

Influence de la taille, la source et la composition chimique sur les effets sanitaires des particules*

Frank J. Kelly (frank.kelly@kcl.ac.uk)

MRC-HPA Centre for Environment and Health, School of Biomedical Sciences, King's College London, London, United Kingdom

* Article traduit de l'anglais

Résumé / Abstract

Les particules fines constituent un mélange hétérogène et complexe qui évolue dans le temps et dans l'espace. Elles peuvent avoir des caractéristiques physiques diverses et être constituées d'une multitude de composants chimiques, dont un grand nombre ont été décrits comme potentiellement toxiques. Par conséquent, l'identification et la quantification des influences de composants spécifiques ou de mélanges associés à des sources spécifiques sur des mesures d'effets sur la santé constituent un des domaines les plus complexes de la recherche en santé environnementale, notamment lorsque les particules interagissent avec d'autres co-polluants. Les connaissances actuelles ne permettent pas une quantification précise ou un classement des composés les plus à risque, et les associations observées avec la santé peuvent résulter de composants multiples agissant sur différents mécanismes physiologiques. Certains résultats suggèrent un degré de toxicité différentielle, c'est-à-dire des associations plus fréquentes entre les particules liées au trafic automobile, les particules fines et ultrafines, les métaux particulaires et le carbone élémentaire, et différents effets sanitaires graves, comme une mortalité et une morbidité accrues liées à des affections cardiovasculaires et respiratoires. Un programme soigneusement ciblé de recherche toxicologique et épidémiologique, intégrant des approches plus sophistiquées (comme le recueil de davantage de données de spéciation, des techniques de modélisation plus fines, une évaluation d'exposition précise et une meilleure définition de la sensibilité individuelle) et une collaboration optimale entre des équipes pluridisciplinaires, est aujourd'hui nécessaire. Cela facilitera la mise en œuvre de politiques de gestion ciblées, de mesures de contrôle de la pollution plus efficaces et, au final, la réduction des maladies imputables à la pollution particulaire.

The influence of size, source and chemical composition on the health effects of particulate matter

Particulate matter (PM) is a complex, heterogeneous mixture which changes in time and space. It encompasses numerous chemical components and physical characteristics, many of which have been cited as potential contributors to toxicity. As a consequence, identifying and quantifying the influences of specific components or source-related mixtures on measures of health-related impacts, especially when particles interact with other co-pollutants, represents one of the most challenging areas of environmental health research. Current knowledge does not allow precise quantification or definitive ranking and indeed, associations may be the result of multiple components acting on different physiological mechanisms. Some results do suggest a degree of differential toxicity, namely more consistent associations with traffic-related PM air pollution, fine and ultrafine particles, particular metals and elemental carbon and a range of serious health effects, including increased morbidity and mortality from cardiovascular and respiratory conditions. A carefully targeted programme of contemporary toxicological and epidemiological research, incorporating more refined approaches (eg. greater speciation data, more refined modelling techniques, accurate exposure assessment and better definition of individual susceptibility) and optimal collaboration amongst multidisciplinary teams is now needed. This will facilitate targeted management policies, more effective pollution control measures, and ultimately the goal of reducing disease attributable to ambient PM pollution.

Mots-clés / Keywords

Particules, toxicité différentielle, mélanges associés à des sources, composants chimiques / *Particulate matter, differential toxicity, source-related mixtures, chemical components*

Introduction

La pollution atmosphérique urbaine contribue de manière importante au fardeau mondial des maladies [1]. Il est désormais établi que l'exposition à court et long terme aux particules fines ambiantes (PM – *particulate matter*) est responsable d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité par maladies cardiovasculaires et respiratoires, aussi bien dans les pays développés que dans les pays émergents. La majorité des recherches ont porté sur l'étude des relations causales entre les effets néfastes sur la santé et les particules dites « thoraciques », c'est-à-dire les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm (PM₁₀) et/ou inférieur à 2,5 µm (PM_{2,5}). Les impacts les mieux documentés sur la santé respiratoire sont une sévérité accrue des symptômes et une augmentation des hospitalisations chez les personnes asthmatiques et celles atteintes de broncho-pneumopathie chronique obs-

tructive (BPCO). Des effets moins formellement établis, mais potentiellement cruciaux, sont évoqués, comme le développement de la BPCO et de l'asthme chez les enfants, ou encore un lien entre l'exposition *in utero* ou pendant l'enfance et un risque augmenté de développer ultérieurement une affection respiratoire [2]. Les atteintes cardiovasculaires associées à des élévations de la pollution particulaire comprennent les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, les maladies cérébrovasculaires et les troubles de la fréquence cardiaque [3]. Outre les effets délétères sur la santé cardiopulmonaire, un nombre croissant de travaux étudient la possibilité que les PM constituent une menace plus large, par exemple sur la santé reproductive et les issues de grossesse [4-6], ainsi que sur le système nerveux [7-9].

Si l'on veut réduire de manière substantielle l'impact des PM sur la santé humaine, il est nécessaire d'identifier précisément les sources et les compo-

sants de ces polluants qui ont les effets les plus importants. Ces données sont indispensables pour développer des stratégies de contrôle plus efficaces pour améliorer la santé de la population. Par exemple, alors que les normes, lignes directrices et stratégies existantes visant à réduire les PM sont basées sur la masse de particules dans l'atmosphère (qui comprend un mélange de particules de nombreuses sources), certaines observations suggèrent que la masse pourrait être insuffisante pour représenter les agents polluants en cause [10].

L'identification et la quantification de l'influence de certains composants spécifiques ou des mélanges de sources sur les effets sanitaires des PM constituent un défi. La pollution particulaire de l'air est constituée d'un mélange complexe, présent dans l'atmosphère sous forme de solides ou de liquides qui varient en termes de masse, nombre, taille (de quelques nanomètres à des dizaines de microns), forme, surface, composition chimique, ainsi qu'en

réactivité, acidité, solubilité et selon leur origine. Cette dernière peut être primaire (particules libérées directement dans l'atmosphère depuis leur source, principalement par combustion) ou secondaire (particules formées ultérieurement dans l'atmosphère). L'origine peut également être naturelle (particules du sol entraînées par le vent, incendies de forêt, etc.) ou liée aux activités humaines (utilisation de combustibles fossiles dans des véhicules et des centrales électriques, processus industriels et travaux de construction, poussières provenant des chaussées, etc.). Chaque composant de PM provient de plusieurs sources et chaque source génère des composants multiples. De plus, les composés chimiques peuvent être situés à l'intérieur des particules ou à la surface, avec un noyau et une enveloppe ayant des compositions différentes. L'identification des effets spécifiques des PM est rendue encore plus difficile du fait de leur variation dans l'espace et dans le temps, en raison des transformations liées à la chimie atmosphérique et aux conditions météorologiques, ainsi que de leurs interactions complexes avec les polluants atmosphériques gazeux tels que l'ozone (O₃) ou le dioxyde d'azote (NO₂).

Les travaux de recherche, incluant des études épidémiologiques et toxicologiques, consacrés à la caractérisation de la toxicité des PM sont considérables et ont fait l'objet de revues générales qui apportent un éclairage critique sur le sujet [11-16]. Un nombre élevé de composants chimiques, de caractéristiques et de sources ont été identifiés comme étant liés à une grande variété d'effets sanitaires. Par conséquent, différents observateurs estiment que l'hypothèse selon laquelle l'impact des PM sur la santé pourrait être causé par un seul composant, majeur ou à l'état de trace, n'est pas vraiment étayée par la littérature. En fait, la toxicité relative des particules dépend de leurs caractéristiques et de leurs différents composants. Cependant, et malgré les opinions et hypothèses diverses au sujet de la toxicité relative, certaines conclusions générales peuvent être tirées de la littérature. Cet article se limite à une revue succincte et qualitative de la littérature, sur la base de références choisies de manière subjective, et son contenu porte sur la toxicité relative des principaux constituants des PM, à savoir les matières carbonées, les métaux et les composants inorganiques secondaires, ainsi que sur les débats actuels relatifs à la contribution de la taille et de la source des PM sur leurs effets sanitaires documentés.

Carbone élémentaire et organique

Dans de nombreuses régions, une fraction importante des PM est issue de processus de combustion et contient donc des quantités notables de carbone élémentaire et de carbone organique. Ces espèces coexistent systématiquement, traduisant un *continuum* de composition. Il existe également un *continuum* dynamique entre les particules et les composés volatils et semi-volatils de carbone. Ce mélange hétérogène complexe est source d'incertitudes quant aux contributions respectives des

composés aux effets sanitaires, tels que la mortalité [17-19] et les hospitalisations cardiorespiratoires [20], observés dans des études épidémiologiques. Cela souligne la nécessité d'études toxicologiques et épidémiologiques supplémentaires sur les PM carbonées. Bien que les données disponibles suggèrent globalement que le carbone élémentaire est plus fortement corrélé aux effets sanitaires que le carbone organique, il est possible que les effets attribuables au carbone organique primaire, par exemple la production de dérivés réactifs de l'oxygène et de substances pro-inflammatoires [21;22], soient masqués par la présence de carbone organique secondaire moins toxique. Des interrogations persistent également sur la question de savoir si la toxicité apparente du carbone élémentaire peut être due à un noyau de carbone dans les PM ou à l'adsorption sur la surface du carbone élémentaire de produits réactifs gazeux.

Ions inorganiques hydrosolubles

Les particules secondaires solubles sont un constituant majeur des PM atmosphériques. Ces composants sont principalement des sulfates et des nitrates produits par l'oxydation, dans l'atmosphère, du dioxyde de soufre (production d'électricité et combustion industrielle) et du dioxyde d'azote (transport routier et production d'électricité) pour former des acides, neutralisés ensuite par l'ammoniac atmosphérique issu principalement de l'agriculture. Relativement peu de données probantes impliquent les particules secondaires inorganiques dans des effets néfastes pour la santé. Cependant, bien que ces aérosols soient moins toxiques lorsqu'ils sont testés dans des conditions de laboratoire, des études épidémiologiques mettent en évidence, de façon répétée, une association des sulfates et des nitrates avec des effets tels que les admissions pour troubles respiratoires [23] et les naissances prématurées [6]. Il existe plusieurs théories pour expliquer cette divergence : les sulfates, bien qu'inertes à l'état pur, pourraient interagir dans l'air ambiant avec d'autres polluants atmosphériques, ce qui augmenterait la toxicité du mélange de polluants et/ou formerait et libérerait des produits qui modifieraient la capacité et/ou la concentration requise pour être néfaste pour la santé.

Métaux

Outre les composants organiques, les composants métalliques des PM, en particulier dans la fraction fine, sont souvent cités comme étant les plus susceptibles d'avoir des effets sur la santé, notamment à des concentrations proches ou légèrement supérieures aux niveaux ambiants actuels. Ils sont générés par des processus métallurgiques, proviennent d'impuretés dans les additifs de carburant et d'abrasions mécaniques, telles que l'usure des freins et des pneus sur des véhicules. La toxicité pulmonaire associée à l'inhalation de certains métaux, observée dans des études épidémiologiques menées dans la vallée de l'Utah (États-Unis), a été confirmée par des études cliniques, animales et *in vitro* qui ont mis en évidence des effets pro-oxydatifs et inflammatoires [21;22;24]. Le nickel (Ni) et le vanadium (V)

semblent jouer un rôle majeur, d'autres données suggérant qu'il en est de même pour le plomb (Pb) et le zinc (Zn) non oxydo-réduit [13]. En effet, des études épidémiologiques suggèrent des liens entre Ni et V et mortalité [25;26], hospitalisations pour atteintes cardiorespiratoires [20] et sifflement bronchique [27], ainsi qu'une association entre les concentrations de Zn dans les PM_{2,5} et le risque d'exacerbation de l'asthme chez l'enfant [28]. Cependant, il est important de noter que l'absence de données probantes sur les effets d'autres métaux spécifiques n'implique pas l'absence d'effets. De plus, la différence d'effet entre les formes hydrosolubles et insolubles est encore mal connue.

Taille

Les preuves épidémiologiques indiquant que les particules ultrafines (UFP) constitueraient la fraction des PM ayant les effets les plus nocifs, sont apportées par des études montrant une augmentation de la mortalité et des hospitalisations pour causes cardiorespiratoires [29;30]. Cela est d'une certaine façon logique, étant donné que la petite taille des particules permet une plus grande pénétration pulmonaire et un passage vers des sites extra-pulmonaires. De plus, les petites particules présentent, en masse, une surface beaucoup plus importante pour l'adsorption de substances chimiques toxiques. Cependant, il est difficile d'étudier la toxicité d'une classe granulométrique particulière, car elle n'est pas indépendante de la composition chimique (par exemple, les UFP sont généralement riches en hydrocarbures potentiellement nocifs). Des données montrent néanmoins que les fractions les plus fines des PM, quelle que soit leur origine (urbaine ou rurale), sont plus susceptibles de produire des biomarqueurs d'effets et d'exposition [31]. Par rapport aux travaux sur les PM_{2,5} et PM₁₀, il existe relativement peu d'études sur les effets sanitaires des UFP. Donc, de nouveaux travaux de recherche devraient être menés pour déterminer s'il existe des effets sanitaires pour d'autres fractions particulières. Par exemple, les particules grossières peuvent également être dangereuses car, selon les sources, elles peuvent contenir des endotoxines responsables d'effets néfastes pour la santé [32].

Source

Les combustibles fossiles sont la principale source de pollution particulière dans le monde. Cette pollution semble être associée aux effets les plus délétères pour la santé. Des études ayant caractérisé précisément l'exposition à différents polluants locaux indiquent de façon relativement cohérente que l'exposition aux émissions du trafic automobile est plus nocive que l'exposition aux émissions des centrales thermiques ou aux masses d'air carbonées secondaires [33]. Cette hypothèse est étayée par des études épidémiologiques mettant en évidence un lien entre le gradient de distance par rapport à des axes routiers majeurs, ou des polluants spécifiques émis par les véhicules, et des effets comme une diminution de la fonction pulmonaire [34], le développement d'asthme [35], une diminution de la survie des personnes souffrant d'insuffisance

cardiaque [36] et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde aigu [37]. La prochaine étape dans ce domaine de recherche est l'identification des composants responsables. Les questions restant à élucider sont celles de l'importance des UFP en termes de nombre de particules et selon leurs composants chimiques, et de toxicité relative des émissions des moteurs (source de composés organiques volatils, gaz, particules d'échappement diesel, carbone élémentaire, carbone organique), de celle due à l'usure des pneus/freins (composants carbonés, métaux) et des composants de poussières de chaussée remises en suspension dans l'air (source d'aluminium, de silicium, particules d'usure de pneu, sel de chaussée, huile de moteur).

Besoins et défis de la recherche

Malgré des progrès continus en termes de surveillance et de méthodologie sur le plan épidémiologique et toxicologique, les connaissances actuelles ne permettent pas de quantifier ou classer de façon précise les effets sanitaires des PM émises par différentes sources ou selon leurs différents composés. L'exploitation de ces connaissances dépend des avancées combinées d'études toxicologiques et épidémiologiques utilisant des approches et méthodes multiples, ainsi que de l'intégration optimale entre ces disciplines, pour constituer un ensemble de données probantes permettant de conclure. Les domaines de recherche, dont certains sont en cours et qui seraient particulièrement utiles pour élucider les effets de sources et composants spécifiques de PM sont :

- la cohérence des études, c'est-à-dire la standardisation des conditions expérimentales, des critères et de la présentation des données de façon à permettre une comparaison directe des relations exposition-effets pour différentes particules ;
- l'utilisation de techniques de modélisation plus sophistiquées ainsi que de données de spéciation chimique avec une définition spatio-temporelle et populationnelle plus large. Cela permettra de produire des données d'exposition plus précises, en particulier pour les émissions qui varient au plan local, telles que le carbone élémentaire et d'autres marqueurs d'émissions de véhicules. Ceci permettrait d'éviter des erreurs dans l'estimation des expositions, qui génèrent des variations des estimations des effets sanitaires au sein d'une même étude ;
- l'inclusion de nouveaux paramètres d'exposition tels que la surface active des particules, ainsi que des marqueurs de la toxicité, comme le potentiel oxydatif, défini comme étant la capacité de PM inhalées à induire un stress oxydatif pulmonaire et systémique. Cela présente l'avantage d'intégrer efficacement les différences de taille, distribution, surface et composition des PM dans une expression unitaire simple de la toxicité ;
- le développement du recueil de données personnelles afin de mieux définir et prendre en compte les populations vulnérables et les fenêtres de sensibilité. Par exemple, l'amélioration des connaissances sur la régulation épigénétique de gènes, les associations génotype-phénotype et les interactions gène-environnement impliquées dans la réponse d'un hôte aux polluants atmosphériques est particulièrement importante ;

- une meilleure compréhension des effets des mélanges de polluants atmosphériques. Les connaissances sur l'importance relative des effets additifs, synergiques ou même antagonistes de co-polluants (par exemple, les PM et les polluants en phase gazeuse ou vapeur tels que l'ozone) dans l'induction d'effets sanitaires sont très parcellaires.

Ainsi, le développement de telles connaissances permettrait des avancées significatives pour comprendre et comparer les effets sanitaires des différents composants, sources et caractéristiques des PM. Cela permettrait de constituer une base solide pour guider les recherches futures et développer des normes de qualité et des mesures de contrôle de la pollution de l'air plus pertinentes et mieux ciblées. L'objectif est de disposer de données qui conduisent à des politiques publiques, en matière de santé environnementale, efficaces dans le contrôle des composants/sources particulières les plus nocifs pour la santé, afin de réduire de la façon la plus efficace possible le poids des maladies dont ils sont la cause. À plus long terme, un tableau plus cohérent de la façon dont les expositions environnementales affectent le risque de développer des maladies chroniques pourrait être dressé. Par exemple, quels sont les facteurs autres que la pollution atmosphérique par les PM qui ont un effet délétère sur notre santé et comment les mesurons-nous ? Cela requiert une évaluation globale, dès la conception, de l'effet de l'exposition à tous les facteurs liés à l'environnement et au mode de vie (pollution par les PM, infection, obésité, stress, etc.), sur le risque de développer des maladies chroniques, plutôt que d'étudier séparément les risques individuels à des moments particuliers de la vie [38]. Cet historique des expositions au cours de la vie, appelé « exposome », correspond à l'établissement d'un profil des principales substances chimiques ou de leurs produits, connus pour causer des maladies et présents dans le sang d'un sujet [39]. Il est certain que la caractérisation de l'exposome sera un défi technologique, mais constituera un changement radical dans l'évaluation des expositions, qui devrait permettre que la recherche en santé environnementale continue de jouer un rôle important dans la définition des politiques de santé publique et d'amélioration de la santé.

Remerciements

Les recherches du Pr F.J. Kelly sur l'impact de la qualité de l'air sur la santé ont été financées par le Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust et le Centre de recherche biomédicale du NIHR du King's College, Londres, les universités de Santander et le MRC-HPA Centre for Environmental Health.

Références

- [1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60.
- [2] Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(8):1059-71.
- [3] Brooke RD, Rajagopalan S, Arden Pope III C, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.

- [4] Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2008;116(5):680-6.
- [5] Génereux M, Auger N, Goneau M, Daniel M. Neighborhood socioeconomic status, maternal education and adverse birth outcomes among mothers living near highways. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(8):695-700.
- [6] Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Waller LA, Correa A, Marcus M, et al. Air pollution and preterm birth: a time-series analysis. *Epidemiology*. 2009;20(5):689-98.
- [7] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*. 2008;36(2):289-310.
- [8] Suglia SF, Gryparis A, Wright RO, Schwartz J, Wright RJ. Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(3):280-6.
- [9] Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res*. 2009;109(8):1004-11.
- [10] Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, McGee JK, Walsh L, Gilmour PS, et al. Consistent pulmonary and systemic responses from inhalation of fine concentrated ambient particles: Roles of rat strains used and physicochemical properties. *Environ Health Perspect*. 2005;113(11):1561-8.
- [11] Brunkreef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. *Eur Respir J*. 2005;26(2):309-18.
- [12] Schlesinger RB. The health impact of common inorganic components of fine particulate matter (PM_{2.5}) in ambient air: a critical review. *Inhal Toxicol*. 2007;19(10):811-32.
- [13] Chen LC, Lipmann M. Effects of metals within ambient air particulate matter (PM) on human health. *Inhal Toxicol*. 2009;21(1):1-31.
- [14] Lippmann M, Chen LC. Health effects of concentrated ambient air particulate matter (CAPs) and its components. *Crit Rev Toxicol*. 2009;39(10):865-913.
- [15] Mauderly JL, Chow JC. Health effects of organic aerosols. *Inhal Toxicol*. 2008;20(3):257-88.
- [16] Rückerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrys J, Peters A. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol*. 2011;23(10):555-92.
- [17] Lipfert FW, Baty JD, Miller JP, Wyzga RE. PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. *Inhal Toxicol*. 2006;18(9):645-57.
- [18] Mar TF, Norris GA, Koenig JQ, Larson TV. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect*. 2000;108(4):347-53.
- [19] Ostro B, Broadwin R, Green S, Feng WY, Lipsett M. Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: Results from CALFINE. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):29-33.
- [20] Bell ML, Ebisu K, Peng RD, Samet JM, Dominici F. Hospital admissions and chemical composition of fine particle air pollution. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(12):1115-20.
- [21] Saldiva PHN, Clarke RW, Coull BA, Stearns RC, Lawrence J, Krishna Murthy GG, et al. Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(12):1610-7.
- [22] Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):455-60.
- [23] Dye JA, Lehmann JR, McGee JK, Winsett DW, Ledbetter AD, Everitt JJ, et al. Acute pulmonary toxicity of particulate matter filter extracts in rats: coherence with epidemiological studies in Utah Valley residents. *Environ Health Perspect*. 2001;109(S3):S395-S403.
- [24] Hedley AJ, Wong CM, Thach TQ, Ma S, Lam TH, Anderson HR. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet*. 2002;360(9346):1646-52.

Encadré – Influence de la saison et de la température sur les effets de l’ozone et des particules en suspension sur la mortalité en France / *Box – Influence of seasons and temperatures on the effects of ozone and suspended particles and impact on mortality in France*