

2013

Nanoparticules synthétiques : gestion adaptative des risques à la santé et à la sécurité des travailleurs

Julien Fatisson
ÉTS

Stéphane Hallé
ÉTS

Sylvie Nadeau
ÉTS

Claude Viau
Université de Montréal

Michel Camus
Santé Canada

See next page for additional authors

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/rapports-scientifique>

Citation recommandée

Fatisson, J., Hallé, S., Nadeau, S., Viau, C., Camus, M., Ateme-Nguema, B. et Cloutier, Y. (2013). *Nanoparticules synthétiques : gestion adaptative des risques à la santé et à la sécurité des travailleurs* (Rapport n° R-798). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans Rapports de recherche scientifique par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

Auteurs

Julien Fatisson, Stéphane Hallé, Sylvie Nadeau, Claude Viau, Michel Camus, Barthélémy Ateme-Nguema, and Yves Cloutier

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-798



Nanoparticules synthétiques

Gestion adaptative des risques
à la santé et à la sécurité des travailleurs

*Julien Fatisson
Stéphane Hallé
Sylvie Nadeau
Claude Viau
Michel Camus
Barthélémy Ateme-Nguema
Yves Cloutier*





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

travaillent pour vous !

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.
De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : www.csst.qc.ca/AbonnementPAT

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2013
ISBN : 978-2-89631-697-7 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
décembre 2013



Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

 **RAPPORT R-798**

Nanoparticules synthétiques **Gestion adaptative des risques** **à la santé et à la sécurité des travailleurs**

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Julien Fatisson, Stéphane Hallé, Sylvie Nadeau
École de technologie supérieure

Claude Viau
Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal

Michel Camus
Bureau de la recherche et des sciences environnementales, Santé Canada

Barthélémy Ateme-Nguema
Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

Yves Cloutier
Prévention des risques chimiques et biologiques, IRSST



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

REMERCIEMENTS

Les auteurs de ce rapport tiennent à remercier le réseau Ne³LS et l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) pour avoir financé ce projet pilote et nous avoir ainsi permis d'obtenir des résultats prometteurs sur un sujet de préoccupation mondiale.

SOMMAIRE

De plus en plus les nanotechnologies suscitent un grand intérêt autant sur le plan industriel que médical. Cependant, la production de nanoparticules synthétiques (NPS) continue de croître alors que les impacts sanitaires et environnementaux n'ont pas tous été évalués, amenant ainsi de nouveaux problèmes. Consécutivement à l'expansion du marché des nanotechnologies, le nombre de travailleurs exposés continue d'augmenter. Bien qu'aucun consensus mondial ne se dégage en ce qui a trait à une définition et une réglementation clairement adaptées aux NPS, le besoin de protéger les travailleurs reste capital et passe par une gestion des risques adaptée.

Depuis 10 ans, la science explore les nombreuses propriétés des NPS, mais de multiples incertitudes persistent. Elles portent sur les facteurs de risque les plus susceptibles de causer un effet néfaste sur la santé humaine, ainsi que sur les mécanismes menant à une détérioration de la santé et de la sécurité humaine à la suite d'une exposition à ces NPS. Les connaissances sur les risques (exposition, toxicité, incendie, explosion, etc.) évoluent à un rythme effréné. Elles découlent d'approches méthodologiques diverses et s'appliquent à des nanoparticules provenant de différentes sources (celluloses, fullerènes, métaux et oxydes de métaux, etc.). De ce fait, la comparaison des résultats et des études devient ardue. De plus, il n'existe actuellement aucune procédure de mesure standardisée pour la caractérisation des nanoparticules même si certaines équipes de recherche travaillent pour atteindre cet objectif.

Par ailleurs, la mise en marché des NPS précède souvent les études toxicologiques appropriées, ce qui en inquiète plus d'un. Cette situation donne plus de poids aux recommandations relatives au développement de stratégies de gestion des risques en parallèle de la recherche et du développement desdites particules. Plusieurs souhaitent une stratégie de gestion des risques adaptative qui évolue avec l'avancement des connaissances et qui inclut une communication transparente au regard des incertitudes qui demeurent. Dans ce contexte, l'objectif ultime de ce projet était de construire le prototype d'un outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs posés par les NPS. Mais avant de pouvoir développer un outil de gestion des risques adapté aux NPS, il était nécessaire de réaliser une revue exhaustive des articles scientifiques publiés entre 2001 et 2011. Ce rapport a donc été construit de façon à dresser une liste détaillée des risques associés aux NPS dans un cadre de santé et de sécurité du travail (SST). Ces risques ont par la suite été catégorisés et hiérarchisés pour illustrer la complexité d'un tel système à travers l'interdépendance de chaque élément du risque.

Des étapes ultérieures à la catégorisation des risques présentée dans ce rapport seraient donc nécessaires afin de peaufiner un prototype d'outil d'aide à la décision. Cet outil serait destiné aux producteurs de NPS et aux intervenants en prévention au travail pour les aider à mettre en place des mesures de contrôle pour assurer la santé et la sécurité des travailleurs exposés aux NPS.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	1
2. MÉTHODOLOGIE	4
2.1 Revue de la littérature	4
2.2 Diagramme d'influence	5
3. DÉVELOPPEMENT.....	6
3.1 Éléments du risque.....	6
3.1.1 Facteurs de danger	11
3.1.2 Facteurs d'exposition	14
3.1.3 Effets	15
3.2 Liens entre les facteurs	17
3.2.1 Entre chaque facteur (classification de 3 ^e niveau)	17
3.2.2 Entre les huit catégories de 2 ^e niveau	19
4. DISCUSSION	22
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	25
6. APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS.....	26
7. RETOMBÉES ÉVENTUELLES.....	27
8. BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEXE A.....	38
ANNEXE B.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Liste de tous les éléments du risque associés aux NPS et la SST sur une large sélection entre 2001 et 2011	7
Tableau 2 - Forme matricielle des liens entre les éléments du risque de troisième niveau de classification, identifiés sur une large sélection de la littérature entre 2001 et 2011	38
Tableau 3 - Liste des éléments du risque associés aux NPS sur une large sélection de la littérature entre 2001 et 2011 mais non-inclus dans notre classification	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Méthode d’évaluation des risques utilisée pour développer le prototype d’outil d’aide à la décision en quatre étapes	5
Figure 2 – Réseau hiérarchisé à partir des éléments du risque de deuxième niveau. A: liens de cause à effet et B: liens réciproques.....	21

1. INTRODUCTION

Les produits nano sont dans vos bouches et sur vos visages, traduction libre d'un article du 24 avril 2008 rédigé dans le cadre du Projet sur les nanotechnologies émergentes (PEN)¹. Cette remarque reflétait déjà bien la situation en 2008, mais elle s'applique encore plus de nos jours avec la prolifération de produits commerciaux incorporant des nanoparticules. Le marché global pour les nanomatériaux devrait atteindre plus de 2 400 milliards de dollars US d'ici 2015². À chaque jour, la science démontre l'utilité des nanotechnologies et la production des nanomatériaux est envisagée comme faisant partie de la prochaine révolution industrielle et médicale. Malgré leurs nouvelles propriétés bénéfiques, de nouveaux risques pour la santé humaine se manifestent. Malheureusement, bon nombre d'industries se lancent dans la production de nanomatériaux sans que les impacts sanitaires et environnementaux aient été préalablement évalués (En 2012, un nombre encore très restreint d'études épidémiologiques des nanoparticules en milieu de travail avaient été réalisées.).

Les nanotechnologies touchent tous les secteurs de production: bâtiment, automobile, aéronautique, textile, énergie, électronique, médical, agroalimentaire, etc. En 2008, NanoQuébec a recensé 573 industries en nanotechnologies aux États-Unis et 51 au Canada. En 2011, tous secteurs confondus, Nanowerk³ avait inventorié 1 168 organisations commerciales en nanotechnologies aux USA et 86 au Canada. En 2011, Industrie Canada a répertorié 21 fabricants québécois de produits nanotechnologiques. Tandis que le marché des nanotechnologies ne cesse de croître, le nombre des travailleurs exposés suit la même tendance. Ce nombre reste encore indéfini⁴; néanmoins, il apparaît très important et pourrait atteindre 2 millions dans les 10 années à venir⁵. Selon les enquêtes menées à l'échelle mondiale, on estime qu'environ 2 millions de nouveaux emplois, liés aux nanotechnologies, seront créés d'ici 2015⁶. Ce phénomène se remarque aussi dans les petites et moyennes entreprises.

À ce jour, aucune réglementation internationale n'est en vigueur, probablement en raison de l'absence d'une définition claire des nanomatériaux. Même si de multiples efforts sont faits en ce sens⁷, notamment en Europe où une définition large a été proposée⁸, aucun consensus mondial n'a encore été établi. Cependant, le nombre d'entreprises produisant des nanomatériaux croît à un rythme plus rapide que l'avancement des connaissances en matière de SST; enjeu qui demeure primordial. Certains chercheurs sont parvenus à la conclusion que les difficultés rencontrées pour définir l'impact épidémiologique potentiel des particules ultrafines (particules de taille inférieure à 100 µm produites intentionnellement ou non comme les particules de diesel dans l'air ambiant) sur le bien-être humain sont majeures^{9,10}.

Depuis plusieurs années, un nombre important d'études visant l'exploration des propriétés physiques, chimiques et biologiques des nanoparticules a été publié. En utilisant PubMed et les mots-clés « ultrafines » ou « nanoparticules » et « toxicity » ou « health effect », le nombre de publications recensées était de cinq pour l'année 2001, 246 pour 2006 et 1516 pour 2011. On note donc une croissance exponentielle du nombre d'articles concernant les effets toxiques des nanoparticules. Pourtant, beaucoup d'incertitudes subsistent actuellement et elles limitent la compréhension de leur mécanisme d'interaction avec le corps humain, qu'il s'agisse de leur toxicité ou des conditions d'exposition^{11,12}. Vingt ans plus tôt, le concept de toxicité des nanoparticules était principalement lié à leur taille. De nos jours, ce concept s'est particulièrement complexifié. Il fait appel à d'autres aspects toxicologiques (parfois par des

mécanismes indirects) comme démontré par Oberdoster *et coll.*¹³ dans le cadre d'une revue historique de la situation. D'ailleurs, Morawska⁹ a remarqué que cette complexification proviendrait, entre autres, de la biopersistance des nanoparticules dans les poumons. La science en matière de caractérisation ne cesse donc d'évoluer et les nanotechnologies suivent et évoluent elles aussi très rapidement.

Le grand nombre d'incertitudes entourant les nanomatériaux provient aussi d'un manque de standardisation des procédures de caractérisation et des tests toxicologiques¹⁴⁻¹⁸. Certaines équipes de recherche ont proposé des protocoles pour l'étude et l'analyse des nanomatériaux¹⁹. L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et d'autres institutions normatives développent des standards, des procédures et des normes pour l'utilisation et la caractérisation des nanomatériaux^{6,20-23}, afin d'aider à pallier cette absence de standardisation. Légalement, les nanomatériaux synthétiques sont définis comme des substances par la législation REACH (Regulation (EC) No. 1907/2006)²⁴ et nécessitent une évaluation des risques en rapport avec la santé, la sécurité et l'environnement (COM/2008/0366 final)²⁵. Devant l'absence de consensus mondial en matière de réglementation, ces protocoles récents ne sont pas toujours suivis, malgré les efforts déployés en ce sens par l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA),¹⁹. Il devient donc très difficile de comparer les résultats des études. Et la tâche paraît insurmontable face à la multitude de nanoparticules, d'autant plus que certains évoquent déjà la possibilité de les mélanger afin de combiner leurs propriétés. En attendant le développement des techniques de caractérisation et les résultats toxicologiques, certains ont recommandé que le Québec mette en application une approche de précaution pour limiter, dans une certaine mesure, les effets potentiellement néfastes, tout en profitant des avantages que procurent le développement de ces nanomatériaux²⁶.

Étant donné la rapidité avec laquelle les nanotechnologies se développent, de nouvelles méthodes d'évaluation et de gestion des risques sont requises²⁷. Comme le soulignent Aitken *et coll.*¹⁸, les méthodes d'évaluation des risques sont inadéquates. Elles nécessitent une meilleure utilisation des connaissances disponibles et requièrent l'incorporation de nouvelles données probantes. De récentes méthodes de gestion des risques, nécessitant des façons innovatrices de prendre en compte des données scientifiques qui évoluent et qui sont parfois incertaines, voire contradictoires, et dont l'application à l'appréciation des risques est difficile, doivent être mises en place dans le but premier de protéger les personnes qui sont en contact avec les NPS. En fait, devant la grande diversité des NPS et de leurs applications, une approche au cas par cas serait un processus long et colossal. Récemment, Nadeau *et coll.*²⁸ ont démontré que le développement d'un outil flexible, facilement utilisable, dynamique et intégré, regroupant des données significatives et fiables sur les risques associés aux NP, était impératif. Cette stratégie de gestion est d'ailleurs recommandée par plusieurs^{29,30}.

La première étape dans le développement d'un tel outil s'appliquant aux produits chimiques³¹ consiste à dresser l'inventaire et à classer tous les facteurs de risque. En transposant cette notion aux nanoparticules qui peuvent également être considérées comme des substances chimiques²⁴, cela revient à dresser la liste de tous les facteurs de danger, d'exposition et les effets des nanoparticules. Par conséquent, l'objectif de notre étude est, en premier lieu, de lister et de catégoriser les facteurs de risque actuels associés aux NPS. Dans une optique similaire, Morgan³² a conçu un cadre de base pour guider l'analyse et la gestion de risques posés par les nanoparticules pour la santé humaine et l'environnement. Ses travaux datent de 2005 alors que le

nombre de publications traitant de toxicité des NPS a plus que décuplé depuis lors (401 publications entre 2001 et 2005 vs 4542 entre 2006 et 2011). Oberdoster *et coll.*¹³ ont également dénoté l'évolution des facteurs de toxicité des nanoparticules sur une décennie en montrant que les récentes publications en toxicologie des nanomatériaux ne se résument pas uniquement à la mesure de leurs dimensions et qu'elles augmentent en complexité. De plus, Safe Work Australia³³ a conclu que les résultats obtenus à partir des nombreuses expériences *in vitro* ne sont pas suffisants pour gérer les risques des NPS sur un lieu de travail. Par conséquent, l'excellent travail commencé par Morgan mérite d'être repris et mis à jour. Cependant, afin de rester dans une dimension acceptable et humaine face à la complexité du problème, nous avons consacré notre étude bibliographique aux nanoparticules synthétiques. En effet, ce type de nanomatériaux est celui produit en première ligne dans les plus hautes concentrations et qui implique le plus grand nombre de travailleurs.

Devant la multitude d'articles scientifiques, notre examen de la littérature s'est limité aux écrits publiés entre 2001 et 2011. Les articles de revues et autres rapports d'organisations ont d'abord été privilégiés. Ce rapport présente donc une liste de 34 facteurs de risque et d'effets associés aux nanoparticules. Huit grands groupes de risques ont pu être identifiés dans la littérature et représentés sous la forme d'un réseau hiérarchisé des risques afin de mettre en évidence la complexité d'un tel système. En effet, ce travail illustre clairement l'interdépendance entre chaque élément du risque et les besoins en matière d'évaluation de certains risques, dont celui d'intégrer des données d'exposition pour une gestion adéquate des risques.

Ce travail pourrait servir de base au développement d'un outil d'aide à la décision destiné aux producteurs de nanoparticules synthétiques et aux intervenants en prévention au travail.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1 Revue de la littérature

Cette revue de la littérature a été menée selon un protocole systématique communément adopté et décrit^{34,35}. Les questions de recherche posées étaient : 1) Pendant la dernière décennie, quels facteurs de risque associés aux nanoparticules ont été identifiés et 2) quels liens peuvent exister entre eux? En utilisant des outils de recherche tels que PubMed et SciFinder Scholar, nous avons conduit une revue systématique de la littérature couvrant les années 2001 à 2011, en se servant des mots-clés suivants: « nanoparticle », « nanomaterial », « risk », « uncertainty », « risk management », « risk assessment », « health effect », « toxicity » et ce, dans différentes combinaisons. Les articles de revue ainsi que les rapports de commission ont d'abord été considérés. Les références citées dans ces articles ont été utilisées pour identifier des études additionnelles (aussi publiées entre 2001 et 2011).

Puis, dans le but d'affiner les résultats, une méthode descendante a été utilisée grâce à des sources bibliographiques secondaires récentes. Les références mentionnées dans ces sources ont permis de remonter aux sources bibliographiques primaires et ainsi d'améliorer la liste des mots-clés utilisés. Devant le nombre important d'études, nous sommes ensuite revenus à une méthode ascendante nous permettant de peaufiner les résultats et de garder cette veille scientifique mise à jour continuellement. Un examen rigoureux de chaque article a été effectué et a permis de lister les facteurs de risque identifiés par les auteurs. L'exclusion de certains articles s'est majoritairement faite selon la période de veille sélectionnée ainsi que selon la pertinence du sujet par rapport à la question de recherche formulée, réduisant ainsi les biais d'interprétation et les protocoles déficients.

A partir des résultats de cette première étape, l'analyse de la littérature a été réalisée en utilisant un processus itératif en trois étapes (Figure 1, étapes 2 à 4), suivant une démarche de création d'un arbre de causes³⁶. Nous avons d'abord réalisé une classification de tous les éléments du risque en regard de la santé et de la sécurité du travail (SST) (étape 2), selon que le facteur pouvait être associé à un paramètre intrinsèque (source), à un transfert vers la cible (exposition) ou un effet néfaste (cible)^{32,37,38}. Puis, en utilisant les mots-clés spécifiques à chaque variable listée, nous avons identifié les liens observés entre les facteurs de risque pris individuellement (étape 3). Toutes les données et les observations de cette étape ont ensuite été compilées et structurées pour tous les éléments du risque, ainsi que pour tous les liens qui les unissent, sous la forme d'un réseau hiérarchisé du risque (étape 4).

L'approche de Grass *et coll.*³⁹ nous a permis de faire un regroupement supplémentaire, à la fin de notre étape 4, en huit catégories différentes : 1) les propriétés intrinsèques des NPS, 2) leurs propriétés interfaciales, 3) leurs propriétés de mobilité, 4) les facteurs d'exposition dus à la tâche, 5) les facteurs d'exposition ambiante, 6) les effets globaux, 7) les effets cellulaires et enfin 8) les autres effets néfastes. Chacune de ces catégories est détaillée dans la section suivante. Ce regroupement a également eu pour but de simplifier la représentation graphique de l'ensemble des liens existants entre les différents facteurs et effets. Ce qui est nommé, par la suite, éléments du risque, désigne facteurs de danger, facteurs de transfert à la cible et effets.

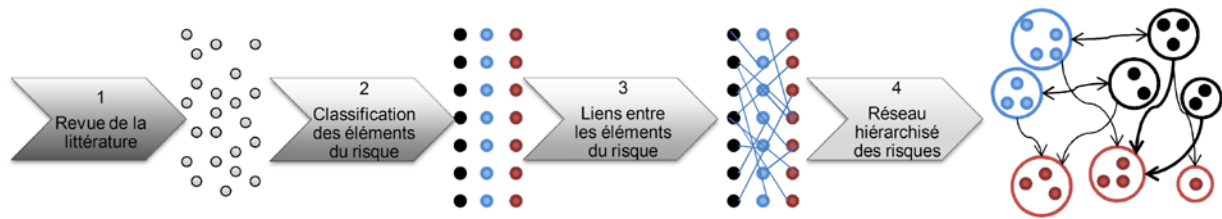


Figure 1 – Méthode d'évaluation des risques utilisée pour développer le prototype d'un outil d'aide à la décision en quatre étapes

2.2 Diagramme d'influence

Il existe deux grands types de démarche pour estimer les influences entre facteurs de risque et effets : *a priori* et *a posteriori*. Devant le manque flagrant d'études épidémiologiques concernant les nanoparticules, l'approche *a priori*, qui estime les liens possibles entre les causes et les conséquences avant l'arrivée d'un événement indésirable, apparaît comme étant la méthode toute indiquée.

Un diagramme d'influence, communément appelé arbre des risques, a pour but de représenter graphiquement les liens de cause-conséquence qui existent entre différents éléments de risques, mais aussi avec les effets néfastes qui leur sont associés. Il existe plusieurs techniques, basées sur les causes, les conséquences ou les événements, qui permettent de lier les causes aux conséquences. Un arbre des causes est un diagramme logique qui montre les relations menant à un événement indésirable. Cette approche est simple d'utilisation, favorise la systématicité de la recherche des causes et de leurs liens et ne nécessite pas de relations chronologiques entre facteurs de risque et leurs effets⁴⁰.

Comme cela est détaillé par la suite (section 3.2), nous verrons qu'un arbre des causes tel qu'introduit et défini³⁶ nécessite d'être adapté sous la forme d'un réseau hiérarchisé des risques⁴¹. D'autres systèmes de modélisation plus complexes seront donc nécessaires au développement d'un outil d'aide à la décision adéquat et adaptatif.

3. DÉVELOPPEMENT

3.1 Éléments du risque

Dans un but de simplification, chaque facteur de risque a été rattaché à un élément plus général (classification de 3^e niveau) selon la façon dont il était défini dans la littérature. Par exemple, les propriétés optiques, thermiques ou bien mécaniques ont été regroupées sous un même élément : propriétés physiques. Tous les éléments de risque ont ensuite été regroupés au sein de trois grandes catégories (classification de 1^{er} niveau) selon qu'ils faisaient partie d'un facteur de danger, d'un paramètre dû à l'exposition (transfert vers la cible) ou d'un effet. À ce jour, 34 éléments de risque liés aux NPS ont été répertoriés en rapport avec la SST. Le tableau 1 présente chacun de ces éléments de risque ainsi que la liste des références qui y sont associées.

Tableau 1 – Liste de tous les éléments du risque associés aux NPS et à la SST sur une large sélection entre 2001 et 2011

ÉLÉMENT DU RISQUE	DESCRIPTION	RÉFÉRENCES
PROPRIÉTÉS INTRINSÈQUES		
Taille (nano, différente de la longueur de la fibre)	Primaire (MET), moyenne (nombre, volume, intensité et méthode de caractérisation), distribution (méthode de caractérisation)	5, 14, 17-21, 30, 32, 37, 42-53
Forme	Forme, rapport d'aspect (longueur/épaisseur), morphologie	5, 14, 16, 17, 21, 30, 32, 42, 44, 46, 49-57
Aire surfacique	Aire surfacique, morphologie/topographie de surface	5, 14, 16, 17, 20, 21, 30, 43, 45, 46, 50, 51, 53, 55
Propriétés physiques	Catalytiques/photolytiques, thermiques (point d'ébullition, pression de vapeur, point de fusion), porosité, électriques, propriétés de radiation, effets quantum, mécaniques, durabilité, dureté, magnétiques et optiques	14, 16, 17, 19, 21, 30, 32, 37, 43, 45-47, 49, 51, 58
Fibrosité	Longueur de fibre	59
Composition chimique	Chimie/ structure moléculaire/formule structurale, structure cristalline, défauts structuraux	5, 14, 21, 30, 32, 42, 43, 45, 46, 49-52, 55-57
Méthode de synthèse / Procédé de préparation	Gaz, liquide, autres	14, 21, 30, 52, 54, 60
<i>Nouveau produit et/ou effet physico-chimique?</i>		37, 47

ÉLÉMENT DU RISQUE	DESCRIPTION	RÉFÉRENCES
PROPRIÉTÉS INTERFACIALES		
Charge de surface	Charge, tension, potentiel zeta	5, 14, 17, 20, 21, 30, 32, 42, 43, 48, 50, 51, 53, 54
Chimie de surface	Modification de surface ou distribution de surface des sites réactifs, chimie du revêtement, stabilité du revêtement, revêtement non-intentionnel (protéines), ciblage, hydrophilicité/hydrophobicité	5, 17, 19-21, 30, 32, 37, 43, 44, 48-50, 53, 54, 56
Réactivité chimique	Réactivité chimique, génération d'espèces réactives à base d'oxygène (ROS), potentiel rédox	5, 16, 17, 21, 32, 43, 45, 46, 49, 51, 54-58
Dégradation/Transformation	Produits de réaction, relargage d'ions, dégradation interne au corps (biotique et abiotique)	16, 32
PROPRIÉTÉS DE MOBILITÉ		
Comportement dépendant du milieu	Solubilité dans l'eau, solubilité dans les solvants	5, 16, 17, 21, 43-46, 49, 51, 54-58
Agglomération/Désagglomération		14, 17, 21, 30, 37, 46, 47, 51, 53, 54, 57
<i>Propension à former des poussières/aérosols</i>	Mobilité dans l'air, dispersibilité dans l'eau, possibilité d'être contenu dans des aérosols	18, 20, 21, 44, 49
Comportement de dépôt	Dépôt sur des surfaces solides, dépôt dans les poumons/alvéoles, dépôt nasal (avec ou sans mucus), dépôt cutané	19, 20, 32, 47, 49, 54
FACTEURS D'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE		
<i>Conditions environnementales</i>	Humidité, température de la pièce, particules de fond, lumière (UV)	20, 61
<i>Voie d'exposition route</i>	Air (inhalation), eau (ingestion), surface solide (exposition cutanée)	5, 16, 18, 20, 21, 46, 48, 49
<i>Utilisé avec d'autres produits</i>	Pureté, identification de contaminants, effet synergique avec d'autres produits ou particules, solvants: dispersion et entraînement	14, 37, 46-48, 50, 51, 53

ÉLÉMENT DU RISQUE	DESCRIPTION	RÉFÉRENCES
FACTEURS HUMAINS OU FACTEURS RELIÉS À LA TÂCHE		
<i>Concentration</i>	Moyenne, durant la tâche	14, 20, 21, 30, 44, 48, 54, 56
<i>Tâche/opération</i>	Nombre d'employés avec une expérience similaire, fréquence, durée, équipement de protection personnelle, type de tâche	16, 20, 44, 48
EFFETS PHYSIOLOGIQUES		
Réponse inflammatoire / Immunotoxicité Toxicocinétiques (ADME), Toxicodynamiques et biodisponibilité Élimination/Migration/Translocation Toxicité à la reproduction / Tératogenecité Toxicité dermique/oculaire Neurotoxicité	Pulmonaire, autres correspondant aux voies d'exposition, irritation/sensibilisation Placenta, barrière hémato-cérébrale, sang, pleura, testicules	43, 46 16, 21, 23, 51, 57 16, 19, 45, 48, 51, 54 21, 23, 43, 44, 48 20, 21, 44, 48 21, 43

ÉLÉMENT DU RISQUE	DESCRIPTION	RÉFÉRENCES
EFFETS TOXIQUES SPÉCIFIQUES À LA CELLULE		
Viabilité cellulaire		23
Incorporation cellulaire		16, 32
Carcinogénicité/ Mutagénicité (clastogénicité)		16, 21, 44, 48
Génotoxicité (aneugénicité)		21, 23, 43, 44, 51
Effets à long terme	Effets chroniques, effets neurodégénératifs	16, 21, 23, 42
Dose-réponse	Relation dose - réponse, toxicité à dose répétée	16, 43, 51
AUTRES EFFETS NÉFASTES		
Explosivité, combustibilité et inflammabilité		20, 23, 42

Notes: La 1^{re} colonne correspond à la classification du 3^e niveau. Les lignes intercalées correspondent à la classification du 2^e niveau.

Facteur de danger (source), *facteur d'exposition (transfert à la cible)*, **effet (cible)**.

3.1.1 Facteurs de danger

Grass *et coll.*³⁹ ont récemment montré que le risque nanospécifique pouvait se résumer à trois sources : une grande interface, la possibilité d'effets quantiques et la mobilité non traditionnelle (agglomération, toxicocinétique, translocation, accumulation). Toutefois, leurs travaux étaient destinés au design d'expériences *in vitro* et ils ne tenaient pas compte des facteurs d'exposition. De plus, ils ont constaté que certains effets ne peuvent pas être étudiés *in vitro*. Une deuxième classification de tous les facteurs de danger a pu être réalisée par ces mêmes auteurs. Ainsi, certains paramètres ont été considérés comme intrinsèques aux nanoparticules, d'autres en rapport avec leurs propriétés de surface ou d'interface et d'autres encore en rapport avec leurs propriétés de mobilité. D'ailleurs, selon Oberdoster *et coll.*¹³, les mécanismes de toxicité des nanoparticules sont, de nos jours, étudiés en rapport avec leurs propriétés de mobilité et d'interface. Le tableau 1 regroupe les 14 facteurs de danger et leurs sous-facteurs, ainsi que les références retenues où ces paramètres sont considérés comme importants dans l'évaluation des risques associés aux nanoparticules.

3.1.1.1. Propriétés intrinsèques

Selon une revue menée par Grieger *et coll.*¹⁶, les caractéristiques générales ou intrinsèques des nanomatériaux sont la deuxième source d'incertitude dans l'évaluation de toutes leurs caractéristiques (la première étant leur comportement et leur sort environnemental). Parmi ces facteurs, on retrouve le paramètre le plus étudié et le plus rapporté : la taille des nanoparticules. Il existe plusieurs moyens de définir la taille des nanoparticules : la taille primaire (souvent mesurée par microscopie électronique à transmission (MET)), la taille moyenne ou même la distribution de taille, comme cela a été référencé dans le tableau 1 à travers les divers rapports répertoriés. Sans mentionner tous les liens qui existent entre ce facteur et les autres ou les effets, il apparaît néanmoins que la taille a un effet significatif sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques des nanoparticules. L'OCDE a même inclus la distribution de taille en phase gazeuse et en milieu liquide adéquat dans la liste des propriétés physico-chimiques importantes à caractériser pour l'évaluation des NPS²³. Par ailleurs, le Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR) a aussi identifié la taille parmi les paramètres à caractériser⁵¹. Il est également maintenant reconnu que, de par leur taille, les nanoparticules ont la capacité de passer à travers ou de modifier les membranes cellulaires afin d'interagir avec les composants intracellulaires⁶².

Dans un cadre de mesures d'exposition de particules aéroportées, les fractions inhalables et respirables sont convenablement définies en fonction de la taille des particules⁶³. Cependant, la taille n'est peut être pas toujours la caractéristique primordiale dans le mécanisme conduisant à leur toxicité, d'où la nécessité de créer un outil pour définir et prioriser les risques propres à chaque NPS. En effet, la caractérisation de leur taille devrait aussi être associée à la forme des nanoparticules. Qu'il soit mentionné en tant que forme, rapport d'aspect ou bien morphologie, ce facteur prend toute son importance quand il s'agit de comprendre les interactions entre les NPS ou entre les NPS et d'autres substrats, qu'ils soient biologiques ou non. Par ailleurs, si l'on se réfère à la définition proposée en 2004 par la Royal Society : *Nanotechnology is the production and application of structures, devices and systems by controlling shape and size at nanometre scale*⁶⁴, on note l'importance de la forme des NPS dans leur définition. Aitken *et coll.*¹⁸ ont également noté la pertinence de la caractérisation de la forme des nanoparticules pour

correctement évaluer leurs propriétés. Paik *et coll.*⁴⁴ l'ont aussi évaluée dans leur outil de gestion graduée des risques dans un objectif de contrôle d'exposition aux NPS.

De la combinaison des dimensions physiques (taille et forme) résulte l'aire surfacique. Cette caractéristique peut donc être considérée comme un facteur de risque puisque plusieurs équipes de recherche et organismes l'ont rapporté comme devant être un standard de caractérisation, et aussi de mesure des conditions d'exposition^{18,23,51}. De plus, selon un mode de sondage Delphi, des experts choisis par Bérubé *et coll.*⁵⁹ ont classé l'aire surfacique comme étant la 4^e caractéristique problématique propre aux nanoparticules, sur un total de 14 caractéristiques.

Ces trois facteurs (taille, forme et aire surfacique) ont des influences directes sur les différentes propriétés physiques des nanoparticules. Parmi ces caractéristiques, on retrouve les propriétés thermiques, mécaniques, catalytiques, optiques, radiatives, magnétiques, tel qu'énumérées au Tableau 1. Différents groupes de recherche ont signalé ces propriétés comme étant susceptibles de présenter un risque. Par exemple, selon de la conductibilité (électrique ou thermique) des NPS, l'enceinte dans laquelle ces matériaux sont produits devra en tenir compte et présenter des mesures de contrôle adéquates (isolation par rapport aux travailleurs). Certaines propriétés physiques (électriques et magnétiques, entre autres critères) ont été utilisées par Aitken *et coll.*¹⁸ pour catégoriser les différents types de nanoparticules dans une revue sur l'hygiène en milieu de travail.

Devant la large portée des recommandations proposées par l'Europe pour la définition des nanomatériaux, ceux-ci peuvent comporter des dimensions hors de l'échelle nanométrique⁸. Par conséquent, un autre caractère physique, la fibrosité des particules, mentionné récemment par Bérubé *et coll.*⁵⁹, peut être considéré comme présentant un risque. Il existe un bon nombre de rapports démontrant la dangerosité de particules fibreuses, comme par exemple l'amiante⁶⁵. Cette caractéristique s'applique actuellement à la production de nanotubes de carbone, mais d'autres matériaux pourront possiblement être transformés ou produits sous forme de fibres, d'où le besoin de répertorier cet aspect dans la liste des facteurs de risque.

Outre les facteurs physiques, les caractéristiques chimiques des NPS peuvent influencer d'autres propriétés, mais aussi avoir un effet sur leur toxicité. De plus, les défauts structuraux sont des lieux où la structure chimique peut différer et donc influencer sur les propriétés des NPS. Ces facteurs ont d'ailleurs été identifiés comme essentiels dans l'évaluation des NPS par les organismes surveillant les risques associés aux nanoparticules^{23,42,51}.

Récemment, une étude a montré la faisabilité de l'utilisation d'une méthode multicritères pour l'évaluation des risques associés à la voie de synthèse des nanotubes de carbone¹⁰⁴. Ce rapport, associé à d'autres revues de la littérature^{18,52,54}, suggèrent que la méthode de synthèse des NPS devrait être considérée comme un facteur de risque intrinsèque dans le sens où les propriétés chimiques, physiques et biologiques dépendent aussi du procédé utilisé pour générer des NPS.

D'autres auteurs^{37,47} se sont aussi interrogés sur la possibilité que de nouveaux produits possèdent des propriétés physiques ou chimiques encore inconnues et présentent ainsi des risques pour la santé humaine.

3.1.1.2. Propriétés d'interface

Comme décrit par Grass *et coll.*³⁹, les propriétés des NPS présentant un risque peuvent être examinées selon leur potentiel d'interactions avec d'autres objets (vivants ou non). Parmi les propriétés interfaciales, on retrouve notamment la charge des NPS; ce facteur est décrit dans la littérature comme une tension interfaciale ou un potentiel zêta. Selon la théorie de Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek, les principales forces mises en jeu lors d'une interaction entre deux objets sont d'ordre électrostatique. Cependant, il est évident que, selon la charge globale des NPS, ces dernières interagiront plus ou moins fortement avec d'autres NPS ou avec des cellules dont la membrane plasmique est également chargée.

Une autre catégorie des propriétés d'interface particulièrement étudiée et citée fait appel à la chimie de surface, à la distribution des sites chimiques sur la surface et au revêtement des NPS (intentionnel ou non). Connaître la chimie de surface des NPS peut aider à comprendre leur mécanisme d'action et d'interaction avec d'autres structures, étant donné que des forces autres qu'électrostatiques peuvent aussi jouer un rôle prépondérant. Lors du contact entre les NPS et un environnement biologique, les particules peuvent également être recouvertes de molécules contenues dans le liquide extracellulaire, comme des ions ou des protéines. Ce recouvrement non intentionnel peut changer la chimie de surface des NPS^{55,66-68} et, par conséquent, modifier les forces d'attraction et de répulsion des NPS entre elles, mais aussi avec les cellules. Ainsi d'autres mécanismes seraient à prendre en compte dans l'évaluation de la toxicité des NPS.

D'autres propriétés liées à la réactivité chimique des NPS, mais ne pouvant être répertoriées dans d'autres catégories, ont aussi leur importance, par exemple, leur potentiel rédox. En effet, le potentiel des NPS à générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO), issues de ce potentiel d'oxydo-réduction^{58,69}, apparaît souvent comme un mécanisme possible pour expliquer leur toxicité cellulaire ou les réactions inflammatoires qu'elles induisent.

Une autre catégorie soulevée par Morgan³² et Grieger *et coll.*¹⁶ découle directement de la réactivité chimique et mérite de faire partie d'une catégorie à part entière. En effet, les produits de dégradation issus des réactions entre les NPS et leurs cibles peuvent également présenter un potentiel toxique. En prenant l'exemple des points quantiques, il a été démontré que la dissolution du cœur de ces particules libérait des ions cadmium reconnus pour être très toxiques⁷⁰, alors que les particules elles-mêmes ne présentaient pas nécessairement cette toxicité. D'autres NPS montrent également des propriétés similaires^{71,72}, d'où la nécessité de considérer la dégradation des NPS comme un élément de risque.

3.1.1.3. Propriétés de mobilité

La troisième grande catégorie de propriétés inhérentes aux NPS est reliée à leur mobilité et aux caractéristiques qui en résultent. Le comportement des NPS dans différents milieux découle de leurs propriétés physiques, chimiques et même interfaciales. Par exemple, des NPS solubles dans l'eau n'auront pas le même effet sur des organismes biologiques que d'autres NPS plus hydrophobes. En effet, dépendamment de leur solubilité, la mobilité des NPS, qui est calculée selon leur coefficient de diffusion dans un milieu donné³⁹, peut avoir des implications sur les interactions possibles avec des cellules ou des macromolécules extracellulaires. En effet, en fonction de leur comportement en milieu liquide, les NPS peuvent aussi ne pas former de

colloïdes stables et s'agglomérer. Cet état d'agglomération a été cité par plusieurs comme devant être un standard de caractérisation (Tableau 1). En effet, mesurer la taille nominale des NPS par MET ne rend pas compte de leur comportement en phase aqueuse⁷³. Par exemple, le mécanisme d'entrée cellulaire diffère pour des particules individuelles ou des agglomérats de particules, dépendamment de la taille des pores de la membrane plasmique cellulaire⁷⁴.

Un autre facteur, plutôt considéré comme facteur d'exposition, peut être intégré à cette catégorie étant donné qu'il dépend des propriétés interfaciales des NPS. En effet, la propension des NPS à former des poussières ou des aérosols devient particulièrement importante quand il s'agit d'adapter les systèmes de ventilation d'une usine de production de nanoparticules. Les systèmes de ventilation ou d'extraction locaux ou généraux nécessitent l'utilisation de filtres adéquats; le filtre HEPA (High Efficiency Particulate Filters) étant, pour le moment, fortement suggéré⁷⁵⁻⁷⁷. De plus, la tendance des NPS à se déposer sur des surfaces peut aussi découler de cette possibilité des NPS à se retrouver dans l'air. Cette caractéristique mérite aussi d'être évaluée. En effet, le contact entre des NPS dans l'air ou déposées sur des surfaces comme un plan de travail, et le corps humain devient possible. À ce jour, la littérature recommande de confiner et de contenir les nanoparticules synthétiques lors de la conception des systèmes manufacturiers^{78,79}, de leur mise en opération, de leur maintenance ou lors de situations de déversements accidentels ou d'aérosolisation potentielles^{5,45,50}. Connaître les comportements des NPS pourra permettre de déterminer leur voie d'entrée, afin d'implanter ou d'améliorer les mesures de contrôle visant à réduire significativement ces voies d'exposition^{18,39,44,49}.

3.1.2 Facteurs d'exposition

Nous venons de nommer les principaux facteurs de danger directement liés aux différentes caractéristiques et propriétés des NPS. Or, pour que l'on puisse parler d'effets néfastes, il faut aussi envisager comment ces NPS peuvent entrer en contact avec les travailleurs et donc quels peuvent être les facteurs de transfert vers la cible. Nous les avons regroupés en deux grandes catégories (classification de 2^e niveau): les facteurs environnementaux et ceux dus plus spécifiquement à la tâche (production, nettoyage, etc.).

3.1.2.1. Facteurs environnementaux

Parmi les premiers facteurs à considérer, on retrouve ceux directement liés à l'environnement général dans lequel ces NPS se trouvent ou sont produites. Murashov *et coll.*⁶¹ ont cité certaines conditions à prendre en compte dans les mesures d'exposition : l'humidité de la pièce (pouvant influencer sur la production d'aérosols de NPS), la température (agissant sur la mobilité des particules), la lumière (il est reconnu que les nanoparticules de TiO₂ peuvent être activées grâce à des rayonnements UV^{80,81}), mais aussi la présence d'autres particules environnantes. En effet, d'autres nanoparticules, non intentionnellement produites, se retrouvent dans l'air que nous respirons, comme des particules de diesel par exemple ou celles émises lors d'opérations d'usinage⁸². Une étude d'exposition en milieu de travail⁸³ montre qu'il est souvent difficile de distinguer les NPS de ces particules de fond. Ces particules environnantes peuvent s'agglomérer avec les NPS et donc affecter leur mobilité, ce qui devrait donc être considérée comme un élément de risque.

À ces facteurs, s'ajoute la voie d'exposition par laquelle les NPS vont entrer en contact avec le corps humain. Différents rapports^{18,46} ont signalé cette caractéristique comme étant pertinente dans l'évaluation de la toxicité des NPS. En effet, le mécanisme impliqué diffère selon que les NPS sont inhalées, ingérées ou encore en contact avec la peau ou les yeux : les organes à considérer ne seront pas identiques. Par inhalation, les nanoparticules peuvent se retrouver dans les poumons ou bien voyager jusqu'au cerveau par l'intermédiaire du nerf olfactif⁸⁴. Des NPS ingérées sont soumises à la digestion gastrique et intestinale et pourraient s'accumuler dans différents organes. Le passage à travers les multiples barrières de la peau peut aussi amener les NPS à se retrouver dans la circulation sanguine.

Durant la fabrication des NPS, ces dernières peuvent aussi se retrouver mélangées (intentionnellement ou non) à d'autres produits. La SCENIHR recommande de mesurer la pureté des NPS⁵¹. La présence de contaminants, possiblement toxiques, peut influencer la toxicité attribuée aux NPS. Il serait aussi envisageable que l'évaporation de solvants puisse entraîner des NPS dans l'air.

3.1.2.2. Facteurs humains ou dus à la tâche

Outre les facteurs environnementaux, d'autres paramètres liés directement à la tâche au cours de laquelle des NPS sont produites ou manipulées sont à considérer. Assurément, la concentration joue un rôle prépondérant dans la toxicité de ces dernières. Selon leur concentration, l'organisme du corps humain devra lutter ou non contre l'introduction fortuite des NPS. Ceci explique que la mesure de doses d'exposition est recommandée par les organismes de gestion des risques associés aux NPS, comme pour tout autre produit toxique^{6,20,42,51}.

Par ailleurs, la concentration des NPS dans l'air est directement liée à la tâche elle-même et aux conditions dans lesquelles la tâche est effectuée. Effectivement, l'exposition d'un travailleur à des NPS varie en fonction de la durée de la tâche, de la fréquence à laquelle elle est accomplie, du nombre de travailleurs exposés, du type de tâche (fabrication, conditionnement, entreposage, nettoyage, etc.). Ces facteurs ont été mentionnés dans des rapports scientifiques, à la suite d'études effectuées sur le terrain⁴⁸, ou bien lors du développement d'outils de contrôle pour assurer la sécurité des travailleurs⁴⁴, ou encore par des revues de la littérature antérieures¹⁶.

3.1.3 Effets

Quand il s'agit d'évaluer la toxicité des NPS, plusieurs paramètres sont à examiner afin de comprendre par quels mécanismes ces nanoparticules synthétiques sont définies comme étant toxiques ou non. Selon les propriétés intrinsèques énumérées précédemment et des facteurs de transfert à la cible, l'effet à considérer et parfois la méthode d'évaluation peuvent différer. Cette catégorie peut être subdivisée selon une approche globale, cellulaire ou indirecte de l'appréciation de la dangerosité des NPS pour l'être humain.

3.1.3.1. Effets physiologiques ou globaux sur le corps humain

L'évaluation des effets toxiques des NPS peut également être faite selon une approche plus globale. En effet, même si la compréhension du mécanisme d'entrée des NPS au niveau cellulaire est importante, elle n'est pas suffisante. Plusieurs études se rapportent aux effets inflammatoires des NPS et, comme mentionné par Aitken *et coll.*¹⁸, un défi essentiel en toxicologie consiste à définir l'importance de l'inflammation que les NPS provoquent. En effet, la réaction inflammatoire reste un élément-clé qui se produit à la suite d'un contact avec tout matériau et cette réaction aide à déterminer le potentiel génotoxique des NPS⁵¹. Le caractère non spécifique de la réaction inflammatoire la rend d'autant plus difficile à déterminer et à quantifier.

Il apparaît donc tout aussi pertinent de considérer l'impact global des NPS sur le corps humain. Dans cette optique, des efforts sont consentis pour estimer les propriétés toxicocinétiques et toxicodynamiques des NPS, selon une approche ADME couramment utilisée (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). Afin de protéger les travailleurs soumis au contact de NPS, il apparaît nécessaire de comprendre comment les nanoparticules peuvent entrer, circuler, être métabolisées, être excrétées par l'ensemble du corps humain, mais aussi par différents organes. L'OCDE recommande d'ailleurs cette approche^{21,23}.

De façon plus particulière, plusieurs équipes de recherche ont signalé l'importance d'examiner la possibilité que les NPS migrent d'un organe à l'autre, d'un système à l'autre, par l'intermédiaire de vaisseaux sanguins⁸⁶ ou même de nerfs⁸⁴. Cette propriété a amené des équipes de recherche à considérer d'autres effets toxiques sur des systèmes plus particuliers qui méritent d'être mentionnés, soit les systèmes nerveux, reproducteur, oculaire et cutané. Cet aspect confirme l'évolution et la diversité des approches toxicologiques remarquées et démontrées par Oberdoster *et coll.*¹³ dans le cas des NPS. Devant le nombre grandissant d'incertitudes, ceci confirme également la nécessité de prendre en compte la majeure partie des facteurs de risque et des effets afin de mieux apprécier les niveaux de risque posés par les NPS.

3.1.3.2. Effets cellulaires

La mesure de la viabilité cellulaire après contact avec des NPS a donné lieu à une multitude d'études et de rapports afin de déterminer la toxicité aiguë d'un grand nombre de NPS, dans différentes conditions, et d'établir des liens avec leurs propriétés intrinsèques. Une partie non négligeable de la recherche a également été consacrée à examiner la pénétration des NPS dans les cellules - en quelle quantité, par quels moyens - ou encore les effets intracellulaires. Ces recherches ont été menées dans le but de comprendre les mécanismes permettant aux NPS de traverser la membrane plasmique et d'infliger des dommages aux cellules testées. Même si d'autres paramètres semblent soulever plus d'incertitudes, l'incorporation cellulaire figure dans la première moitié de la liste des caractéristiques et des effets des NPS, selon la récente enquête réalisée par Grieger *et coll.*¹⁶.

Selon une approche plus spécifique, d'autres rapports institutionnels^{23,43,51} mentionnent les tests de génotoxicité dans la liste des tests nécessaires à l'évaluation toxicologique des NPS. Ce paramètre, ainsi que d'autres types de toxicité (cancérogénicité et mutagénicité), ont également été signalés par plusieurs auteurs^{44,57} comme effets toxiques possibles et non négligeables des NPS.

De manière générale, les organismes et institutions qui travaillent dans le but de protéger la population et les travailleurs recommandent également de caractériser les réponses cellulaires en fonction des doses, que ce soit de manière aiguë, répétée et même chronique. Cependant, même si ces organismes tentent d'établir des standards pour ces types de test, il n'existe pas encore de consensus autour de la métrique à utiliser (diamètre, aire surfacique, masse, etc.)^{17,46}, ce qui représente un défi méthodologique majeur pour l'évaluation des risques⁸⁵.

3.1.3.3. Autres effets néfastes

Outre les interactions directes entre les NPS et le corps humain, il est nécessaire de mentionner les autres effets possibles des NPS pouvant mettre la sécurité des travailleurs en danger. En effet, différents organismes de protection et de normalisation^{20,23,42} recommandent la mise en place de tests pour vérifier l'explosivité, la combustibilité et l'inflammabilité des NPS.

3.2 Liens entre les facteurs

L'objectif de cette étude est de classer et de lier tous les éléments du risque ayant un rapport avec la SST et non de dresser une liste exhaustive des publications mettant en évidence tous les liens entre chaque facteur (intrinsèque ou d'exposition) ou chaque effet énuméré. Ce type de travail rejoindrait plutôt l'objectif d'une méta-analyse, qui permettrait d'approfondir la pertinence des liens étudiés et de déterminer les résultats probants. Cependant, une première approximation reste possible. Les catégories énumérées au tableau 1 ont servi de mots-clés pour des recherches bibliographiques avec la même approche que celle décrite à la section méthodologie (outils de recherche, période de consultation).

3.2.1 Entre chaque facteur (classification de 3^e niveau)

La première étape de la phase 3 (indiquée à la Figure 1) a consisté à établir les liens entre tous les éléments de risque (facteurs intrinsèques, facteurs d'exposition et effets), en consultant des études et des rapports où ces liens sont décrits. Seulement les relations jugées les plus pertinentes, selon l'avis des auteurs du présent rapport, ont été retenues. Seule une méta-analyse approfondie de toutes ces relations serait en mesure de qualifier l'intensité de leur impact et de leur pertinence.

Il est maintenant reconnu que les NPS, de par leur taille, présentent des propriétés très différentes de leurs homologues micrométriques. Cette observation est confirmée par le grand nombre d'études consacrées à l'effet de la taille sur les différentes propriétés physiques et chimiques des NPS, énoncées dans la section précédente (Tableau 1). Comme mentionné par Auffan *et coll.*⁵⁸, des NPS sphériques de 10 nm de diamètre contiennent 30 à 40 % de leurs atomes à leur surface contre 20 % pour des particules de 30 nm. Dans une autre étude, ces mêmes chercheurs⁸⁷ ont démontré l'impact de la taille sur la cristallographie des nanoparticules par une approche thermodynamique. D'une manière plus générale, Borm *et coll.*^{52,88} ont dressé une liste non exhaustive de l'influence de certaines propriétés des NPS sur d'autres paramètres.

Les premières étapes d'entrée en contact des NPS avec le corps humain passent par l'adsorption de différentes protéines et enzymes à la surface des NPS^{67,68,74}. Vertegel *et coll.*⁸⁹ ont étudié cet aspect et démontré que la taille de nanoparticules de silice peut déterminer la structure et l'activité de lysozymes (enzyme bactériolytique retrouvée notamment dans la salive). D'un autre côté, la conformation des protéines peut être influencée par la forme des nanoparticules⁶⁶. Un autre facteur qui influence également l'adsorption de protéines est la présence de revêtements à la surface des NPS ayant, par conséquent, une incidence directe sur la réponse cellulaire⁹⁰⁻⁹².

D'un point de vue de cause à effet, de nombreuses études ont documenté l'influence de la taille des NPS sur leur toxicité cellulaire ou générale (réaction inflammatoire). D'autres paramètres comme la structure cristalline peuvent aussi avoir un impact sur le mode de mort cellulaire, comme démontré par Braydich-Stolle *et coll.*⁹³. D'autres équipes de recherche^{94,95} ont cependant porté leur attention sur d'autres paramètres comme ceux de la forme et de la chimie de surface, ainsi que l'effet de ces derniers sur le mécanisme d'internalisation cellulaire et sur le trafic intracellulaire, afin de mieux comprendre le processus de toxicité intracellulaire des NPS. Même si la question du revêtement surfacique des NPS apporte des réponses contradictoires, il n'en demeure pas moins que cet aspect mérite d'être approfondi.

Peu d'attention a été portée à l'étude des effets à long terme des NPS qui peuvent être causés par leur dégradation. Face à cette inquiétude, certains chercheurs ont examiné le rôle de la production de radicaux libres par les NPS sur leur génotoxicité⁹⁶, d'autres experts ont également mentionné l'influence du relargage d'ions sur la toxicité cellulaire^{58,97,98}.

Des études relativement récentes ont permis de noter que les NPS montrent des capacités de translocation^{52,84,86,97,99}. Ce caractère suscite plusieurs préoccupations et génère des efforts de recherche. Par exemple, Kreygling *et coll.*⁹⁹ ont montré que la translocation de particules d'iridium à partir de cellules épithéliales vers des organes extra-pulmonaires est dépendante de la taille des NPS même si cette capacité reste faible. Il n'en demeure pas moins que cette aptitude nécessite d'être explorée en profondeur avec d'autres types de NPS. La compréhension des facteurs intrinsèques et d'exposition influençant le potentiel de translocation des NPS des poumons vers le sang, demeure un défi important⁵². Simko *et coll.*⁹⁷ ont d'ailleurs noté que cette propriété peut entraîner un aspect neurotoxique dans le cas des nanoparticules à la différence de particules de plus grandes dimensions. De plus, la SCENIHR⁵¹ mentionne cet aspect comme partie intégrante de l'évaluation des risques posés par les nanotechnologies.

Plusieurs relations entre éléments de risque (facteurs intrinsèques, facteurs d'exposition, effets) n'ont pas encore été étudiées. Ceci peut possiblement s'expliquer par le manque de pertinence de certains facteurs, les limites d'instrumentation, une caractérisation succincte des NPS testées dans de nombreuses études, les défauts de standardisation limitant ainsi les comparaisons entre des travaux de recherche similaires ou encore parce que les organismes subventionnaires ne considèrent pas que ce sujet est prioritaire. Par exemple, à notre connaissance, il n'existe pas de relation directe entre la taille des NPS et leur forme. Cependant, comme indiqué précédemment, la taille et la forme ont une incidence directe sur l'aire surfacique, elle-même liée à la réactivité chimique et, par extension, à la toxicité potentielle des NPS.

Certaines relations ne sont donc pas toujours directes. Par conséquent, pour permettre d'établir des connexions plus évidentes, des outils de hiérarchisation et de priorisation des risques

deviennent nécessaires. Une première représentation graphique (non montré) a été conçue pour symboliser tous les liens listés. Cependant, pour des raisons de clarté, un regroupement de tous ces éléments a été réalisé avec les sous-catégories, tel qu'exposé à la section suivante.

3.2.2 Entre les huit catégories de 2^e niveau

Une fois que tous les liens existant dans la littérature entre les différents facteurs (intrinsèques et d'exposition) et les effets ont été répertoriés sous forme matricielle (Tableau 2 à l'Annexe A), les différentes catégories de 3^e niveau ont été regroupées par catégories de 2^e niveau. Les relations entre les différentes catégories ont été représentées par une flèche, donnant naissance à une représentation graphique (Figure 2).

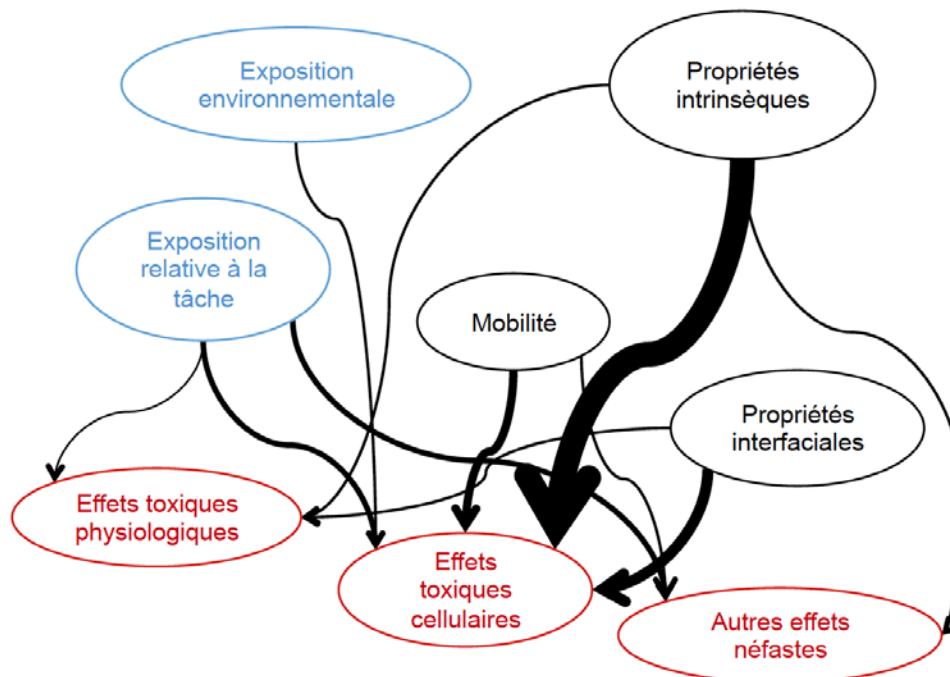
Le sens des flèches traduit le sens des relations entre les différentes catégories. Par définition, un effet résulte d'une cause. De ce fait, les flèches reliant les facteurs aux effets sont unidirectionnelles (Figure 2A). On peut également remarquer que la plupart des liens entre tous les facteurs (danger et exposition) sont à double sens, démontrant l'interrelation du danger et du transfert vers la cible dans le cas des NPS (Figure 2B). Une tentative de semi-quantification de l'importance de certains liens est représentée par l'épaisseur des flèches. En effet, une première estimation relative du nombre d'études rapportant l'influence d'un facteur sur un autre ou rapportant un effet a été réalisée. Ce ne sont pas toutes les études existantes qui ont été dénombrées, car la tâche serait colossale, surtout quand plusieurs revues de la littérature convergent vers des conclusions similaires^{16,18}. L'épaisseur des flèches peut être utilisée comme un indicateur des efforts de recherche actuels. Cependant, l'importance de certains facteurs ne peut être simplement jugée sur le nombre d'études qui se penchent sur la question. En effet, dix ans auparavant, les limites de l'instrumentation, des techniques et des tests ne pouvaient pas nécessairement offrir les possibilités d'analyse disponibles de nos jours. Il était plus facile de mesurer la taille des nanoparticules par microscopie que de faire une analyse en temps réel du taux d'agglomération de ces particules dans des solutions aqueuses identiques ou presque à celles utilisées dans les études de cytotoxicité.

Chaque lien existant entre éléments de risque (facteurs et effets) a été comptabilisé. Par exemple, il existe un lien entre la taille et l'incorporation cellulaire comme il y en a un entre la composition chimique et la viabilité. L'ensemble de ces liens obtient donc un score de deux. Les scores de chaque relation entre les huit catégories de 2^e niveau ont été transcrits dans l'épaisseur de la flèche reliant deux catégories entre elles. Autrement dit, une relation a pu être établie dans un sens (p. ex. les propriétés physiques peuvent influencer la voie d'exposition) et aussi dans l'autre sens (p. ex. l'irradiation sous rayons UV induit des changements dans la structure cristalline) entre les mêmes catégories. On peut d'ores et déjà remarquer que la majeure partie des relations existantes concerne des liens de cause à effet entre les propriétés intrinsèques avec leurs caractéristiques interfaciales et leurs effets toxiques cellulaires. Cette observation est sans doute liée au nombre d'éléments présents dans chaque catégorie de 2^e niveau. Cependant, pour des catégories équivalentes et en relation avec une même catégorie, on peut noter que les propriétés interfaciales ont été plus étudiées que celles relatives à la mobilité des NPS. De plus, peu de relations ont été établies dans la littérature avec les facteurs d'exposition. Ceci met en évidence, comme noté par quelques revues^{17,47,51}, le manque d'études d'exposition. Or, ce type

d'étude se rapproche beaucoup de la réalité de terrain à laquelle les travailleurs sont soumis, d'où son aspect primordial. D'autres relations apparaissent également moins étudiées, voire même ignorées, comme entre la mobilité et les effets toxiques physiologiques. Or, il serait intéressant d'établir des liens plus directs entre les effets toxicocinétiques et les propriétés d'agglomération de certaines NPS.

La représentation obtenue montre clairement l'interdépendance des divers facteurs entre eux et les effets. Cette observation confirme la complexité d'un tel système et de la gestion des risques associés aux NPS.

A: liens de cause à effet



B: liens réciproques

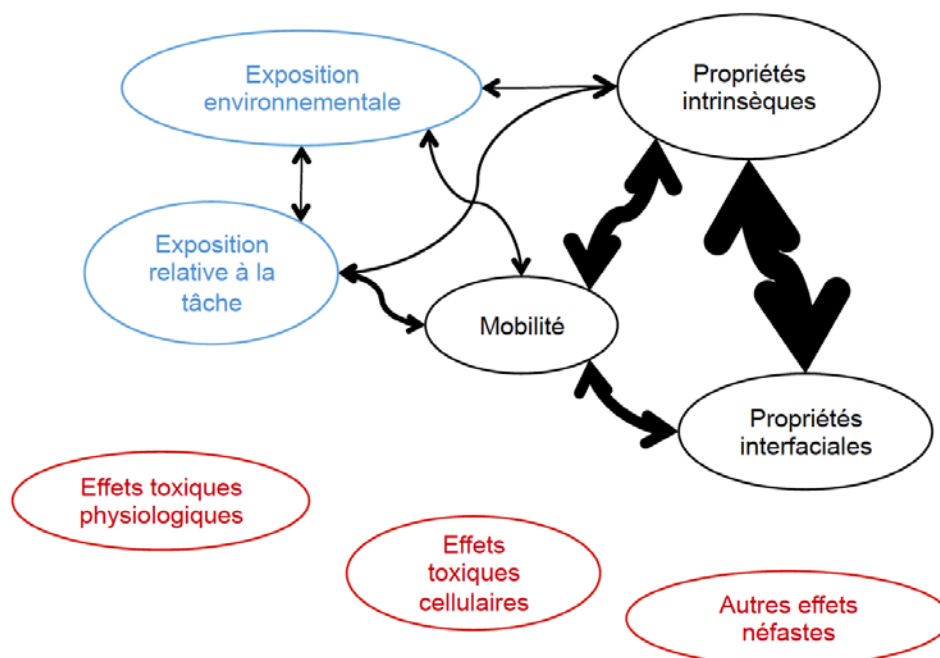


Figure 2 – Réseau hiérarchisé à partir des éléments du risque de 2^e niveau. A: liens de cause à effet et B: liens réciproques

4. DISCUSSION

La finalité de cette revue de la littérature est de concevoir une application en santé et en sécurité du travail. Pour cette raison, certains paramètres n'ont pas été pris en compte et ne figurent pas dans le Tableau 1 (Tableau 3 à l'Annexe B). La plupart d'entre eux ont un caractère environnemental qui représente une importance moindre en SST, domaine qui s'intéresse davantage au contact direct entre le site de production et les travailleurs. Par exemple, les notions de transport, de biodisponibilité, de bioaccumulation et d'écotoxicité seraient à prendre en compte si on élargissait ce travail au cycle de vie entier des NPS, depuis leur production jusqu'à leur présence dans l'environnement, en passant par leur utilisation commerciale. De plus, si on se base sur le fait qu'une entreprise industrielle en forte croissance comme celle des nanotechnologies n'engendre que peu d'entreposage, il est possible de supposer que l'âge (durée à partir de leur synthèse, à différencier de la durée de vie) des NPS représente un risque négligeable pour les travailleurs. D'un autre côté, les propriétés de biomimétisme des NPS, comme signalé par Gleich *et coll.*⁴⁷, pourraient également faire partie de la liste, mais le développement scientifique n'en est qu'à ses balbutiements dans ce domaine.

À la différence des travaux réalisés par Morgan³², qui étaient basés sur une consultation d'experts, cette revue est fondée sur des données présentes dans la littérature entre 2001 et 2011. Un des commentaires fait par cet auteur concernait le manque de données scientifiques probantes. Cet aspect devrait être revu à l'heure actuelle. En effet, le nombre de publications concernant les nanotechnologies et leurs effets sur la santé a augmenté de façon exponentielle (comme souligné précédemment). Cependant, une autre étude relativement récente montre que malgré le nombre croissant d'études dans ce domaine, plusieurs brèches en termes de connaissances et de méthodes demandent encore à être colmatées¹⁶. En effet, ces deux rapports, bâtis à partir de consultation d'experts, recommandent que des efforts soient réalisés avec comme objectif d'améliorer et de standardiser les tests de caractérisation et de toxicité. Un des objectifs de cette revue, non basée sur l'avis d'experts, est aussi de dresser la liste des risques associés aux NPS, pour la première ligne de contact avec ces matériaux, autrement dit pour la protection des travailleurs. Une autre finalité de ce travail est de commencer à apprécier la valeur, l'importance ou la pertinence des relations existantes entre les différents éléments de risque en se basant sur les résultats de la quantité d'études rapportées durant la période choisie. En effet, nous avons pu remarquer, dans une mesure simplifiée et comparative, que certaines catégories avaient, au regard de la communauté scientifique, plus d'importance que d'autres qui mériteraient pourtant d'être approfondies. Des remarques similaires sont apparues à la suite de l'analyse des résultats par Morgan³². Sans avoir dénombré précisément les études liées aux paramètres de mobilité, il semblerait *a priori* que cette facette ait fait l'objet de moins de recherche, bien qu'une analyse détaillée avec des critères plus spécifiques permettrait de valider cette observation.

Néanmoins, cette revue a permis de représenter graphiquement l'interdépendance de tous les facteurs et de confirmer la complexité d'un tel système. Cette observation incite à souligner le caractère structurel des incertitudes. L'incertitude structurale existe quand on est incertain du résultat du modèle, quand on est incertain de la forme fonctionnelle du modèle et non des variables indépendantes¹⁰⁰. Par exemple, même si on sait que les propriétés intrinsèques et les propriétés interfaciales ont des effets sur la toxicité cellulaire d'une NPS donnée, il est impossible de savoir si ces mêmes relations sont applicables à un autre type de NPS ou si un des

paramètres est intentionnellement changé. Ceci s'explique par le fait que les variables ne sont pas indépendantes, mais plutôt dépendantes les unes des autres.

Dans le but d'apprécier la justesse et la rigueur de notre approche de gestion des risques propres aux NPS, il nous est apparu important de vérifier la validité de nos résultats et la fiabilité de la méthode. Dans le cas des NPS, il est à noter que cette revue apporte majoritairement des observations et des constatations. La validité interne¹⁰¹ se rapporte à la validité d'une conclusion, d'une affirmation d'hypothèse entre la variable dépendante et la variable indépendante, en ayant éliminé les autres explications possibles et en ayant contrôlé les variables parasites. À ce stade du développement de la gestion des risques des NPS en santé et en sécurité au travail, seule une analyse plus détaillée de quelques études par comparaison selon des critères bien précis permettrait de confirmer la validité interne des liens établis à la Figure 2 pour un type de nanoparticules en particulier.

D'un autre côté, la validité externe¹⁰¹ suppose la possibilité de généraliser une conclusion en l'appliquant à un système plus large que l'échantillon étudié, comme ici à l'ensemble des NPS. La principale conclusion de cette revue est qu'il existe encore trop d'incertitudes pour confirmer la validité d'un lien entre deux catégories de 2^e ou 3^e niveau. Une première hiérarchisation des risques a pu être réalisée par l'apport de la littérature. Cette classification permettra, par son approfondissement, de prioriser les risques associés aux nanoparticules synthétiques. Le fait que le grand nombre d'incertitudes limite les comparaisons et les relations fait appel à une sorte de validité externe. En effet, l'hypothèse voulant qu'on ne peut généraliser une relation pour un type de NPS donné à toute NPS, s'applique à toute NPS. Ceci souligne donc la nécessité de faire appel à d'autres outils que la seule revue de la littérature, pour parvenir à prioriser les risques dans un contexte de santé et de sécurité du travail.

Quant à la fiabilité de la méthode de recherche, la méthodologie utilisée pour la revue de la littérature est commune à toute revue déjà publiée. Comme détaillé dans la section méthodologie (section 2), nous avons utilisé les principes de base d'une revue de littérature, décrits auparavant. À notre connaissance, ce type de travail n'avait jamais été réalisé, dans les mêmes conditions et avec exactement la même optique et la même méthodologie. Cependant, les incertitudes remarquées dans la présente étude sont très similaires à celles soulevées dans d'autres études du même type^{16,32}, donnant donc une part de fiabilité interne¹⁰² à notre méthode. Pour ce qui est de la fiabilité externe, devant la complexité unique inhérente aux NPS, une méta-analyse apparaît comme une approche plus adéquate pour évaluer cet aspect.

Outre les besoins d'amélioration de la fiabilité des méthodes de caractérisation et d'évaluation de la toxicité par une standardisation des tests, comme souligné précédemment, d'autres défis sont à surmonter dans le futur pour développer une gestion des risques adéquate. Cette affirmation provient du caractère d'interdépendance entre toutes les variables du système. Effectivement, il apparaît essentiel d'aborder les questions qui subsistent à l'intérieur du système avec une approche interdisciplinaire des expertises et avec une conscience des impacts de chaque paramètre étudié sur les autres éléments. Devant toutes ces interrelations, il est aussi nécessaire de développer des outils d'aide à la décision avec des méthodes originales qui prennent en considération toutes les relations connues, afin de permettre une priorisation des risques. Un autre défi majeur pour développer de tels outils est d'intégrer des données de transfert vers la cible⁸⁵. Autrement dit, la Figure 2 montre que les facteurs d'exposition sont moins étudiés que

les propriétés intrinsèques alors que c'est l'évaluation de ces facteurs qui permettra d'effectuer une priorisation des facteurs de risques juste et adaptée à l'environnement étudié.

Un autre facteur non répertorié mériterait d'être pris en considération : la condition physique générale du travailleur (ou susceptibilité individuelle). Cet aspect n'a pourtant jamais été considéré dans un cadre ou une revue de gestion des risques. Pourtant on pourrait penser que certaines maladies ou allergies devraient être mentionnées puisque certains effets toxiques des NPS pourraient être exacerbés chez les personnes immuno-compromises. Étant donné que cette étude a été réalisée dans une optique de santé et de sécurité du travail, d'autres risques liés à la gouvernance et à la communication sont également à prendre en compte pour disposer d'une approche complète de gestion des risques. L'International Risk Governance Council¹⁰³ a d'ailleurs rapporté les implications potentielles des nanotechnologies et le besoin d'intégrer ces notions dans une approche globale de gestion des risques associés aux nanotechnologies.

Finalement, cette revue n'a pas pour objectif d'être utilisée comme outil de priorisation, mais de connaître l'ensemble des facteurs de risques et des liens existants entre eux. Un premier pas vers la priorisation serait de réaliser une méta-analyse de la littérature mettant en évidence les liens afin de leur donner une valeur, selon une approche valeur probante¹⁰⁴. D'autres étapes doivent être réalisées et nécessitent l'intégration de données multisectorielles^{16,32}. Des premiers essais d'outil d'aide à la décision ont été élaborés¹⁰⁵. Même si les méthodes multicritères apparaissent comme un choix intéressant pour la gestion des risques associés aux NPS, nous pensons que ce type d'outil comporte également des désavantages en raison des incertitudes structurelles d'un tel système²⁸.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La revue de la littérature présentée dans ce rapport est une première étape vers la gestion de risques, mais ne peut servir pour le moment d'outil de priorisation en soi. Néanmoins, ce travail a permis de dresser une liste détaillée des risques associés aux NPS dans un cadre de santé et de sécurité du travail. En se basant sur une méthode d'arbres de causes, un réseau hiérarchisé des risques a pu être réalisé et met en évidence la complexité d'un tel système à travers l'interdépendance de chaque élément du risque. De plus, la représentation graphique a rendu manifestes les besoins en matière d'évaluation de certains risques, dont la nécessité d'intégrer des données d'exposition pour une gestion adéquate des risques.

Dans un objectif de validation des résultats obtenus, une future consultation d'experts permettrait de confirmer les observations établies à travers l'analyse du réseau hiérarchisé de risques. Cette étape, associée à une méta-analyse des liens entre facteurs de risque et effets, contribuerait à une meilleure compréhension de la pertinence des risques dans un but de protection des travailleurs et intervenants en santé et en sécurité du travail. La réalisation de ces étapes, ultérieures à la présente étude, pourrait servir de base au développement d'un outil d'aide à la décision destiné aux producteurs de nanoparticules et aux intervenants en santé et en sécurité du travail.

Par ailleurs, différents rapports ont signalé la nécessité de développer un outil adaptatif^{37,106} pour un système aussi complexe. La conception d'un tel outil impliquerait l'intégration de données toxicologiques et de terrain afin de suivre le flux sans cesse grandissant d'informations relatives aux nanotechnologies et d'adapter adéquatement les mesures de contrôle à une meilleure protection des travailleurs.

6. APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS

Cette étude a permis de préparer les prochaines étapes afin de produire un prototype d'outil d'aide à la décision nécessitant l'intégration des données qui seront obtenues ultérieurement par un jugement d'experts afin de valider et/ou modifier les résultats de la revue de la littérature. À cet effet, deux questionnaires ont été préparés et approuvés sous condition par le comité d'éthique et de recherche de l'École de technologie supérieure.

La classification des éléments du risque issue de cette revue de la littérature servira de base pour l'étape d'approfondissement et d'analyse des résultats en vue d'une priorisation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs posés par les NPS. Cette priorisation pourra être obtenue, non seulement par l'outil prototype, mais également par une méta-analyse des études repérées dans ce travail.

Finalement, les prochaines étapes de ce projet intersectoriel permettront aux producteurs de nanoparticules synthétiques et aux intervenants en prévention au travail de mettre en place des mesures de contrôle afin d'assurer la santé et la sécurité des travailleurs exposés aux NPS, tout en maintenant les bénéfices que ces technologies peuvent apporter à l'ensemble de la société.

7. RETOMBÉES ÉVENTUELLES

À court terme, nous visons à établir une expertise et à développer les capacités de recherche québécoises en gestion des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs posés par les nanoparticules synthétiques. Les résultats obtenus apportent des éléments importants dans le développement d'un outil, qui, dans un premier temps, permettrait non seulement de déterminer la priorité de certains facteurs de risque mais aussi de proposer des mesures de contrôle efficaces pour protéger la santé et la sécurité des travailleurs. Cette recherche intégratrice des domaines du génie, de la toxicologie, de l'hygiène du travail et des sciences de la décision répond au défi de développer des outils dynamiques pour une nouvelle stratégie de gestion des risques adaptative.

À moyen terme, nous visons à raffiner l'outil d'aide à la décision en y intégrant les perceptions, les préoccupations et les valeurs des différents acteurs sociaux. Ceci permettra d'intégrer les dimensions sociales, éthiques et économiques, de même qu'assurer le transfert des résultats vers les partenaires (utilisateurs). Par conséquent, cet outil permettra d'orienter les choix de protection de la santé des Québécois et des Canadiens aux risques émergents qui découlent de la fabrication et de l'utilisation des nanoparticules synthétiques.

À long terme, nous visons à jouer un rôle de premier plan dans l'orientation de la recherche en gestion des risques pour la santé humaine posés par les nanoparticules synthétiques. Des collaborations internationales sont envisagées à cet égard. L'outil d'aide à la décision qui sera éventuellement proposé repose sur le décloisonnement des outils de gestion des risques existants en génie, en sciences naturelles, en sciences humaines et sociales.

8. BIBLIOGRAPHIE

1. NANOTECHPROJECT. «Project on Emerging Nanotechnologies. Inventories». <http://www.nanotechproject.org/inventories/2011> [Dernière consultation : 15 novembre 2011].
2. BREADLY, J. «The recession's ripple effect on nanotech: State of the market report». New-York: Lux Research Inc, 2009 June 9.
3. NANOWERK. «Databases/Company and Labs Directory». http://www.nanowerk.com/nanotechnology/research/nanotechnology_links.php2012 [Dernière consultation: 6 janvier 2012].
4. JOHNSON D. «Nanotech Employment Numbers Remain Inscrutable». 2010 [||; Edition:[Description]. (<http://spectrum.ieee.org/nanoclast/semiconductors/nanotechnology/nanotech-employment-numbers-remain-inscrutable->) [Dernière consultation : 18 janvier 2012].
5. SCHULTE P, GERACI C, ZUMWALDE R, HOOVER M, KUEMPEL E. «Occupational Risk Management of Engineered Nanoparticles». Journal of Occupational and Environmental Hygiene. 2008;5:239-49.
6. OECD. «Nanotechnology: An overview based on indicators and statistics». Organisation for Economic Co-operation and Development, 2009 Contract No.: 2009/7.
7. MAYNARD A. «Don't define nanomaterials». Nature. 2011;475:31.
8. «Commission Recommendation of 18 october 2011 on the definition of nanomaterial». Report. Official Journal of the European Union: European Commission, 2011 October 18th. Report No.: Contract No.: 2011/696/EU.
9. MORAWSKA L. «Airborne engineered nanoparticles : are they a health problem?». Air Quality and Climate Change. 2010;44(3):18.
10. MORAWSKA L. «Airborne particles and health». Air Quality and Climate Change. 2010;44(2):13-5.
11. OSTIGUY C, ROBERGE B, MÉNARD L, ENDO C-A. «Best Practices Guide to Synthetic Nanoparticle Risk Management». Montreal, QC: Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2009. Rapport no. R-599.
12. OSTIGUY C, ROBERGE B, WOODS C, SOUCY B. «Engineered Nanoparticles: Current Knowledge about Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures - Second Edition». Montreal, QC: Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2010. Rapport no..R-656.
13. OBERDORSTER G, STONE V, DONALDSON K. «Toxicology of nanoparticles: A historical perspective». Nanotoxicology. 2007;1(1):2-25.

14. OBERDORSTER G, MAYNARD A, DONALDSON K, CASTRANOVA V, FITZPATRICK J, AUSMAN K, ET AL. «Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: Elements of a screening strategy». *Particle and Fibre Toxicology*. 2005;**2**:No pp given.
15. BALBUS JM, MAYNARD AD, COLVIN VICKI L, CASTRANOVA V, DASTON GP, DENISON RA, ET AL. «Meeting report: hazard assessment for nanoparticles--report from an interdisciplinary workshop». *Environ Health Perspect*. 2007;**115**(11):1654-9.
16. GRIEGER KD, HANSEN SF, BAUN A. «The known unknowns of nanomaterials: describing and characterizing uncertainty within environmental, health and safety risks». *Nanotoxicology*. 2009;**3**(3):222-33.
17. THOMAS T, BAHADORI T, SAVAGE N, THOMAS K. «Moving toward exposure and risk evaluation of nanomaterials: challenges and future directions». *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2009;**1**(4):426-33.
18. AITKEN R, CREELY K, TRAN C. «Nanoparticles: An occupational hygiene review». Institute of Occupational Medicine, 2004. Contract No.: Research Report 274.
19. BALBUS JM, FLORINI K, DENISON RA, WALSH SA. «Getting it right the first time: developing nanotechnology while protecting workers, public health, and the environment». *Ann N Y Acad Sci*. 2006;**1076**:331-42.
20. ISO. Nanotechnologies - Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies - ISO/TR 12885:2008.
21. ISO. Nanotechnologies - Nanomaterial risk evaluation - ISO/TR 13121:2011. 2011.
22. OECD. «Current developments/activities on the safety of manufactured nanomaterials». Organisation for Economic Co-operation and Development, 2011. Contract No.: ENV/JM/MONO(2011)12.
23. OECD. «Report of the workshop on risk assessment of manufactured nanomaterials in a regulatory context». Organisation for Economic Co-operation and Development, 2010. Contract No.: ENV/JM/MONO(2010)10.
24. «Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)». Brussels, Belgium: European Commission, 2006 December 30th. Contract No.: 1907/2006.
25. «Regulatory aspects of nanomaterials». Brussels, Belgium: European Commission, 2008. Contract No.: COM/2008/0366.
26. OSTIGUY C, ROBERGE B, MENARD L, ENDO CA. «A good practice guide for safe work with nanoparticles: the Quebec approach». *Journal of Physics: Conference Series*. 2009;**151**:No pp given.

27. MARCHANT GE, SYLVESTER DJ, ABBOTT KW. «Risk Management Principles for Nanotechnology». *Nanoethics*. 2008;**2**:43-60.
28. NADEAU S, HALLÉ S, VIAU C, CLOUTIER Y. «Call for the Development of an Adaptive Tool to Appreciate or Evaluate Risks to Human Health Posed by Synthetic Nanoparticles». *International Journal of Safety and Security Engineering*. 2012;**2**(1):40-53.
29. KUZMA J, PARADISE J, RAMACHANDRAN G, KIM J-A, KOKOTOVICH A, WOLF SM. «An integrated approach to oversight assessment for emerging technologies». *Risk Analysis*. 2008;**28**(5):1197-219.
30. HANSEN SF, LARSEN BH, OLSEN SI, BAUN A. «Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials». *Nanotoxicology*. 2007;**1**(3):243-50.
31. NAS. «Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process». Washington, DC: 1983.
32. MORGAN K. «Development of a preliminary framework for informing the risk analysis and risk management of nanoparticles». *Risk Anal*. 2005;**25**(6):1621-35.
33. SWA. «Engineered nanomaterials: A review of the toxicology and health hazards». Safe Work Australia, 2009. Contract No.: ISBN 978 0 642 32921 9.
34. BOOTE DN, BEILE P. «Scholars Before Researchers: On the Centrality of the Dissertation Literature Review in Research Preparation». *Educational Researcher*. 2005;**34**(6):3-15.
35. RANDOLPH JJ. «A Guide to Writing the Dissertation Literature Review». *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2009;**14**(13).
36. VILLEMEUR A. «Sûreté de fonctionnement des systèmes industriels : fiabilité, facteurs humains, informatisation». Paris, France, 1988.
37. WARDAK A, GORMAN ME, SWAMI N, DESHPANDE S. «Identification of risks in the life cycle of nanotechnology-based products». *J Ind Ecol*. 2008;**12**(3):435-48.
38. WARHEIT DB, SAYES CM, REED KL, SWAIN KA. «Health effects related to nanoparticle exposures: Environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks». *Pharmacol Ther*. 2008;**120**(1):35-42.
39. GRASS RN, LIMBACH LK, ATHANASSIOU EK, STARK WJ. «Exposure of aerosols and nanoparticle dispersions to in vitro cell cultures: A review on the dose relevance of size, mass, surface and concentration». *Journal of Aerosol Science*. 2010;**41**(12):1123-42.
40. MORTUREUX Y. «Arbres de défaillance, des causes et d'événement». *Techniques de l'ingénieur*. 2002:24pp.

41. NADEAU S. «Outil d'analyse multi-factorielle pour la prévention des lésions au dos». Montréal, Canada: Université de Montréal; 2001.
42. AFSSET. «Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement». France: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail, 2008. Contract No.: 2008/005.2008.
43. SCENIHR. «The appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials». European Commission: Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, 2007 June 21-22.
44. PAIK SY, ZALK DM, SWUSTE P. «Application of a pilot control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle». *Ann Occup Hyg.* 2008;**52**(6):419-28.
45. SHATKIN JA, BARRY BE. «Approaching risk assessment of nanoscale materials». NSTI Nanotech 2006, NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show, Boston, MA, United States, May 7-11, 2006. 2006;**1**:553-6.
46. KANDLIKAR M, RAMACHANDRAN G, MAYNARD ANDREW D, MURDOCK B. «Health risk assessment for nanoparticles: A case for using expert judgment». *Journal of Nanoparticle Research.* 2007;**9**:137-56.
47. VON GLEICH A, STEINFELDT M, PETSCHOW U. «A suggested three-tiered approach to assessing the implications of nanotechnology and influencing its development». *J Clean Prod.* 2008;**16**:899-909.
48. ASCHBERGER K, MICHELETTI C, SOKULL-KLUETTGEN B, CHRISTENSEN FM. «Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health - Lessons learned from four case studies». *Environment International.* 2011;**37**(6):1143-56.
49. O'SHAUGHNESSY PT. «Occupational health hazards of nanoparticles». *Nanosci Nanotechnol.* 2008:427-60.
50. SCHULTE P, GERACI C, ZUMWALDE R, HOOVER M, CASTRANOVA V, KUEMPEL E, ET AL. «Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology». *Scand J Work, Environ Health.* 2008;**34**(6):471-8.
51. SCENIHR. «Risk Assessment of Products of Nanotechnologies». European Commission: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, 2009 January 19.
52. BORM PJA, ROBBINS D, HAUBOLD S, KULHBUSCH T, FISSAN H, DONALDSON K, ET AL. «The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC». *Particle and Fibre Toxicology.* 2006;**3**:No pp given.

53. SINGH N, MANSHIAN B, JENKINS GJS, GRIFFITHS SM, WILLIAMS PM, MAFFEIS TGG, ET AL. «NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials». *Biomaterials*. 2009;**30**(23-24):3891-914.
54. TSUJI JS, MAYNARD AD, HOWARD PC, JAMES JT, LAM C-w, WARHEIT DB, ET AL. «Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part IV: Risk Assessment of Nanoparticles». *Toxicological Sciences*. 2006;**89**(1):42-50.
55. FUBINI B, GHIAZZA M, FENOGLIO I. «Physico-chemical features of engineered nanoparticles relevant to their toxicity». *Nanotoxicology*. 2010;**4**(4):347-63.
56. WOSKIE S. «Workplace practices for engineered nanomaterial manufacturers». *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2010;**2**(6):685-92.
57. BECKER H, HERZBERG F, SCHULTE A, KOLOSSA-GEHRING M. «The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them». *Int J Hyg Environ Health*. 2011;**214**(3):231-8.
58. AUFFAN M, ROSE J, WIESNER MR, BOTTERO J-Y. «Chemical stability of metallic nanoparticles: A parameter controlling their potential cellular toxicity in vitro». *Environmental Pollution (Oxford, United Kingdom)*. 2009;**157**(4):1127-33.
59. BERUBE D, CUMMINGS C, CACCIATORE M, SCHEUFELE D, KALIN J. «Characteristics and classification of nanoparticles: expert Delphi survey». *Nanotoxicology*. 2011;**5**(2):236-43.
60. LINKOV I, SATTERSTROM FK, STEEVENS J, FERGUSON E, PLEUS RC. «Multi-criteria decision analysis and environmental risk assessment for nanomaterials». *Journal of Nanoparticle Research*. 2007;**9**:543-54.
61. MURASHOV V, ENGEL S, SAVOLAINEN K, FULLAM B, LEE M, KEARNS P. «Occupational safety and health in nanotechnology and Organisation for Economic Cooperation and Development». *Journal of Nanoparticle Research*. 2009;**11**:1587-91.
62. AFSSA. «Nanotechnologies et nanoparticules dans l'alimentation humaine et animale». France: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2009.
63. CEN. Workplace atmospheres: size fraction definitions for measurements of airborne particles in the workplace. Brussels, Belgium, 1993.
64. «Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties». London: Royal Society, 2004.
65. EPA. «Asbestos Mechanisms of Toxicity Workshop». http://www.epa.gov/oswer/asbestos_ws/summary.htm2003 (updated December 26th 2008) [Dernière consultation : 22 janvier 2012].

66. LUNDQVIST M, SETHSON I, JONSSON B-H. «Protein Adsorption onto Silica Nanoparticles: Conformational Changes Depend on the Particles' Curvature and the Protein Stability». *Langmuir*. 2004;**20**(24):10639-47.
67. CEDERVALL T, LYNCH I, FOY M, BERGGARD T, DONNELLY SC, CAGNEY G, ET AL. «Detailed identification of plasma proteins adsorbed on copolymer nanoparticles». *Angew Chem, Int Ed*. 2007;**46**(30):5754-6.
68. CEDERVALL T, LYNCH I, LINDMAN S, BERGGARD T, THULIN E, NILSSON H, ET AL. «Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles». *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;**104**(7):2050-5.
69. BARILLET S, SIMON-DECKERS A, HERLIN-BOIME N, MAYNE-L'HERMITE M, REYNAUD C, CASSIO D, ET AL. «Toxicological consequences of TiO₂, SiC nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes exposure in several mammalian cell types: an in vitro study». *Journal of Nanoparticle Research*. 2010;**12**(1):61-73.
70. DERFUS AM, CHAN WCW, BHATIA SN. «Probing the Cytotoxicity of Semiconductor Quantum Dots». *Nano Letters*. 2004;**4**(1):11-8.
71. KITTLER S, GREULICH C, DIENDORF J, KOELLER M, EPPLE M. «Toxicity of Silver Nanoparticles Increases during Storage Because of Slow Dissolution under Release of Silver Ions». *Chemistry of Materials*. 2010;**22**(16):4548-54.
72. LUBICK N. «Nanosilver toxicity: ions, nanoparticles-or both?». *Environmental Science and Technology*. 2008;**42**(23):8617.
73. DOMINGOS RF, BAALOUSHA MA, JU-NAM Y, REID MM, TUFENKJI N, LEAD JR, ET AL. «Characterizing Manufactured Nanoparticles in the Environment: Multimethod Determination of Particle Sizes». *Environmental Science and Technology*. 2009;**43**(19):7277-84.
74. VERMA A, STELLACCI F. «Effect of Surface Properties on Nanoparticle-Cell Interactions». *Small*. 2010;**6**(1):12-21.
75. «The Appropriateness of the Risk Assessment Methodology in Accordance with the Technical Guidance Documents for New and Existing Substances for Assessing the Risks of Nanomaterials». European Commission: Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, 2007.
76. HALLOCK MF, GREENLEY P, DiBERARDINIS L, KALLIN D. «Potential Risks of Nanomaterials and How to Safely Handle Materials of Uncertain Toxicity». *Journal of Chemical Health and Safety*. 2009:16-23.
77. Wetzel MD. Environmental, Health and Safety Issues and Approaches for the Processing of Polymer Nanocomposites. 66th Annual Technical Conference of the Society of Plastics Engineers. 2008. p. 247-51.

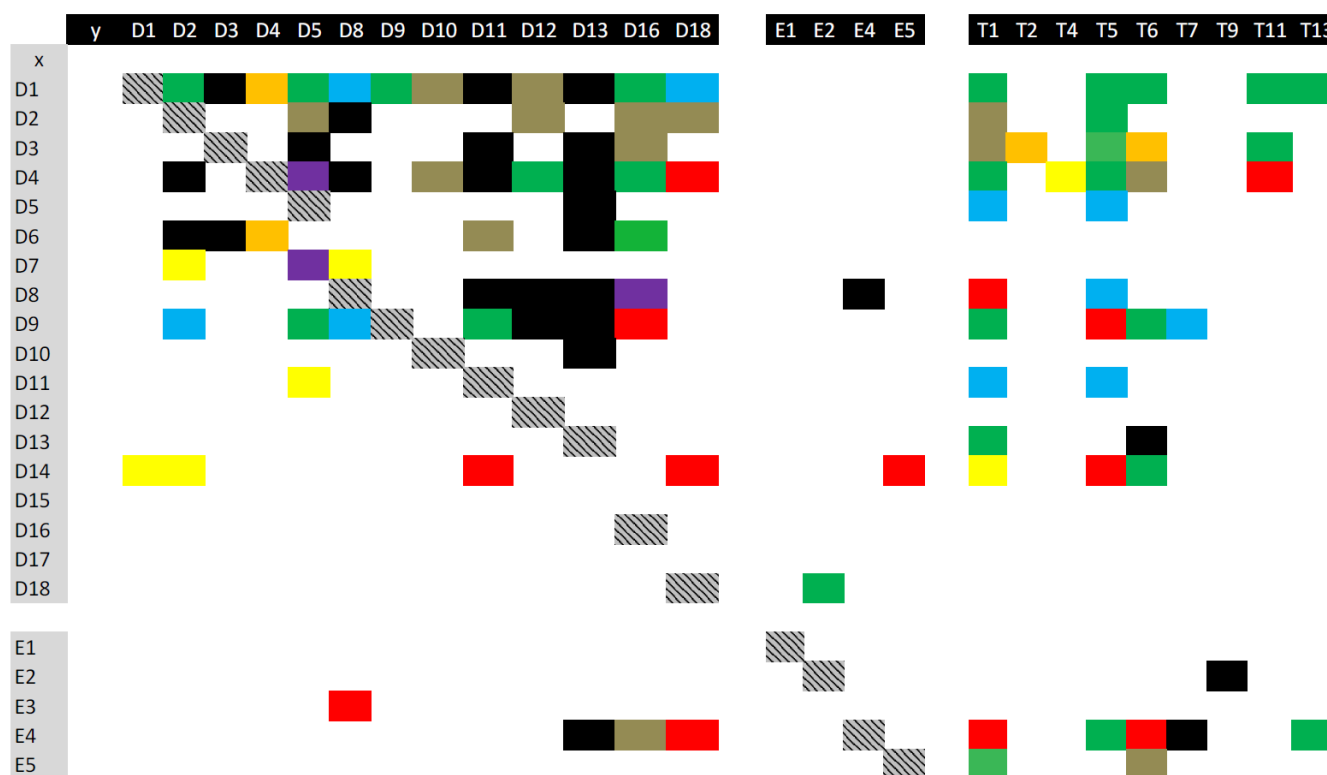
78. GUO L, LIU, X., SANCHEZ, V., VASLET, C., KANE, A.B. ET HURT, R.H. . «A Window of Opportunity : Designing Carbon Nanomaterials for Environmental Safety and Health». Materials Science Forum. 2007;**544-545**:16-23.
79. OSTIGUY C, LAPOINTE G, MÉNARD L, CLOUTIER Y, TROTTIER M, BOUTIN M, ET AL. «Actual Knowledge about Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures». Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2006 Rapport no.R-470.
80. ROZHKOVA EA, ULASOV I, LAI B, DIMITRIJEVIC NM, LESNIAK M, RAJH T. «A High-Performance Nanobio Photocatalyst for Targeted Brain Cancer Therapy». Nano Letters. 2009;**9**(9):3337-42.
81. JOHNSTON HJ, HUTCHISON GR, CHRISTENSEN FM, PETERS S, HANKIN S, STONE V. «Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO₂ particulates: the contribution of physicochemical characteristics». Particle and Fibre Toxicology. 2009;**6**:No pp given.
82. KOUAM J, SONGMENE V, DJEBARA A, KHETTABI R. «Effect of Friction Testing of Metals on Particle Emission». Journal of Materials Engineering and Performance. 2011.
83. KUHLEBUSCH TA, ASBACH C, FISSAN H, GOHLER D, STINTZ M. «Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: a review». Part Fibre Toxicol. 2011;**8**:22.
84. OBERDORSTER G, SHARP Z, ELDER AP, GELEIN R, KREYLING WG, COX C. «Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain». Inhal Toxicol. 2004;**16**:437-45.
85. BINET S, DRAIS E, CHAZELET S, FONTAINE J-R, RADAUCEANU A, REYNIER M, ET AL. «Risques liés aux nanoparticules et nanomatériaux: Compte-rendu de la conférence Nano2011 et perspectives». France: INRS, 2011 Contract No.: HST 224-16.
86. NEMMAR A, VANBILLOEN H, HOYLAERTS MF, HOET PH, VERBRUGGEN A, NEMERY B. «Passage of intratrachelly instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster». Am J Respir Crit Care Med. 2001;**164**:1665-8.
87. AUFFAN M, ROSE J, BOTTERO J-Y, LOWRY GV, JOLIVET J-P, WIESNER MR. «Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective». Nature Nanotechnology. 2009;**4**(10):634-41.
88. BORM P, KLAESSIG FC, LANDRY TD, MOUDGIL B, PAULUHN J, THOMAS K, ET AL. «Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part V: Role of Dissolution in Biological Fate and Effects of Nanoscale Particles». Toxicological Sciences. 2006;**90**(1):23-32.
89. VERTEGEL AA, SIEGEL RW, DORDICK JS. «Silica Nanoparticle Size Influences the Structure and Enzymatic Activity of Adsorbed Lysozyme». Langmuir. 2004;**20**(16):6800-7.

90. LORD MS, COUSINS BG, DOHERTY PJ, WHITELOCK JM, SIMMONS A, WILLIAMS RL, ET AL. «The effect of silica nanoparticulate coatings on serum protein adsorption and cellular response». *Biomaterials*. 2006;**27**:4856-62.
91. CHITHRANI BD, CHAN WCW. «Elucidating the Mechanism of Cellular Uptake and Removal of Protein-Coated Gold Nanoparticles of Different Sizes and Shapes». *Nano Letters*. 2007;**7**(6):1542-50.
92. CLIFT MJD, ROTHEN-RUTISHAUSER B, BROWN DM, DUFFIN R, DONALDSON K, PROUDFOOT L, ET AL. «The impact of different nanoparticle surface chemistry and size on uptake and toxicity in a murine macrophage cell line». *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;**232**(3):418-27.
93. BRAYDICH-STOLLE LK, SCHAEUBLIN NM, MURDOCK RC, JIANG J, BISWAS P, SCHLAGER JJ, ET AL. «Crystal structure mediates mode of cell death in TiO₂ nanotoxicity». *Journal of Nanoparticle Research*. 2009;**11**(6):1361-74.
94. GRATTON SEA, ROPP PA, POHLHAUS PD, LUFT JC, MADDEN VJ, NAPIER ME, ET AL. «The effect of particle design on cellular internalization pathways». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;**105**(33):11613-8.
95. HOSHINO A, FUJIOKA K, OKU T, SUGA M, SASAKI YF, OHTA T, ET AL. «Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on Their Surface Modification». *Nano Letters*. 2004;**4**(11):2163-9.
96. PAPAGEORGIOU I, BROWN C, SCHINS R, SINGH S, NEWSON R, DAVIS S, ET AL. «The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro». *Biomaterials*. 2007;**28**(19):2946-58.
97. SIMKO M, MATTSSON M-O. «Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: a critical review». *Particle and Fibre Toxicology*. 2010;**7**:42.
98. GONZALEZ L, LISON D, KIRSCH-VOLDERS M. «Genotoxicity of engineered nanomaterials: A critical review». *Nanotoxicology*. 2008;**2**(4):252-73.
99. KREYLING WG, SEMMLER M, ERBE F, MAYER P, TAKENAKA S, SCHULZ H, ET AL. «Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low». *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2002;**65**(20):1513-30.
100. STRONG M, J.E. O, CHILCOTT J. «Managing structural uncertainty in health economic decision models: a discrepancy approach». *Applied Statistics*. 2012;**61**:25-45.
101. LEEDY PD, ORMROD JL. «Practical Research: Planning and Design 9th Ed»: Merrill; 2010.
102. GAGNON Y-C. «L'étude de cas comme méthode de recherche». Québec: Presses de l'Université du Québec; 2005.

103. «Nanotechnology risk governance». International Risk Governance Council, 2007.
104. ZUIN S, MICHELETTI C, CRITTO A, POJANA G, JOHNSTON H, STONE V, ET AL. «Weight of Evidence approach for the relative hazard ranking of nanomaterials». *Nanotoxicology*. 2011;5(3):445-58.
105. LINKOV I, BATES ME, CANIS LJ, SEAGER TP, KEISLER JM. «A decision-directed approach for prioritizing research into the impact of nanomaterials on the environment and human health». *Nature Nanotechnology*. 2011;6(12):784-7.
106. MURASHOV V, HOWARD J. «Essential features for proactive risk management». *Nature Nanotechnology*. 2009;4(8):467-70.

ANNEXE A

Tableau 2 - Forme matricielle des liens entre les éléments du risque de 3^e niveau de classification, identifiés sur une large sélection d'articles publiés entre 2001 et 2011



Lorsque l'influence d'un élément « X » sur un élément « Y » a été identifiée dans la littérature, la cellule « XY » correspondante a été colorée dépendamment de la NPS pour laquelle le lien a été démontré.

TiO2	Fullerènes	CNTs	Fe	Multiples
SiO2	Général	Ag	Autres	

“TiO₂” : NPS de dioxyde de titane pour laquelle le lien a été identifié dans la littérature; “Fullerènes” : Fullerènes; “CNTs” : nanotubes de carbone; “Fe” : NPS à base de fer; “SiO₂” : NPS de silicone ou dioxyde de silicium; “Ag” : NPS d’argent; “Général” réfère aux revues où aucune NPS spécifique n’a été identifiée pour le lien correspondant. “Autres” renvoie aux autres NPS que celles listées ici. “Multiples” se reporte à plusieurs NPS identifiées pour le lien correspondant.

Cette liste n’est pas exhaustive puisque le principal objectif de la revue était d’identifier tous les éléments du risque pour la santé humaine posés par les nanoparticules synthétiques dans un cadre SST mais pas de quantifier les liens entre ces éléments.

D1: Taille des NPS (primaire, moyenne, distribution de taille)

D2: Charge de surface (charge, tension de surface, potentiel zéta)

D3: Aire surfacique (aire à la surface des NPS, topographie morphologie de surface)

D4: Chimie de surface (modification de la surface, distribution des sites réactifs, chimie du revêtement, stabilité du revêtement, revêtement non-intentionnel (protéines), ciblage spécifique du revêtement, hydrophilicité/hydrophobicité)

D5: Réactivité (réactivité chimique, potentiel redox, propension à former des espèces oxygénées réactives)

D8: Agglomération/Désagglomération (propension à former des agglomérats ou de NPS seules en solution)

D9: Composition chimique (chimie, structure moléculaire, formule chimique structurale, structure cristalline, défauts structuraux)

D10: Dégradation/Transformation (propension à former des sous-produits, dégradation intracorporelle biotique et abiotique)

D11: Propriétés physiques (propriétés catalytiques, thermiques, électriques, radiatives, mécaniques, magnétiques, optiques, porosité, effets quantiques, durabilité, dureté)

D12: Comportement de dépôt (sur des surfaces planes solides, sur les alvéoles pulmonaires, sur le mucus nasal, sur la peau)

D13: Comportement dépendant du milieu (dispersibilité dans l’air, solubilité dans l’eau, solubilité dans les solvants, dans les solutions lipidiques, tendance à l’adsorption, relargage d’ions)

D16: Incorporation cellulaire (passage des NPS du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire)

D18: Élimination/Migration/Translocation (propension d’une NPS à être éliminée par les reins, ou à passer du lieu d’entrée à un autre organe (foie, reins, intestins, etc.))

E1: Propension à former des poussières/aérosols

E2: Voie d’exposition (inhalation dans l’air, ingestion (nourriture, eau), solide (matrice, produit final) ou par la peau)

E4: Concentration (moyenne ou durant la tâche)

E5: NPS utilisée avec d’autres produits (pureté, identification de contaminants, effet synergique avec d’autres produits, entraînement ou dispersion par les solvants)

T1: Viabilité cellulaire

T2: Carcinogénicité/ Mutagénicité (clastogénicité) (propension à former des cellules cancéreuses ou à muter l’ADN de nouvelles cellules)

T4: Toxicité dermique/oculaire

T5: Réponse inflammatoire / Immunotoxicité (réponse du système immunitaire face à une agression par des NPS)

T6: Génotoxicité (Aneugénicité) (propension à sectionner ou détruire l'ADN cellulaire)

T7: Neurotoxicité (toxicité envers les nerfs, neurones)

T9: Toxicocinétiques (métabolisme ADME (Absorption, Digestion, Métabolisme, Excrétion) et Toxicodynamiques

T11: Dose-réponse (relation entre la dose et la réponse toxique, toxicité avec répétition de doses)

T13: Explosivité/Inflammabilité/Combustibilité (propension à exploser, à s'enflammer ou à maintenir ou conduire des flammes)

(Facteur de danger [source]), *facteur d'exposition* [transfert à la cible], **effet** [cible])

ANNEXE B

Tableau 3 - Liste des éléments du risque associés aux NPS selon une large sélection d'articles publiés entre 2001 et 2011 mais non inclus dans notre classification

Élément du risque	Raisons	Références
Susceptibilités individuelles (stress, maladie, allergies, etc.)	Jamais référées mais méritent d'être prises en considération	N/A
Âge des NPS (durée à partir de leur synthèse, à différencier de leur durée de vie)	Plus lié à des questions environnementales. D'un point de vue SST, l'influence de particules fraîchement préparées nous paraît primordiale	14
Bioaccumulation/Biodisponibilité écologique	Plus en lien avec des aspects environnementaux	16, 37, 47
<i>Déchets/Recyclage/Fuites</i>	Semble plus pertinent pour des raisons environnementales	N/A
Biomimétisme (auto-organisation, autoréplication)	État de la recherche scientifique à ses balbutiements de nos jours	47
Transport/Sort (cotransport, partition)	Relié à l'écotoxicité	16, 37
Effets sur l'audition	Non référés et peu étudiés	
Écotoxicité	Liée à une gestion environnementale des risques	43

Notes: La 1^{re} colonne correspond au 3^e niveau de classification.

Facteur de danger [source], *facteur d'exposition* [transfert à la cible], **effet** [cible]