Les risques pour la population canadienne sont caractérisés en fonction, entre autres, de l'utilisation des produits offerts aux consommateurs et de l'exposition par les aliments, l'eau potable et les milieux environnementaux, et une attention particulière est accordée aux risques potentiels pour les populations qui pourraient être touchées de façon disproportionnée (par

exemple les enfants, les personnes enceintes). Les scénarios sentinelles (c'est-à-dire ceux qui pourraient donner lieu au niveau d'exposition le plus élevé par une voie donnée), y compris ceux dont le potentiel d'exposition est le plus élevé en fonction d'hypothèses réalistes et prudentes, sont utilisés dans la caractérisation des risques. Une attention particulière est accordée à la voie par inhalation dans la caractérisation des risques pour la santé humaine en raison du potentiel plus élevé d'effets, surtout dans le cas des NM en forme de fibre et ayant un rapport de forme élevé. L'exposition et le danger peuvent être exprimés en fonction des unités de masse, du nombre de particules, de la superficie ou du volume, selon le cas.

Pour la quantification des risques pour la santé humaine en vertu de ce cadre, une approche fondée sur la ME est utilisée lorsque la concentration causant un effet critique toxique est comparée à l'exposition estimée pour la durée et la voie précisées, en tenant compte d'autres facteurs d'incertitude. De plus amples descriptions de la marge d'exposition sont présentées dans la section 2.2.

4. Conclusions

Le présent document décrit un cadre et les principaux éléments à prendre en considération pour l'évaluation des risques liés aux NM, y compris ceux qui sont commercialisés au Canada (c.-à-d. les NM inscrits sur la LIS) et ceux qui sont nouveaux au Canada (nouveaux NM). Le processus d'évaluation des risques est une évaluation scientifique qui détermine le potentiel de danger posé par un NM donné et ses nanoformes connues en fonction à la fois de ses propriétés dangereuses et de la nature et de l'ampleur de l'exposition des personnes vivant au Canada ou de l'environnement. Ce processus intègre les principes du poids de la preuve et de précaution, ainsi que la prise en compte des incertitudes. Selon les résultats de l'évaluation des risques, il faut déterminer si la substance satisfait ou non à l'un des critères énoncés aux alinéas 64a), b) ou c) de la LCPE. Cela permet au gouvernement du Canada de déterminer si des mesures de gestion des risques sont nécessaires et, le cas échéant, d'éclairer les mesures appropriées de gestion des risques qui seraient requises pour réduire ou prévenir les risques pour l'environnement et la santé humaine.

5. Bibliographie

Batley G, Kirby J, McLaughlin M. 2012. [Fate and risks of nanomaterials in aquatic and terrestrial environments](#). Accounts of Chemical Research. 46. (disponible en anglais seulement)

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

Burello E. 2017. [Review of \(Q\)SAR models for regulatory assessment of nanomaterials risks](#). NanoImpact. 8: 45-58. (disponible en anglais seulement)

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

Canada. 2000. [Règlement sur la persistance et la bioaccumulation](#), DORS/2000-107.

Canada. 2015. Avis concernant certains nanomatériaux commercialisés au Canada. [Gazette du Canada, Partie I, vol. 149, n° 30 : AVIS DU GOUVERNEMENT](#).

Canada. 2018a. [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(substances chimiques et polymères\)](#), DORS/2005-247.

Canada. 2018b. [Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(organismes\)](#), DORS/2005-248.

[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]. Dans : Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement, 1999, Conseil canadien des ministres de l'environnement, 1999, Winnipeg.

Commission européenne. 2011. [Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux \(texte présentant de l'intérêt pour l'EEE\)](#) [PDF]. 2011/696/UE. Journal officiel de l'Union européenne, L 275/38, 20.10.2011. (Consulté le 8 janvier 2020).[CCR] Conseil de coopération en matière de réglementation. Sans date (s.d.). Rapport final sur l'Initiative sur la

nanotechnologie – Élément de travail 2 : Établissement des priorités : Élaboration d'un système conjoint de classification des nanomatériaux.

Dekkers S, Oomen AG, Bleeker EAJ, Vandebriel RJ, Micheletti C, Cabellos J, Janer G, Fuentes N, Prina-Mello A, Movia D, Nesslany F, Ribeiro AR, Leite PE, Groenewold M, Cassee FR, Sips AJAM, Dijkzeul A, van Teunenbroek T, Wijnhoven SWP. 2016. [Towards a nanospecific approach for risk assessment](#). Regul. Toxicol. Pharmacol., 80:46-59. (disponible en anglais seulement)

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

Di Guardo A, Gouin T, MacLeod M, Scheringer M. 2018. [Environmental fate and exposure models: Advances and challenges in 21st century chemical risk assessment](#). Environ. Sci.: Processes Impacts, 2018, 20, 58-71. (disponible en anglais seulement)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2017. [Aperçu du Programme des substances existantes – Chapitre 2, Principes directeurs de la LCPE 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 liés aux micro-organismes 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).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2017. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-2 for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance. ECHA, Helsinki, Finlande. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2021. [Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance](#). Version 3.0 – Oct. 2021. ECHA, Helsinki, Finlande. (disponible en anglais seulement)

[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.).

[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 : 26 mai 2011. (Consulté le 8 janvier 2020).

[GC] Gouvernement du Canada. 2016a. [Boîte à outils sur l'évaluation des risques : Plan de gestion des produits chimiques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 30 mai 2016.

[GC] Gouvernement du Canada. 2016b. [Document de consultation : approche sur les formes nanométriques des substances de la Liste intérieure des substances](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 7 juin 2017.

[GC] Gouvernement du Canada. 2022a. [Application des principes du poids de la preuve et de précaution dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 11 février 2022. (Consulté le 6 septembre 2023).

[GC] Gouvernement du Canada. 2022b. [Utilisation des marges d'exposition et des quotients de risque dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 11 février 2022. (Consulté le 28 décembre 2023).

[GC] Gouvernement du Canada. 2022c. [L'approche du Canada sur les substances chimiques : Collecte de renseignements](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 11 mars 2022.

[GC] Gouvernement du Canada. 2022d. [Approches pour répondre aux besoins en matière de données dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 9 février 2022.

[GC] Gouvernement du Canada. 2022e. [Utilisation des analogues et de la lecture croisée dans l'évaluation des risques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 9 février 2022.

[GC] Gouvernement du Canada. 2022f. [Facteurs d'exposition utilisés dans les évaluations des risques pour la santé humaine au Canada](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 11 février 2022.

[GC] Gouvernement du Canada. 2023a. [Substances nouvelles : formulaires de déclaration](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 14 décembre 2023. (Consulté le 9 janvier 2024).

[GC] Gouvernement du Canada. 2023b. [Document d'orientation pour le Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles \(substances chimiques et polymères\)](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 16 janvier 2023. (Consulté le 9 janvier 2024).

[GC] Gouvernement du Canada. 2023c. [Évaluation des risques des substances chimiques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 19 mai 2023.

[GC] Gouvernement du Canada. 2023d. [Distribution de la sensibilité des espèces pour les recommandations sur la qualité de l'eau et l'évaluation des risques écologiques](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 19 mai 2023. (Consulté le 28 octobre 2023).

[GC] Gouvernement du Canada. 2023e. [Méthode d'examen préalable rapide](#). Ottawa (Ont.). Date de modification : 28 juin 2023. (Consulté le 6 septembre 2023).

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

ISO/TR 18401:2017. [Rapport technique de l'Organisation internationale de normalisation : Nanotechnologies — Explication en langage simple des termes choisis de la série de normes ISO/IEC 80004](#). Plateforme de consultation en ligne.

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

Juganson K, Ivask A, Blinova I, Mortimer M, Karhu A. 2015. [NanoE-Tox: New and in-depth database concerning ecotoxicity of nanomaterials](#). Beilstein J. of Nanotechnol. 6:1788-1804. (disponible en anglais seulement)

Keller AA, Wang H, Zhou D, Lenihan HS, Cherr G, Cardinale BJ, Miller R, Ji Z. 2010. [Stability and aggregation of metal oxide nanoparticles in natural aqueous matrices](#). Environ. Sci. Technol. 44: 1962-1967. (disponible en anglais seulement)

Kuhlbusch TAJ, Wijnhoven SWP, Haase A. 2018. [Nanomaterial exposures for worker, consumer and the general public](#). NanoImpact. 10: 11-25. (disponible en anglais seulement)

Lamon L, Aschberger K, Asturiol D, Richarz A, Worth A. 2019. [Grouping of nanomaterials to read-across hazard endpoints: a review](#). Nanotoxicology. 13:1, 100-118. (disponible en anglais seulement)

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

Lowry GV, Gregory KB, Apte SC, Lead JR. 2012. [Transformations of nanomaterials in the environment](#). Environ. Sci. & Tech.. 46 (13): 6893-6899. (disponible en anglais seulement)

Macarron R, Banks M, Bojanic D, Burns DJ., Cirovic DA., Garyantes T, Green DVS, Hertzberg RP., Janzen WP, Paslay JW, Schopfer U. & [Sittampalam](#) SG. 2011. [Impact of high-throughput screening in biomedical research](#). Nat. Rev. Drug Discov. 10: 188–195. (disponible en anglais seulement)

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

Meesters J, Koelmans A, Quik J, Hendriks J, van de Meent D. 2014. Multimedia modeling of engineered nanoparticles with SimpleBox4nano: Model definition and evaluation. Environ. Sci. & Tech. 48. <https://doi.org/10.1021/es500548h>. (disponible en anglais seulement)

Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect. 113: 823–839. (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2012a. Six years of OECD work on the safety of manufactured nanomaterials: Achievements and future opportunities. 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]. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 33. ENV/JM/MONO(2012)8. OCDE, Paris. (Consulté le 8 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(2013)107. OCDE, Paris. (Consulté le 8 janvier 2020)

[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. 2016a. [Physical-chemical properties of nanomaterials: Evaluation of methods applied in the OECD-WPMN testing programme](#) [PDF]. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 65 ENV/JM/MONO(2016)7. OECD, Paris. (Consulté le 6 décembre 2022). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2016b. [Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials. No. 76: Grouping and read-across for the hazard assessment of manufactured nanomaterials: report from the expert meeting](#) [PDF]. ENV/JM/MONO(2016)59. OCDE, Paris. (Consulté le 8 janvier 2020). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2017. [Guidance document for the use of adverse outcome pathways in developing Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\)](#). [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 8 janvier 2020). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2018a. [Guidance document on inhalation toxicity studies](#) [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 8 janvier 2020). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2018b. [Evaluation of in vitro methods for human hazard assessment applied in the OECD Testing Programme for the Safety of Manufactured Nanomaterials](#) [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 6 décembre 2022). (disponible en anglais seulement)

[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 [PDF]. Environment, Health and Safety, Environment Directorate. OCDE, Paris (Consulté le 6 décembre 2022). (disponible en anglais seulement)

[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](#). OECD Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 98, Series on Testing and Assessment, No. 345 [PDF]. 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, No. 346 [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2021c. [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, No. 347 [PDF]. 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, No. 348 [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 13 décembre 2021). (disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2022. Section 1. Propriétés physico-chimiques. [Essai n° 124 : Détermination de la surface spécifique en volume des nanomatériaux manufacturés](#) [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 6 décembre 2022).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2023. Section 1. [Propriétés physico-chimiques. Essai n° 125 : Taille des particules et distribution granulométrique des nanomatériaux](#) [PDF]. OCDE, Paris. (Consulté le 6 décembre 2022).

Okonski AI, MacDonald DB, Potter K, Bonnell M. 2021. [Deriving predicted no-effect concentrations \(PNECs\) using a novel assessment factor method](#), Human and Ecological Risk Assessment: An International J. (disponible en anglais seulement)

Oomen AG, Bleeker EAJ, Bos PMJ, van Broekhuizen F, Gottardo S, Groenewold M, Hristozov D, Hund-Rinke K, Irfan MA, Marcomini A, Peijnenburg WJGM, Rasmussen K, Jiménez AS, Scott-Fordsmand JJ, van Tongeren M, Wiench K, Wohlleben W, Landsiedel R. 2015. Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials. Int. J. Environmental Res. Public Health. 12: 13415-13434. (disponible en anglais seulement)

Oomen AG, Steinhäuser KG, Bleeker EAJ, van Broekhuizen F, Sips A, Dekkers S, Wijnhoven S, Sayre PG. 2018. [Risk assessment frameworks for nanomaterials: Scope, link to regulations, applicability, and outline for future directions in view of needed increase in efficiency](#). NanoImpact. 9: 1-13. (disponible en anglais seulement)

[PISSC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 2004. IPCS Risk Assessment Terminology. 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. (disponible en anglais seulement)

Rasmussen K, Rauscher H, Mech A, Sintes JR, Gilliland D, González M, Kearns P, Moss K, Visser M, Groenewold M, Bleeker EAJ. 2018. [Physico-chemical properties of manufactured nanomaterials – characterisation and relevant methods](#). An outlook based on the OECD Testing Programme. Regul. Toxicol. Pharmacol. 92: 8-28. (disponible en anglais seulement)

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. (disponible en anglais seulement)

Sabella S, Carney RP, Brunetti V, Malvindi MA, Al-Juffali N, Vecchio G, Janes SM, Bakr OM, Cingolani R, Stellacci F, Pompa PP. 2014. [A general mechanism for intracellular toxicity of metal-containing nanoparticles](#). Nanoscale. 6:7052-7061. (disponible en anglais seulement)

Simkó M, Nosske D, Kreyling WG. 2014. Metrics, dose, and dose concept: The need for a proper dose concept in the risk assessment of nanoparticles. Int. J. Environ. Res. Public Health. 11 (4): 4026-4048. (disponible en anglais seulement)

Tantra R, Oksel C, Puzyn T, Wang J, Robinson KN, Wang XZ, Ma CY, Wilkins T. 2015. [Nano\(Q\)SAR: challenges, pitfalls and perspectives](#). Nanotoxicology. 9(5): 636-642. (disponible en anglais seulement)

Thio BJR, Zhou D, Keller AA. 2011. [Influence of natural organic matter on the aggregation and deposition of titanium dioxide nanoparticles](#). J Hazard Mater. 189(1): 556–563. (disponible en anglais seulement)

Tran TK, Nguyen MK, Lin C, Hoang TD, Nguyen TC, Lone AM, Khedulkar AP, Gaballah MS, Singh J, Chung WJ, Nguyen DD. 2024. [Review on fate, transport, toxicity and health risk of nanoparticles in natural ecosystems: Emerging challenges in the modern age and solutions toward a sustainable environment, Sci](#). Total Environ., Vol. 912. (disponible en anglais seulement)

[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](#).

Utembe W, Wepener V, Yu IJ, Gulumian M. 2018. [An assessment of applicability of existing approaches to predicting the bioaccumulation of conventional substances in nanomaterials](#). Environ. Toxicol. Chem. 37: 2972-2988. (disponible en anglais seulement)

Verschoor AJ, Harper S, Delmaar CJE, Park MVDZ, Sips AJAM, Vijver MG, Peijnenburg WJGM. 2019. [Systematic selection of a dose metric for metal-based nanoparticles](#). NanoImpact 13:70-75. (disponible en anglais seulement)

Yang XN, Cui FY. 2013. [Stability of nano-sized titanium dioxide in an aqueous environment: Effects of pH, dissolved organic matter and divalent cations](#). Water Sci. Technol. 68(2): 276–282. (disponible en anglais seulement)