



Synthèse bibliographique sur les métriques d'évaluation de la toxicité des PM : mesure du potentiel oxydant pour l'évaluation du stress oxydant

Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l’Air

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES METRIQUES D’EVALUATION DE LA TOXICITE DES **PM : MESURE DU POTENTIEL OXYDANT POUR L’EVALUATION DU STRESS OXYDANT**

Alexandre ALBINET (INERIS)

Novembre 2020

Rédaction : A. ALBINET

Vérification : L. ALLEMAN, P. FISICARO, IMT Lille Douai, A. MORIN le 12/11/2020

Approbation : M. DURIF le 29/11/2020

LE LABORATOIRE CENTRAL DE SURVEILLANCE DE LA QUALITÉ DE L'AIR

Le Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air est constitué des laboratoires de l'IMT Lille Douai, de l'INERIS et du LNE. Il mène depuis 1991 des études et des recherches à la demande du Ministère chargé de l'environnement, et en concertation avec les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA). Ces travaux en matière de pollution atmosphérique ont été financés par la Direction Générale de l'Énergie et du Climat (bureau de la qualité de l'air) du Ministère chargé de l'Environnement. Ils sont réalisés avec le souci constant d'améliorer le dispositif de surveillance de la qualité de l'air en France en apportant un appui scientifique et technique au ministère et aux AASQA.

L'objectif principal du LCSQA est de participer à l'amélioration de la qualité des mesures effectuées dans l'air ambiant, depuis le prélèvement des échantillons jusqu'au traitement des données issues des mesures. Cette action est menée dans le cadre des réglementations nationales et européennes mais aussi dans un cadre plus prospectif destiné à fournir aux AASQA de nouveaux outils permettant d'anticiper les évolutions futures.

TABLE DES MATIERES

RESUME	7
1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS	9
2. MECANISME DE TOXICITE DES PM : CAS DU STRESS OXYDANT	11
3. SYNTHESE DES METHODES DE MESURE DES ROS-PM ET DU PO DES PM.....	14
3.1 Mesure des espèces réactives de l'oxygène (ROS) associées aux PM (ROS-PM)	16
3.2 Mesure du potentiel oxydant (PO) des PM.....	17
4. LIEN ENTRE LE PO ET LES EFFETS DES PM SUR LA SANTE	19
5. COMPOSITION PHYSICO-CHIMIQUE DES PM ET PO/ROS-PM	21
5.1 Métaux	23
5.2 Espèces organiques	24
5.3 Granulométrie des PM et PO/ROS-PM	25
6. LIENS ENTRE LES SOURCES DE PM ET PO/ROS-PM	25
6.1 Emissions véhiculaires automobiles.....	26
6.2 Combustion de biomasse	27
6.3 Autres sources primaires.....	28
6.4 Aérosols organiques secondaires (AOS)	28
7. COMPARABILITE DES METHODES DE MESURE DU PO	29
8. MODELISATION DU PO/ROS-PM	31
9. PREREQUIS A LA MISE EN ŒUVRE DE MESURES DE PO/ROS-PM A GRANDE ECHELLE	33
10. REFERENCES	37

L'évaluation de l'exposition des populations basée sur la mesure réglementaire de la concentration massique des particules (PM) est limitée car toutes les PM n'ont pas une toxicité équivalente. La mesure de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species : ROS) par les PM (ROS-PM), déterminée par la mesure du potentiel oxydant (PO) à partir de tests acellulaires, pourrait être une métrique alternative, ou complémentaire à la mesure de la masse des PM pour mieux rendre compte de leur impact sanitaire. Cette thématique est en plein essor et l'objectif de ce rapport est de réaliser une synthèse bibliographique des connaissances sur le PO et les ROS en termes de représentativité sanitaire, de méthodes de mesures et de modélisation, de comparabilité des tests, de liens entre PO et ROS-PM avec la composition chimique, la granulométrie et les sources de PM. Une discussion est également proposée quant aux prérequis à l'utilisation de ce type de mesures de manière harmonisée et à leur intégration au sein des observatoires nationaux (dispositifs CARA et MERA) afin de conduire, en premier lieu, des études à grande échelle visant à améliorer les connaissances sur le PO.

Les résultats de la littérature montrent des liens positifs entre les effets sur la santé (effets respiratoires et cardiovasculaires) et le PO, même si le nombre d'études épidémiologiques reste encore limité. La mesure de PO est probablement plus pertinente que la détermination des ROS-PM afin de rendre compte de l'impact sanitaire des PM. Les métaux (cuivre, manganèse et fer), les composés organiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), oxy-HAP (quinones)) et composés organiques oxydés, sont les espèces qui participent le plus au PO et à la génération de ROS-PM. Les sources majeures contributrices sont la combustion de biomasse, les émissions véhiculaires, notamment hors échappement, et les aérosols organiques secondaires (AOS), notamment d'origine anthropique. L'impact de la granulométrie des PM sur le PO et les ROS-PM demande encore à être étudié plus en profondeur. De façon générale, il existe une nécessité à optimiser et normaliser les méthodes de détermination du PO et des ROS-PM afin de pouvoir comparer les résultats obtenus et d'approfondir les connaissances.

Compte tenu de la différence de sensibilité chimique des tests de mesure du PO, une mise en œuvre de façon systématique de différents tests de détermination du PO sur des échantillons identiques est plus appropriée. Etant donné leur plus grande pertinence dans les études sanitaires et sensibilités chimiques complémentaires, les tests PO^{DTT} (dithiothreitol) et PO^{GSH} (glutathione) semblent les plus adaptés et seraient probablement à compléter avec le test PO^{AA} (ascorbic acid). Dans tous les cas, l'utilisation d'un fluide pulmonaire simulé (surrogate lung fluid, SLF) semble indiquée pour l'extraction des échantillons.

En amont d'un déploiement à plus grande échelle, il semble essentiel d'apporter des premiers éléments d'assurance et contrôle qualité pour ce type de mesures qui peuvent ensuite contribuer à un processus de normalisation. Cette démarche inclurait l'organisation d'une comparaison inter-laboratoires (CIL) comprenant l'analyse de différents matériaux d'essai. Par la suite, un déploiement sur quelques sites d'intérêt choisis au sein des observatoires nationaux avec un coût de l'ordre de 5 k€/an/site (hors coût d'exploitation et d'interprétation des données).

Ce déploiement à grande échelle permettrait de fournir des données essentielles pour des études épidémiologiques/toxicologiques visant à rendre compte plus explicitement des liens pouvant exister entre PO et effets sanitaires et biologiques des PM. Les résultats obtenus seront à mettre en lien avec ceux acquis à travers différentes initiatives de recherche lancées par ailleurs. L'ensemble des données permettrait d'alimenter la réflexion à plus long terme de la pertinence d'une potentielle mise en œuvre d'une surveillance de la qualité de l'air par la mesure du PO en complémentarité avec la mesure de la masse des particules.

Cette approche en deux temps permettrait d'une part de répondre aux besoins d'harmonisation des méthodes de mesures du PO et de recherche sur son caractère prédictif des PM en termes d'effet sur la santé exprimés par l'ANSES, 2019. D'autre part, compte tenu de l'intérêt que pourrait représenter son utilisation pour l'étude des effets des PM sur la santé mais aussi en termes de surveillance de la qualité de l'air, cette approche permettrait de disposer en amont de futures discussions normatives ou réglementaires de données valides si la mesure du PO devait être discutée au niveau de groupes de travail européens et en particulier du CEN.

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Il est largement reconnu que les particules atmosphériques (aérosols ou particulate matter, PM) ont un impact significatif sur la santé, notamment au niveau pulmonaire et cardiovasculaire (Brook et al., 2010; Brunekreef and Holgate, 2002; Delfino et al., 2005; Donaldson et al., 2001; Pope et al., 2002, 2009; Rajagopalan et al., 2018, 2018; WHO (REVIHAAP), 2013). La surveillance réglementaire, en France et en Europe (European Official Journal, 2008), et les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS), sont basées sur des valeurs limites (ou seuils) sur la concentration massique des PM (PM₁₀ ou PM_{2.5}) dans l'air ambiant. Cependant, les effets sur la santé des PM ne sont pas totalement pris en compte en se basant sur cette métrique qui minimise par exemple, l'impact des particules ultrafines, et toutes les PM n'ont pas une toxicité équivalente (WHO, 2007; WHO (REVIHAAP), 2013). Du fait de la multiplicité des sources et des processus de formation, les aérosols ont des tailles, formes et compositions chimiques différentes induisant des effets différenciés selon les types de particules. La même concentration massique de PM peut avoir des impacts très variables sur la santé. Les évaluations des impacts sur la santé des PM, notamment en termes de mortalité prématurée, sont intimement liées aux hypothèses prises en compte sur leur toxicité (Cooke et al., 2007; Tuomisto et al., 2008). La caractérisation chimique des espèces toxiques associées aux particules d'un point de vue réglementaire est limitée et uniquement ciblée sur la détermination de certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et métaux ou métalloïdes (European Official Journal, 2005). L'étude et la connaissance des sources de PM constituent également des points clés dans la mise en place des politiques de gestion de la qualité de l'air avec par exemple, en France, le programme CARA (Favez and Leoz, 2014). Cependant, la compréhension seule de la composition chimique des PM et de leurs sources sont probablement des informations insuffisantes quant à l'évaluation du réel impact à long terme des PM (Wyzga and Rohr, 2015). La toxicité différenciée entre les types de PM selon leur composition chimique reste à établir en raison de l'existence des centaines/milliers d'espèces chimiques associées à celles-ci. La réalisation d'essais de toxicité complets pour toutes ces espèces prises individuellement dans une optique réglementaire serait une tâche pratiquement impossible à réaliser. De plus, il est difficile de déterminer les rôles combinés des espèces chimiques individuelles dans le déclenchement des mécanismes néfastes sur la santé. Les effets synergiques ou additifs voire antagonistes (effet cocktail) ou la transformation des composés chimiques par des processus cellulaires complexes sont aussi à prendre en considération. Ainsi, plutôt que des mesures de toxicité spécifique à chacune des espèces chimiques en présence, l'évaluation de la toxicité des PM de façon plus globale et le lien avec leurs sources peut présenter un moyen alternatif plus efficace pour élucider les effets des aérosols sur la santé et mettre en place des mesures plus efficaces de réduction des émissions (Wang et al., 2020c). En ce sens, les travaux actuels au sein de la communauté scientifique sont largement orientés sur la définition d'une métrique alternative (ou complémentaire) à la simple mesure de la concentration des PM pour rendre compte de la toxicité intrinsèque des PM. De nombreux tests cellulaires (in vitro) (viabilité/prolifération/intégrité cellulaire, réponse inflammatoire, mutagénicité, stress oxydant...) permettent d'appréhender une réponse biologique qui témoigne de la toxicité des PM.

Ils sont cependant probablement encore trop complexes pour être mis en œuvre dans le cadre d'une surveillance réglementaire, sans compter les problématiques de représentativité des modèles cellulaires sélectionnés et des niveaux d'exposition des cellules aux particules (Gualtieri et al., 2018; Schmidt et al., 2019).

Si tous les mécanismes d'action des PM sur la santé ne sont pas encore complètement connus, de nombreux travaux de recherche basés sur l'étude de la méthylation de l'ADN, sur des modèles animaux et sur des études de biomarqueurs humains, ont montré que l'exposition aux PM peut induire un stress oxydatif au niveau cellulaire ou systémique, offrant un mécanisme potentiel de la toxicité de celles-ci (voir section 2). Fort de ce constat, différentes études et auteurs ont suggéré que la mesure de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species : ROS) par les PM, déterminée notamment par la mesure du potentiel oxydant (PO), basée sur des tests acellulaires (voir section 2), pourrait être une métrique alternative ou complémentaire, à la mesure de la masse des particules pour mieux rendre compte de leur impact sanitaire (Ayres et al., 2008; Borm et al., 2007; Gao et al., 2020a; Kuenzli et al., 2004; Nel, 2005). Ainsi, la thématique d'étude du PO, ou des ROS, en lien avec les PM, a connu depuis ces 20 dernières années un intérêt croissant comme en témoigne le nombre d'articles scientifiques publiés par an sur cette thématique en augmentation exponentielle depuis 1994 (Figure 1).

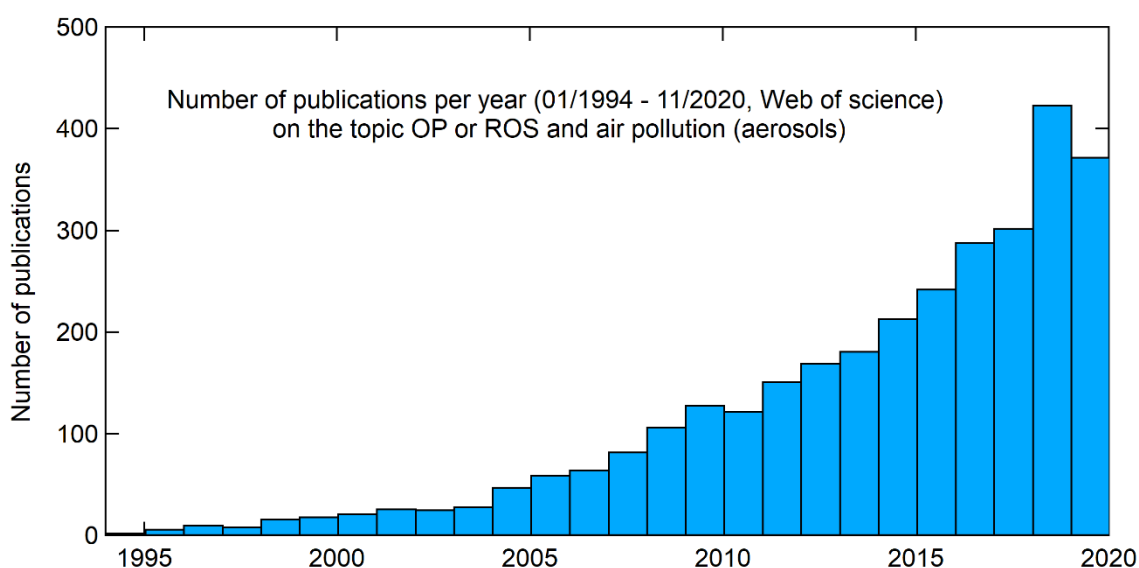


Figure 1 : Evolution du nombre de publications par an sur la thématique du potentiel oxydant ou ROS en lien avec la pollution atmosphérique ou les aérosols (recherche sur Web of Science sur la période 1994-2020 avec les mots clés "oxidative potential" OR "DTT" OR "dithiothreitol" OR "reactive oxygen species" OR "ROS" AND "aerosol" OR "particulate matter" OR "air pollution").

L'objectif de ce rapport est de réaliser une synthèse bibliographique des connaissances sur les différentes méthodes de mesures du PO et des ROS associées aux PM (ROS-PM) et de discuter de leurs limites et comparabilité. Le travail, basé sur une étude bibliographique très conséquente (basée sur environ 250 publications), en reprenant entre autres les articles de revue disponibles sur ce sujet dans la littérature (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a; Hellack et al., 2017a; Jiang et al., 2019; Molina et al., 2020a; Mudway et al., 2020; Øvrevik, 2019; Shiraiwa et al., 2012, 2017; Yadav and Phuleria, 2020), permet également de présenter plus en détails la notion de stress oxydant, de réaliser une synthèse des études statuant sur les liens effectifs entre le PO/ROS et l'impact des PM sur la santé. Les liens entre le PO/ROS et la composition chimique et les sources de PM sont aussi présentés et discutés ainsi que les études relatant leur modélisation. Enfin, basée sur l'ensemble de ce travail bibliographique, une discussion est proposée quant aux besoins métrologiques de contrôle et d'assurance qualité et comment les observatoires nationaux peuvent représenter une opportunité pour réaliser des études à plus grande échelle pour améliorer les connaissances sur le PO.

2. MECANISME DE TOXICITE DES PM : CAS DU STRESS OXYDANT

La capacité des PM à induire un stress oxydant dans le corps humain, notamment au niveau pulmonaire, est un des mécanismes d'action majeur de la toxicité des PM. Le stress oxydant a lieu quand la concentration en espèces réactives de l'oxygène (ROS) est en excès par rapport aux capacités antioxydantes des espèces réductrices produites ou assimilées par le corps. Ceci conduit à un changement d'état des cellules qui peut induire ou exacerber une inflammation des voies respiratoires et du système cardiovasculaire, altérer chimiquement l'ADN, les protéines et les lipides et conduire à des dommages ou à la mort des cellules et des tissus (Figure 2) (Baeza and Marano, 2007; Baulig et al., 2003; Dhalla et al., 2000; Donaldson et al., 2001; Kelly, 2003; Li et al., 2003; Mudway et al., 2020; Prahalad et al., 2001).

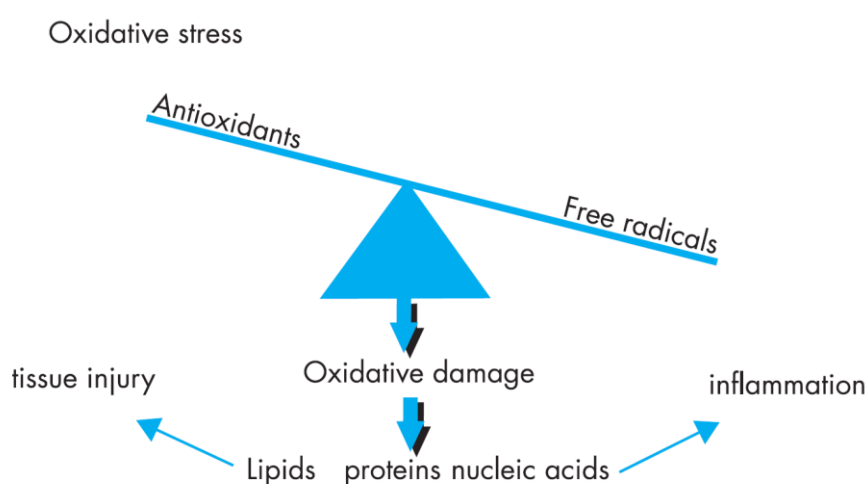


Figure 2 : Représentation schématique de l'origine du stress oxydant dû au déséquilibre entre la production de ROS (reactive oxygen species), dont les radicaux libres, et les défenses de l'organisme (production d'antioxydants) (Kelly, 2003).

Les ROS comprennent par définition toute molécule possédant un atome d'oxygène et qui ont un ou plusieurs électrons non appariés les rendant extrêmement réactives. Cela inclut donc les espèces telles que les radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), perhydroxyle ($HO_2^{\bullet}$), hydroxyle ($OH^{\bullet}$), peroxyde ($ROO^{\bullet}$), alkoxyle ($RO^{\bullet}$), les ions hypochlorite (ClO^-) et peroxynitrite ($ONOO^-$) mais aussi le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'oxygène singulet (1O_2) (Rastogi and Patel, 2017). Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène au niveau cellulaire, notamment au niveau de la mitochondrie dans la chaîne respiratoire. Ces espèces peuvent également être introduites dans le corps humain par inhalation de PM véhiculant des ROS ad-/absorbées sur celles-ci (ROS-PM) issus de divers processus atmosphériques tels que les réactions photochimiques et/ou par génération catalytique de ROS *in vivo* par des réactions redox cellulaires stimulées par certaines espèces chimiques spécifiques (métaux, espèces organiques telles que les quinones (hydrocarbures aromatiques polycycliques oxygénés, oxy-HAP), ...). La génération catalytique de ROS due à ces composés inhalés, avec une diminution simultanée des antioxydants, est définie comme potentiel oxydant (PO) (Bates et al., 2019).

Au niveau pulmonaire, la première ligne de défense antioxydante se situe dans le fluide pulmonaire qui recouvre sur quelques microns d'épaisseur les cellules et tissus épithéliaux ou dans le surfactant (tensioactif) qui tapisse les alvéoles pulmonaires (Baeza and Marano, 2007; Lakey et al., 2016). Ces fluides peuvent être considérés comme une interface entre la chimie atmosphérique et la chimie physiologique où les polluants atmosphériques vont potentiellement induire un stress oxydant.

L'ozone ou les radicaux OH vont réagir avec les tensioactifs et les antioxydants présents dans l'organisme (acide ascorbique, acide urique, glutathion réduit, α -tocophérol), formant ainsi des oxydants organiques secondaires. Les espèces véhiculées par les PM, notamment les quinones, le fer et le cuivre, peuvent aussi déclencher et maintenir des cycles de réaction catalytique générant des ROS et induisant donc un stress oxydant (Figure 3) (Lakey et al., 2016).

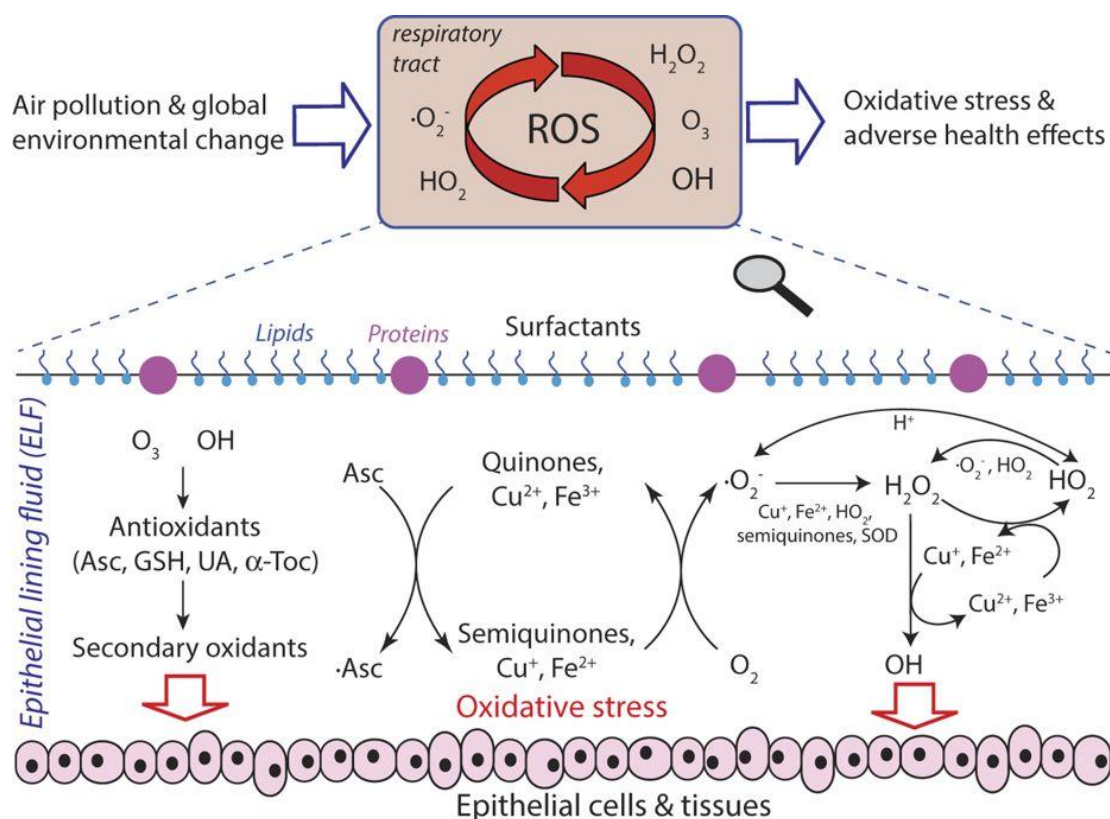


Figure 3 : Représentation schématique du fluide pulmonaire comprenant les antioxydants et des mécanismes chimiques mis en jeu conduisant à la génération de ROS et au stress oxydant (Lakey et al., 2016). Asc ; acide ascorbique ; GSH : glutathion réduit ; UA : acide urique, α -TOC : α -tocophérol.

Selon son intensité, le stress oxydant entraîne ensuite une succession d'évènements moléculaires et cellulaires (Figure 4). Dans une première phase, et à un faible niveau de stress oxydant, lorsque la production de ROS est faible, l'activation des systèmes d'antioxydants cellulaires est induite et les antioxydants permettent de restaurer l'homéostasie redox de la cellule. Dans une seconde phase, si la réponse antioxydante est insuffisante ($ROS > \text{antioxydants}$), l'expression de médiateurs de l'inflammation comme les cytokines est induite par les cellules. Une situation inflammatoire, aux conséquences cytotoxiques variées s'installe alors avec des dommages oxydatifs au niveau des acides nucléiques, des protéines, des lipides, une modification de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Enfin, lorsque le stress oxydant atteint un niveau élevé ($ROS \gg \text{antioxydants}$) lors d'une exposition chronique par exemple, les lésions cellulaires sont telles qu'un processus de mort cellulaire se met en place par apoptose voire nécrose. Les premières cellules touchées sont en général les macrophages de par leur capacité phagocytaire visant à éliminer les particules exogènes (Baeza and Marano, 2007; Xiao et al., 2003).

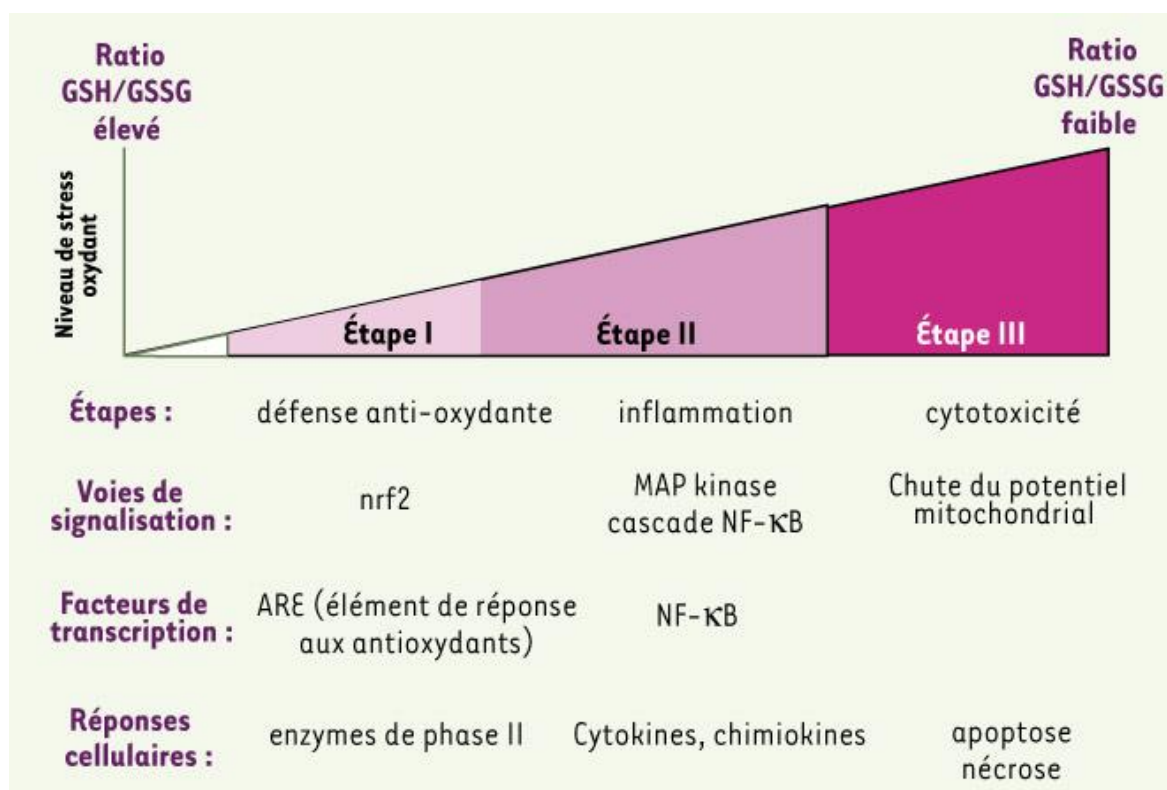


Figure 4 : Les différentes étapes du stress oxydant (Baeza and Marano, 2007; Mudway et al., 2020; Xiao et al., 2003).

3. SYNTHÈSE DES MÉTHODES DE MESURE DES ROS-PM ET DU PO DES PM

Les ROS peuvent donc être directement associées (adsorbées) aux PM (ROS-PM) ou peuvent être générées *in vivo* par les espèces chimiques véhiculées par les PM inhalées lors de leurs interactions avec les fluides/surfactants pulmonaires et les cellules du corps humain.

Il existe différentes méthodes pour évaluer ces deux phénomènes. Les approches qui permettent de mesurer les ROS-PM sont généralement exprimés en concentrations atmosphériques (par exemple, nmol équivalent $\text{H}_2\text{O}_2 \text{ m}^{-3}$). Les techniques permettant de quantifier la génération catalytique de ROS dans des conditions biologiques simulées, ou mesure du PO, utilisent des unités de cinétique de déplétion de la sonde de dosage utilisée par unité de volume d'air (nmol ou % de déplétion de la sonde par minute par m^3 d'air, e.g. nmol $\text{XX min}^{-1} \text{ m}^{-3}$) ou par unité de masse (μg) de PM (nmol ou % de déplétion de la sonde par minute par μg de PM, e.g. nmol $\text{XX min}^{-1} \mu\text{g}^{-1}$) qui est parfois dénommé PO intrinsèque. Si des ROS associées aux PM sont présentes sur les échantillons lors des analyses de PO, elles induiront une réponse dans le test de mesure du PO.

Cependant, les temps de stockage des échantillons importants et la durée de vie courte des ROS associées directement aux PM (ROS-PM) limitent souvent leur impact sur les tests de mesure du PO. L'expression du PO par unité de volume d'air est pertinente pour les études épidémiologiques, tandis que celle par unité de masse de PM est utile pour comparer des études d'observation de PO entre elles. Les deux méthodes peuvent fournir des informations sur la capacité des espèces et des sources de PM qui peuvent potentiellement conduire à des réactions d'oxydoréduction catalytiques dans le corps humain qui sont supposées avoir des effets sur la santé en lien avec le stress oxydant.

Différentes méthodes de mesures acellulaires ont été ainsi développées dans les dernières années afin d'évaluer le PO des PM de façon plus simple et généralisée. En effet, les tests acellulaires sont plus rapides et demandent moins de ressources que les tests cellulaires (pas de culture cellulaire nécessaire), ce qui permet d'obtenir plus facilement une importante quantité de données sur différents sites afin d'étudier par la suite le lien entre le PO, la composition chimique des PM ou leurs sources voire avec les effets sur la santé des PM (études épidémiologiques). Les tests PO acellulaires les plus couramment utilisés sont la résonance paramagnétique (electron spin resonance) (PO^{ESR}), le test au dithiothréitol (PO_{DTT}), le test à l'acide ascorbique (PO_{AA}) et le test au glutathion (PO^{GSH}).

Les mesures de ROS-PM utilisent des techniques à base de fluorescence telle que la dichlorofluorescéine (DCFH), pour mesurer les concentrations de ROS spécifiques, généralement le $OH^\bullet$ ou H_2O_2 , sur et/ou dans un échantillon de PM.

L'ensemble de ces méthodes de mesures sont utilisées aussi bien dans le domaine de la chimie atmosphérique que dans celui des nanomatériaux et avec pour objectif commun d'évaluer et comprendre les facteurs induisant le stress oxydant dû aux PM ou aux nanoparticules. Une synthèse des méthodes existantes est proposée ci-après. Il est d'ores et déjà important de noter que les méthodes étant différentes, elles peuvent donc conduire à des résultats différents. Cette problématique a été soulevée par de nombreux auteurs indiquant la nécessité à terme de normaliser les méthodes de mesure ou de les comparer sur des échantillons de référence (Ayres et al., 2008; Bates et al., 2019; Calas et al., 2019; Künzli et al., 2006). Cette question est traitée dans la section 7 de ce rapport.

3.1 Mesure des espèces réactives de l'oxygène (ROS) associées aux PM (ROS-PM)

Les ROS-PM sont généralement mesurées en utilisant diverses techniques de fluorescence adaptées des techniques de mesure de ROS intracellulaires (Wang and Joseph, 1999). Les différentes méthodes sont basées sur une mise en suspension des PM dans un réactif suivi par la mesure spectrale de sous-produits d'oxydation spécifiques. La dichlorofluorescéine (DCFH) est la sonde la plus couramment utilisée pour quantifier les ROS-PM (Antonini et al., 1998; Foucaud et al., 2007; Venkatachari et al., 2005). Ce produit chimique est un réactif non fluorescent qui devient fluorescent (2',7'-dichlorofluorescéine, DCF) lorsqu'il est oxydé en présence de ROS. La DCFH est mélangé à du peroxydase de raifort (HRP, horseradish peroxidase) dans un tampon phosphate pour stabiliser le pH (7.4) et catalyser les réactions puis ajouté aux échantillons de PM avant analyse. L'intensité de la fluorescence est convertie en concentration équivalente de H_2O_2 au moyen d'un d'étalonnage afin d'obtenir la mesure finale de ROS-PM. La DCFH est la sonde la moins spécifique, réagissant de la même façon avec plusieurs ROS ($HO_2^\bullet$, $OH^\bullet$, $ROO^\bullet$ et H_2O_2) (Bates et al., 2019). Les autres méthodes de mesure des ROS-PM varient suivant le type, la concentration, les temps de réaction et de mesure et la technologie de mesure de la fluorescence. Les autres sondes chimiques couramment utilisées sont le 9-(1,1,3,3-tetramethylisindolin-2-yl)oxyl-5-ethynyl)-10-(phenylethynyl)anthracene (BPEAnit), l'aminophenyl fluorescamine (APF) et la 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine (Amplex Red) (Campbell et al., 2019b; Cohn et al., 2008; Jovanovic et al., 2019; Miljevic et al., 2010; Venkatachari and Hopke, 2008).

Certaines précautions sont à prendre pour la détermination des ROS-PM car leur mesure est sensible au pH, à la concentration en réactif et à la méthode d'extraction (mais pas à la température d'incubation) (Huang et al., 2016). Des artéfacts de mesure peuvent être induits lors de la phase d'extraction si elle est réalisée aux ultrasons. En effet, une augmentation artificielle de la fluorescence peut être observée indiquant que l'extraction aux ultrasons entraîne la formation de ROS (Miljevic et al., 2014).

Une des limites de la mesure de ROS-PM en laboratoire est liée à la durée de vie très courte des ROS, allant de quelques minutes à un jour (ou plus). Ainsi, la mesure en différé des ROS-PM peut engendrer une sous-estimation des concentrations réelles de ces espèces (Chen and Hopke, 2009; Hung and Wang, 2001; Wang et al., 2011a). Pour pallier ces problèmes, des technologies de mesure en temps réel ont été développées pour mesurer les ROS-PM, notamment en utilisant la DCFH comme réactif, l'acide ascorbique (AA) ou plus récemment la BPEAnit (Brown et al., 2019, 2020; Burnett et al., 2018; Campbell et al., 2019a; Costabile et al., 2019, 2020; Fuller et al., 2014; Jovanovic et al., 2019; King and Weber, 2013; Venkatachari and Hopke, 2008; Wang et al., 2020b, 2011b; Wragg et al., 2016; Zhou et al., 2018a, 2018b, 2019). Les différences entre les technologies de mesures développées résident aussi dans la méthode de collecte des particules qui est réalisée soit par rinçage avec une solution aqueuse de HRP de PM collectés sur un filtre, soit au moyen d'un PILS (particle into liquid sampler) permettant la collecte de PM à un débit plus élevé, soit avec une chambre à brouillard. Une autre méthode pour la mesure de ROS-PM en temps réel a été développée sur la base d'un système photonique (Laulagnet et al., 2015).

Il est toutefois important de noter que les données épidémiologiques récentes suggèrent que les techniques de mesure de PO sont potentiellement plus pertinentes que les mesures des ROS-PM afin de rendre compte de l'impact sanitaire des PM expliquant donc les nombreux développements de recherche récents sur le PO (Bates et al., 2019).

3.2 Mesure du potentiel oxydant (PO) des PM

Le PO des PM est donc par définition la mesure de la capacité des PM à oxyder des molécules cibles (sondes) au cours du temps équivalent à une mesure de vitesse maximum de consommation, de ces molécules cibles. Les méthodes courantes incluent les tests PO^{DTT} , PO^{AA} et PO^{GSH} . Les dosages utilisant des antioxydants (AA et GSH) sont réalisés dans un solvant (eau ou méthanol) ou dans un fluide pulmonaire simulé (surrogate lung fluid, SLF) dans lesquels sont extraits les PM collectés sur filtre (généralement prélevées sur 24 h). De façon générale, le PO^{GSH} est uniquement mesuré avec un SLF, alors que le PO^{AA} est mesuré dans les 2 types de liquide (solvant ou SLF). Le SLF est composé de plusieurs antioxydants, ce qui est plus proche des conditions pulmonaires réelles (Calas et al., 2017). Cependant, la composition du SLF varie selon les études et peut affecter les mesures de PO (Pietrogrande et al., 2019a). De plus, l'AA est la sonde la plus sensible vis-à-vis des métaux, ce qui rend la comparaison entre les études encore plus difficile (Charrier and Anastasio, 2011). Le test PO^{DTT} , permet un suivi de la déplétion de la forme réduite du DTT (activité DTT) assimilé à un antioxydant. C'est l'un des tests les plus utilisés à l'heure actuelle dans le domaine atmosphérique (Cho et al., 2005; Fang et al., 2015; Jiang et al., 2019). Le protocole chimique du test PO^{AA} est très similaire au protocole OP_{DTT} et est en fait une version simplifiée du test RTLF (respiratory tract lining fluid), dans lequel 3 antioxydants sont utilisés : AA, glutathion et acide urique (UA) (Mudway et al., 2004; Zielinski et al., 1999). La déplétion de la forme réduite de l'AA est mesurée dans ce cas (Fang et al., 2016; Yang et al., 2014). Enfin, récemment ont été développée des méthodes basées sur une mesure directe par LC-MS/MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem) de la consommation de AA ou GSH (et cystéine, CSH) ou encore par une mesure électrochimique du potentiel d'oxydation-réduction des PM permettant d'estimer le PO tout en s'affranchissant de la variabilité des résultats selon la molécule sonde utilisée (voir section 6) (Shahpoury et al., 2019).

Des systèmes de mesure en temps réel, ou semi-automatisés, ont été développés par différents groupes de recherche pour la mesure de PO^{AA} ou PO^{DTT} afin d'éviter l'étape d'échantillonnage sur filtre des PM susceptible d'engendrer des artéfacts de mesure par la perte d'espèces réactives avant analyse et afin d'obtenir une plus grande résolution temporelle (de 3 min à 3 h). Un des systèmes couple un PILS avec une détection microfluidique-électrochimique de la DTT (Koehler et al., 2014; Sameenoi et al., 2012), un autre utilise une chambre à brouillard couplée à un système automatique de détection du DTT réduit (Puthuserry et al., 2018, 2020), tandis qu'un dernier inclut un « Liquid Spot Sampler » (LSS) couplé à un module de détection chimique de la DTT réduite (Eiguren-Fernandez et al., 2017). Ces méthodes sont encore peu utilisées car relativement nouvelles et la très grande majorité des données disponibles dans la littérature provient de mesures réalisées en différée au laboratoire à partir d'échantillons de PM collectées sur filtres. La détermination du PO, quel que soit le test utilisé, à partir de ces échantillons est réalisée manuellement. Afin d'augmenter la répétabilité des mesures et la productivité, différents auteurs tendent à automatiser les tests (Berg et al., 2019; Yu et al., 2019).

La production de ROS (OH ou H_2O_2) au cours du temps, plutôt que la déplétion de molécules sondes, peut être aussi mesurée en utilisant la résonance paramagnétique PO^{ESR} (Hellack et al., 2014; Shi et al., 2003; Tong et al., 2016, 2018) ou la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec des sondes fluorescentes (PO^{HPLC}). Dans ce dernier cas, par exemple, la quantification des deux isomères de dihydroxybenzoates (2,3-DHBA et 2,5-DHBA) formés par la réaction de OH (formé lors des réactions de Fenton) et de l'acide salicylique (Charrier and Anastasio, 2011; Di Stefano et al., 2009; Donaldson et al., 1997; Shen et al., 2011) ou la fluorescence de sondes, telles que le téréphtalate de disodium (TPT), qui réagit avec OH pour former de l'acide 2-hydroxytéréphtalique (2-OHTA), est réalisée (Son et al., 2015; Xiong et al., 2017).

Il est important de noter que tous les tests PO rendent compte des différentes réactions d'oxydo-réduction qui conduisent à la génération des différentes espèces de ROS. Cependant, les méthodes de PO^{ESR} et PO^{HPLC} mesurent le taux de production de ROS spécifiques alors qu'il n'a jamais été démontré que les tests de déplétion en antioxydants (PO^{AA} et PO^{GSH}) étaient corrélés à ce dernier. Seul le test PO^{DTT} est corrélé à la formation d' O_2^- et de H_2O_2 mais pas de OH (Fang et al., 2019; Xiong et al., 2017). Ceci est d'ailleurs une des limites des tests de mesure du PO car ils ne représentent pas la génération de OH dans le fluide pulmonaire (Fang et al., 2019).

Enfin, la sonde DCFH est souvent décrite comme uniquement sensible aux ROS et non aux espèces redox tels que les métaux ou quinones et c'est pour cela qu'elle est particulièrement utilisée pour la détermination des ROS-PM (Zhou et al., 2018b). Elle est cependant également utilisée pour la détermination du PO et certains auteurs ont montré des liens forts avec ce type d'espèces et les PM elles-mêmes (Hellack et al., 2017a; Rota et al., 1999) (voir section 5, Tableau 2). La DCFH semble assez sensible quelles que soient les espèces considérées (ROS-PM ou espèces redox dont celles réactives de l'azote, RNS (reactive nitrogen species) ce qui peut être un avantage dans un sens mais ce qui n'est finalement peut-être pas le plus adapté pour uniquement évaluer le PO des PM car il serait impossible de dissocier les résultats des ROS-PM. Cette sonde trouve en revanche tout son avantage dans le cas de mesures en continu des ROS-PM (voir 3.1)

Il existe donc de nombreux tests PO, et dans chaque test, les protocoles peuvent varier, ce qui rend la comparaison des résultats difficiles. Les éléments susceptibles d'affecter le dosage du PO incluent la méthode d'extraction des PM avec le choix du solvant d'extraction, l'utilisation de SLF ou non, le type de filtre utilisé pour la collecte des PM, la durée d'incubation ou encore l'utilisation de chélatants métalliques. Par exemple, les valeurs PO^{AA} , PO^{DTT} , PO^{ESR} sont plus faibles pour des échantillons de PM identiques prélevés sur filtres quartz que sur téflon (Yang et al., 2014). De plus, la fraction des PM extraite (hydrosoluble ou insoluble) peut affecter les résultats des PO. Le méthanol peut extraire les espèces hydrophiles et les espèces organiques hydrophobes, ce qui induit un OP_{DTT} plus élevé que pour des extraits obtenus avec de l'eau (Rattanavaraha et al., 2011; Verma et al., 2012; Yang et al., 2014). Il apparaît donc essentiel de déterminer quels tests PO sont pertinents pour les analyses épidémiologiques afin d'optimiser et normaliser les méthodes de détermination du PO (Ayres et al., 2008; Calas et al., 2019; Künzli et al., 2006) et ainsi d'approfondir la compréhension des liens entre les PM, leur composition chimique et leur impact sanitaire.

4. LIEN ENTRE LE PO ET LES EFFETS DES PM SUR LA SANTE

Les études, liant PO et les effets des PM sur la santé, sont basées sur des données de mesure de PO et des approches de modélisation statistiques telles que « land use regression » (LUR) ou des régressions sources-impacts. Pour étendre les résultats de mesures de PO sur les zones et périodes non échantillonnées (Bates et al., 2015; Fang et al., 2016; Yang et al., 2016). Certaines études font l'hypothèse que le PO ne varie pas de manière significative dans le temps ou dans l'espace. Elles utilisent la charge oxydante (oxidative burden, OB), qui est calculée en multipliant les concentrations de $PM_{2.5}$, mesurées en différents points et périodes de l'étude, par une valeur de PO intrinsèque (par unité de masse de PM) mesurée une seule fois et en un unique endroit. Plusieurs études ont montré que les mesures de PO, ou les valeurs ainsi modélisées, pouvaient être associées à des effets sur la santé (Tableau 1). Dans certains cas, les liens avec les effets sur la santé étaient plus forts avec les mesures du PO qu'avec celles des concentrations massiques de PM. Ceci suggère que le PO pourrait révéler la composante des PM ayant un effet cardiorespiratoire et être un outil pertinent dans les études de santé (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a).

Tableau 1. Liens entre les tests PO et les effets ou marqueurs d'effet sur la santé observés dans les études épidémiologiques. Aucune corrélation négative n'a été observée dans aucune étude (adapté de Bates et al. (2019) et Gao et al. (2020)).

Effet ou marqueur d'effet sur la santé	Tests avec lien positif		Tests ne montrant pas de lien	
	Tests PO	Références	Tests PO	Références
Système respiratoire				
Général	DTT	(Abrams et al., 2017)	-	-
NO expiré	DTT, ESR, GSH _{SLF} , AA	(Delfino et al., 2013; Hogervorst et al., 2006; Janssen et al., 2015; Maikawa et al., 2016; Yang et al., 2016)	AA _{SLF} , ESR, GSH _{SLF}	(Maikawa et al., 2016; Strak et al., 2012; Yang et al., 2016)
Asthme/Essoufflement	DTT	(Abrams et al., 2017; Bates et al., 2015; Fang et al., 2016)	AA, AA _{SLF} , UA _{SLF} , GSH _{SLF}	(Canova et al., 2014; Fang et al., 2016)

Cancer des poumons (mortalité)	GSH _{SLF}	(Weichenthal et al., 2016b)	AA _{SLF}	(Weichenthal et al., 2016b)
Toutes causes de mortalité	-	-	AA _{SLF} , GSH _{SLF}	(Atkinson et al., 2016)
Système cardiovasculaire				
Fonctions microvasculaires	DTT	(Zhang et al., 2016)	-	-
Infarctus du myocarde	GSH _{SLF}	(Weichenthal et al., 2016a)	AA _{SLF}	(Weichenthal et al., 2016a)
Insuffisance/congestion cardiaque	DTT	(Bates et al., 2015; Fang et al., 2016)	AA	(Fang et al., 2016)
Cardiopathie ischémique	DTT	(Abrams et al., 2017)	-	-
Obstruction chronique et maladies pulmonaires	-	-	AA _{SLF} , UA _{SLF} , GSH _{SLF}	(Canova et al., 2014)
Toutes causes de mortalité	-	-	AA _{SLF} , GSH _{SLF}	(Atkinson et al., 2016)

DTT : dithiothreitol ; AA : ascorbic acid ; GSH : glutathione ; ESR : electron spin resonance ; UA : uric acid ; SLF : surrogate lung fluid. SLF en indice indique que la mesure du PO a été réalisée dans ce substrat.

Les résultats de la littérature montrent que le NO expiré, attestant de l'inflammation des voies respiratoires, a été utilisé dans la plupart des études épidémiologiques sur le PO déterminé à partir de la plupart des tests (PO^{ESR}, PO^{AA}, PO^{DTT}, OB^{GSH}) avec des résultats assez variés (liens positifs ou pas de lien significatifs) (Tableau 1).

Le Tableau 1 montre également que le test PO^{AA} ne présente pas d'autre lien positif que celui avec le NO expiré quels que soient les autres effets sur le système respiratoire ou cardiovasculaire considéré. Ceci suggère donc que le PO_{AA} est d'une utilité limitée pour les futures études épidémiologiques (Atkinson et al., 2016; Fang et al., 2016; Janssen et al., 2015; Weichenthal et al., 2016a). Le test PO^{ESR} a montré dans les études recensées des résultats variés et limités dans les études sur la santé. Des travaux sont donc requis afin de conclure quant à sa pertinence pour les études épidémiologiques. Le test PO^{DTT} a démontré des liens avec les effets aigus sur le système cardiorespiratoire dans de nombreuses études. Enfin, OB^{GSH} (donc basé sur la mesure de PO^{GSH}) a également montré des liens forts avec les effets sur la santé aigus ou chroniques tels que l'infarctus du myocarde, le NO expiré et le cancer du poumon (Tableau 1).

Il est important de noter néanmoins que le nombre d'études reliant PO et effets sur la santé est encore faible. Ainsi, comme indiqué par le récent rapport de l'ANSES sur les effets sanitaires des PM, la preuve de l'effet du stress oxydant des PM sur la santé respiratoire et la santé cardiovasculaire, à court et long termes, est faible car la littérature est encore émergente (corpus de taille réduite) et ne présente pas un niveau de confiance suffisant pour permettre de conclure fermement (ANSES, 2019). Ce constat rejoint celui réalisé dans une très récente étude bibliographique sur le sujet mettant en regard PO et effets biologiques (Øvrevik, 2019). Le nombre d'études épidémiologiques/toxicologiques doit donc être étendu à l'avenir pour rendre compte plus explicitement des liens pouvant exister entre PO et effets sanitaires et biologiques des PM et une clarification des causes sous-jacentes est essentielle pour progresser davantage dans le domaine. Les résultats présentés ici, et basés sur la littérature disponible actuellement, indiquent que les tests PO^{DTT} et PO^{GSH} sont probablement les plus appropriés dans cet objectif (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a)

5. COMPOSITION PHYSICO-CHIMIQUE DES PM ET PO/ROS-PM

Afin de mieux comprendre les déterminants de la réponse PO, il apparaît nécessaire d'étudier les liens pouvant exister entre le PO, les espèces chimiques associés aux PM, leur taille et leurs sources d'émission (voir section 6). Ainsi, une synthèse des études issues de la littérature mettant en évidence les différentes espèces impliquées dans le PO suivant les méthodes de mesures utilisées est proposée dans le Tableau 2. Les résultats sont issus de corrélations significatives observées lors de tests sur des composés purs en solution ou à partir d'échantillons d'air ambiant. Il n'y pas de différenciation sur l'utilisation ou non d'un fluide pulmonaire simulé (SLF) indiqué dans le tableau mais l'information est disponible dans les études citées.

Tableau 2. Espèces chimiques montrant un effet sur le PO suivant les méthodes de mesures utilisées. Résultats de corrélations issues de tests sur des composés purs en solution ou d'échantillons d'air ambiant. Note, il n'y pas de différenciation sur l'utilisation ou non de SLF (surrogate lung fluid). Adapté de Bates et al. (2019) et mis à jour.

Tests PO	Espèces majeures impliquées dans la réponse du test PO		
	Espèces organiques	Métaux	Effets synergiques/antagonistes
DTT	OC (incluant soluble et insoluble) (Calas et al., 2018, 2019; Cho et al., 2005; Fang et al., 2016; Hu et al., 2008; Jeng, 2010; Liu et al., 2014, 2020b; Patel and Rastogi, 2018b; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019b; Saffari et al., 2014; Velali et al., 2016; Verma et al., 2009b, 2011, 2012, 2015b; Vreeland et al., 2017; Yang et al., 2014).	Métaux solubles (non spécifique) (Shinyashiki et al., 2009)	Manganèse soluble avec oxy-HAP (quinones) (Yu et al., 2018)
	HAP et oxy-HAP (quinones) (Antiñolo et al., 2015; Calas et al., 2018; Cho et al., 2005; Chung et al., 2006; Crobeddu et al., 2017; Jesus et al., 2018; Jiang et al., 2016; McWhinney et al., 2013a, 2013b; Saffari et al., 2014; Sauvain et al., 2015; Totlandsdal et al., 2015).	Cuivre (Al Hanai et al., 2019; Calas et al., 2018, 2019; Charrier et al., 2015, 2016; Charrier and Anastasio, 2012; Fujitani et al., 2017; Gao et al., 2020c; Nishita-Hara et al., 2019; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019b; Romano et al., 2020; Saffari et al., 2014; Sauvain et al., 2015; Visentin et al., 2016; Yang et al., 2014).	Métaux avec sulfate (acidité aérosol) (Fang et al., 2017b)
	Nitro-HAP (Jesus et al., 2018; Tuet et al., 2019)	Manganèse (Charrier et al., 2015, 2016; Charrier and Anastasio, 2012; Fang et al., 2016; Fujitani et al., 2017; Nishita-Hara et al., 2019; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019b; Visentin et al., 2016; Yang et al., 2014).	Quinones ou HuLiS avec pyridine, Imidazole et dérivés (Dou et al., 2015)
	HuLiS¹ (Calas et al., 2018; Dou et al., 2015; Fan et al., 2018; Ma et al., 2018; Verma et al., 2012, 2015a, 2015b).	Fer, zinc (Calas et al., 2018; Fujitani et al., 2017; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019b; Romano et al., 2020; Saffari et al., 2014; Sauvain et al., 2015; Visentin et al., 2016; Weichenthal et al., 2019; Yang et al., 2014).	BrC et Cu (antagoniste) (Gao et al., 2020c)
	Brown Carbon (Chen et al., 2019b; Fan et al., 2018; Gao et al., 2020c)	Césium, Thallium (Vinson et al., 2020).	
	Bioaérosols (Samaké et al., 2017).		
	Composés carbonylés (Chen et al., 2019a).		

	OC (Calas et al., 2018) HuLiS¹ (Calas et al., 2018) HAP (Calas et al., 2018; Crobeddu et al., 2017, 2020).	Aluminium (Crobeddu et al., 2017; Godri et al., 2010a). Plomb (Crobeddu et al., 2017; Godri et al., 2010a). Fer (Charrier and Anastasio, 2011; Crobeddu et al., 2017; Godri et al., 2011). Cuivre (Charrier and Anastasio, 2011; Crobeddu et al., 2017; Gao et al., 2020b). Manganèse (Charrier and Anastasio, 2011; Crobeddu et al., 2017; Weichenthal et al., 2019).	-
GSH			
DCFH	HAP (Perrone et al., 2016; Pirhadi et al., 2019) OC (Perrone et al., 2016; Pirhadi et al., 2019).	Métaux et oxydes de zinc, cuivre, nickel et titane (Perrone et al., 2016; Sauvain et al., 2013).	
AA	OC (Calas et al., 2018, 2019; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019a) HuLiS¹ (Calas et al., 2018) HAP (Barraza et al., 2020; Calas et al., 2018, 2019; Crobeddu et al., 2017, 2020).	Cuivre (Calas et al., 2019; Crobeddu et al., 2017; Di Stefano et al., 2009; Fang et al., 2016; Janssen et al., 2014; Pant et al., 2015; Perrone et al., 2019; Visentin et al., 2016; Weichenthal et al., 2019; Yang et al., 2014). Fer (Crobeddu et al., 2017; Godri et al., 2010a, 2011; Janssen et al., 2014; Koehler et al., 2014; Perrone et al., 2019; Weichenthal et al., 2019; Yang et al., 2014). Plomb (Godri et al., 2010a) Zinc (Crobeddu et al., 2017; Godri et al., 2011; Weichenthal et al., 2019; Yang et al., 2014). Manganèse (Crobeddu et al., 2017; Perrone et al., 2019; Visentin et al., 2016; Weichenthal et al., 2019). Barium (Barraza et al., 2020)	Métaux avec sulfate (acidité aérosol) (Fang et al., 2017b) Métaux et HuLiS (Lin and Yu, 2020)
ESR	OC (insoluble) (Yang et al., 2014). HOMs² (Tong et al., 2019)	Vanadium (Shi et al., 2003) Cuivre, fer, manganèse, zinc (Yang et al., 2014).	Fer soluble avec anthraquinone (Li et al., 2012). Fer soluble avec oxy-HAP (quinones) (Arangio et al., 2016)
Production de OH mesurée par HPLC ou fluorescence	Oxy-HAP (quinones) (Xiong et al., 2017).	Métaux solubles (non spécifique) (Jung et al., 2006) Cuivre (Charrier and Anastasio, 2011; Di Stefano et al., 2009; Shen et al., 2011; Son et al., 2015; Vidrio et al., 2008) Fer (Charrier and Anastasio, 2011; Ma et al., 2015; Vidrio et al., 2008). Manganèse (Charrier and Anastasio, 2011; Vidrio et al., 2008) Vanadium (Charrier and Anastasio, 2011; Vidrio et al., 2008).	Fer élémentaire avec oxy-HAP (quinones) (Xiong et al., 2017). Fer soluble avec oxy-HAP (quinones) ou cuivre (Charrier and Anastasio, 2015).
Production de H₂O₂ mesurée par HPLC ou fluorescence	Oxy-HAP (quinones) (Xiong et al., 2017).	Métaux solubles (non spécifique) (Shen et al., 2011) Cuivre (Charrier et al., 2014; Wang et al., 2010). Fer (Wang et al., 2010). Zinc (Wang et al., 2010).	

DTT : dithiothreitol ; AA : ascorbic acid ; GSH : glutathione ; DCFH : dichlorofluorescein; ESR : electron spin resonance ; UA : uric acid ; SLF : surrogate lung fluid.

¹HuLiS : humic like substances ; ²HOMs: highly oxygenated molecules.

De façon générale, les réponses des différents tests de détermination du PO varient selon la composition chimique (espèces chimiques) et les sources d'émission des PM mais aussi à cause des interactions multi-composés (e.g. entre les métaux et les composés organiques ou les sources de PM). Le test PO^{DTT} est sensible aux espèces organiques et à certains métaux de transition tandis que les tests PO^{AA} , PO^{GSH} et PO^{ESR} répondent majoritairement aux métaux de même que les mesures de production de OH ou de H_2O_2 par HPLC ou fluorescence (Tableau 2). Notons que la fraction inorganique des PM (e.g. nitrate d'ammonium, sulfate d'ammonium...) n'induit pas de réponse aux tests de mesure du PO (Daellenbach et al., 2020; Park et al., 2018). Les liens entre les espèces chimiques et les différents tests de mesure du PO sont discutés plus en détails ci-dessous.

5.1 Métaux

Les métaux indiqués dans le Tableau 2 sont ceux recensés comme montrant un effet sur les différents tests de mesure du PO mais à des degrés divers (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a). Les métaux de transition, solubles ou insolubles, de valences diverses, sont corrélés de façon significative avec les différents tests. Il est important de noter que possiblement seule la forme soluble des métaux participe aux réactions redox et que les corrélations entre la quantité totale des métaux dépendent donc certainement de la fraction effectivement soluble. Celle-ci est fortement dépendante du pH. Certaines autres espèces particulières, tel que le sulfate d'ammonium, vont donc avoir un effet synergique en diminuant le pH et en augmentant la solubilité des métaux et par conséquent, en entraînant un impact accru sur le PO des PM (Bates et al., 2015; Fang et al., 2016, 2017b; Pant et al., 2015; Patel and Rastogi, 2018a).

De façon générale, les métaux qui ont un impact le plus significatif sur le PO sont le cuivre, le manganèse et le fer. Plus en détails, le test PO^{AA} a montré des corrélations avec les fractions soluble et totale de cuivre, manganèse, plomb, zinc et fer. PO^{GSH} augmente avec les concentrations en fer, plomb, cuivre et aluminium dans les PM de l'air ambiant. Le test PO^{DTT} montre aussi quelques corrélations positives avec notamment le cuivre et le manganèse et dans une moindre mesure avec le chrome, vanadium, nickel cadmium et zinc. Il est important de noter que le PO^{DTT} exprimé par unité de volume d'air est souvent corrélé avec les concentrations en PM donc, les corrélations avec les métaux autres que le manganèse et le cuivre sont à interpréter avec prudence car elles peuvent être dues à des variations synchrones entre concentrations de PM et concentrations métalliques plutôt qu'à un lien effectif entre PO^{DTT} et métaux. De plus, les essais en laboratoire ont souvent été effectués avec des métaux seuls alors que les mélanges pourraient avoir des effets synergiques ou antagonistes.

5.2 Espèces organiques

Le nombre de tests de PO sensibles aux espèces organiques est plus limité mais ceux-ci tendent à donner une réponse largement positive (Tableau 2). Les études réalisées dans le monde entier (Etats-Unis, Grèce, Italie, France, Canada, Chine, Inde...) montrent une corrélation évidente entre le carbone organique (OC) et/ou le carbone organique soluble (WSOC) et le PO^{DTT} et pour les différentes saisons (Calas et al., 2018, 2019; Cho et al., 2005; Fang et al., 2016; Hu et al., 2008; Jeng, 2010; Liu et al., 2014; Patel and Rastogi, 2018b; Perrone et al., 2019; Pietrogrande et al., 2019b; Saffari et al., 2014; Velali et al., 2016; Verma et al., 2009b, 2011, 2012, 2015b; Vreeland et al., 2017; Yang et al., 2014). Le PO^{DTT} est aussi souvent corrélé dans l'air ambiant aux HAP associés aux PM et même plus précisément aux HAP-oxygénés de type quinones (e.g. 9,10-phenanthrenequinone, 1,2-napthaquinone, 1,4-napthaquinone) (Calas et al., 2018; Cho et al., 2005; Chung et al., 2006; Crobeddu et al., 2017; Gao et al., 2020a; Jesus et al., 2018; Jiang et al., 2016; McWhinney et al., 2013a, 2013b; Saffari et al., 2014; Totlandsdal et al., 2015). En effet, ce type de composés est largement reconnu comme promoteur de la formation de ROS (Bolton et al., 2000).

Ces derniers composés sont connus pour être actifs par rapport au test PO^{DTT} et de récents travaux ont également montré une activité induite par les nitro-HAP (Jesus et al., 2018; Tuet et al., 2019). Tous ces composés sont émis par les sources de combustion, comme les HAP, mais aussi formés de façon secondaire dans l'atmosphère par des réactions de photo-oxydation, en phase gazeuse ou hétérogène gaz/particule, des HAP parents (Albinet, 2016; Albinet et al., 2007; Albinet and Tomaz, 2014; Keyte et al., 2013; Tomaz et al., 2016, 2017).

Ainsi, l'influence des réactions de photo-oxydation et du vieillissement des PM sur les variations temporelles et spatiales du PO est largement observée en air ambiant. Il y a par exemple des preuves fortes, basées sur des études en chambre de simulation de formation de l'aérosol organique secondaire (AOS), de l'impact du vieillissement photochimique sur la capacité de la fraction organique des aérosols à induire une réponse positive sur le PO (voir section 6.4). De façon similaire, certaines études montrent un lien positif entre PO et HuLiS (humic-like substances) (Calas et al., 2018; Dou et al., 2015; Fan et al., 2018; Ma et al., 2018; Verma et al., 2012, 2015a, 2015b), brown carbon (BrC) (Chen et al., 2019b; Fan et al., 2018) et HOMs (highly oxygenated molecules) (Tong et al., 2019) qui constituent des fractions importantes de l'AOS et qui sont aussi largement émis par la combustion de biomasse dans le cas des HuLiS et du BrC. De plus, très récemment, des études ont souligné l'importance de la fraction semi-volatile organique des PM au PO (Biswas et al., 2009; Miljevic et al., 2010; Pirhadi et al., 2019).

Par ailleurs, certains auteurs ont montré une synergie d'effets entre les métaux solubles (cuivre et fer) et les quinones (oxy-HAP) sur des tests de PO tels que PO^{DTT} , PO^{ESR} et sur la production de OH dans un fluide pulmonaire simulé mesuré par fluorescence, même si ces deux derniers tests sont peu sensibles aux espèces organiques (Arangio et al., 2016; Charrier and Anastasio, 2015; Li et al., 2012; Xiong et al., 2017; Yu et al., 2018). La pyridine, l'imidazole, et leurs dérivés, semblent aussi augmenter le PO d'autres substances tels que les quinones ou les HuLiS (Dou et al., 2015).

Enfin, des études récentes ont montré un effet des bioaérosols (Samaké et al., 2017) et des composés carbonylés (Chen et al., 2019a) sur le test PO^{DTT} .

5.3 Granulométrie des PM et PO/ROS-PM

La composition chimique des PM joue un rôle clé dans le PO mais il y a également un intérêt majeur en termes d'impact sanitaire de connaître les liens entre granulométrie des PM et activité ROS. Différents auteurs se sont intéressés au lien entre le PO et la distribution en taille des PM basée sur des mesures PO^{DTT} , PO^{AA} ou PO^{GSH} (Andrade et al., 2020; Chirizzi et al., 2017; De Vizcaya-Ruiz et al., 2006; Fang et al., 2017a; Godri et al., 2011; Hu et al., 2008; Janssen et al., 2014; Jeng, 2010; Josipovic et al., 2019; Li et al., 2003; Manigrasso et al., 2020; Mugica et al., 2009; Ntziachristos et al., 2007; Perrone et al., 2019; Samara, 2017; Shafer et al., 2016; Velali et al., 2016). De façon générale, il apparaît que les fractions fine ($<2,5 \mu m$) et ultrafine ($<0,2 \mu m$) sont les plus critiques surtout dans le test PO^{DTT} mais ne sont pas forcément les contributrices majeures dans d'autres tests tel que le PO^{GSH} où les particules plus grosses peuvent également jouer un rôle prépondérant. Le PO^{AA} lui ne montre pas de dépendance marquée à la taille des PM (Godri et al., 2011). Moins de travaux ont été réalisés sur l'impact de la taille des PM sur la génération de ROS-PM (OH et H_2O_2) (Boogaard et al., 2012; Shen et al., 2011; Shen and Anastasio, 2011). Notons que les mesures basées sur le test PO^{ESR} montrent une tendance inverse à celle de PO^{DTT} et donc similaire à celle de PO^{GSH} avec une plus grande production de ROS pour les PM les plus grosses (Boogaard et al., 2012).

Tous ces résultats peuvent probablement être mis en lien avec la distribution en taille des espèces impliquées dans la sensibilité des tests PO. En effet, les espèces organiques telles que les HAP, et leurs dérivés oxygénés (quinones) et nitrés, sont largement associés à la fraction fine et ultrafine des particules (Albinet et al., 2008; Allen et al., 1996, 1997; Di Filippo et al., 2010; Ren et al., 2017; Ringuet et al., 2012), expliquant donc la distribution en taille du test PO^{DTT} plus sensible aux espèces organiques, tandis que les métaux peuvent aussi être associés aux particules plus grosses notamment dans le cas d'émissions véhiculaires hors échappement (débris de pneus, de freins, remise en suspension de poussières) (Pant and Harrison, 2013; Park et al., 2017; Rogula-Kozłowska et al., 2015; Slezakova et al., 2007), expliquant probablement là aussi la distribution en taille des tests PO^{GSH} et PO^{ESR} plus sensibles aux métaux (Yanosky et al., 2012).

Des différences apparaissent aussi suivant l'expression des résultats. Il y a de façon générale une décroissance du PO intrinsèque (par unité de masse, μg) avec l'augmentation de la taille des PM tandis que PO exprimé par unité de volume d'air (m^{-3}), probablement plus pertinent pour illustrer l'impact sur la santé, montre une distribution centrée sur environ $2 \mu m$. Les études recensées sont cependant encore peu nombreuses et des travaux sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.

6. LIENS ENTRE LES SOURCES DE PM ET PO/ROS-PM

Différents auteurs se sont intéressés à une caractérisation de diverses sources, primaires ou secondaires, de PM vis-à-vis de la propension à induire un effet sur le PO ou la production de ROS. Par ailleurs, le lien entre sources de PM identifiées dans l'air ambiant et PO a été étudié par différents auteurs à partir de mesures dans l'air ambiant.

De façon générale, les résultats obtenus montrent que les sources d'émission véhiculaires (émissions directes issues de l'échappement et émissions hors échappement) et la combustion de biomasse ont un impact prépondérant sur le PO et les ROS-PM (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a; Park et al., 2018; Shiraiwa et al., 2017). Les processus photochimiques et la formation d'AOS, à partir de précurseurs biogéniques ou anthropiques, contribuent également largement au PO dans l'air ambiant ou aux ROS-PM (Bates et al., 2019; Gao et al., 2020a; Lakey et al., 2016; Ng et al., 2019; Park et al., 2018; Shiraiwa et al., 2017; Zhou et al., 2019). D'autres sources ont été identifiées comme contribuant au PO et sont discutées plus en détails ci-dessous.

6.1 Emissions véhiculaires automobiles

De nombreux travaux ont été réalisés en laboratoire (sur banc à rouleaux) montrant que les émissions véhiculaires à l'échappement sont une source prépondérante de ROS-PM et ont un impact majeur sur le PO (Akhtar et al., 2010; Arias et al., 2021; Biswas et al., 2009; Cheung et al., 2009; Fox et al., 2015; Fujitani et al., 2017; Geller et al., 2006; Gerlofs-Nijland et al., 2013; Godoi et al., 2016; Karavalakis et al., 2017; McWhinney et al., 2013a; Park et al., 2018; Pavlovic et al., 2015; Pourkhesalian et al., 2014; Rahman et al., 2015; Sharma et al., 2019; Valavanidis et al., 2000; Wang et al., 2005). Les résultats de ces études ont montré une influence du type de motorisation (diesel, essence), des conditions de conduite et de roulage, du carburant utilisé (e.g. part d'agro-carburants), des technologies de dépollution (filtres à particules, réduction catalytique...) et du vieillissement des émissions (voir section 6.4) sur l'activité redox des PM. De façon générale, les technologies de traitement des fumées d'échappement et l'utilisation d'agro-carburants tendent à baisser significativement le(s) PO/ROS-PM volumique. Cependant, le bénéfice sur le PO intrinsèque (PO par μg de PM) est plus discutable et même parfois nul ou négatif avec une grande augmentation de PO/ μg de PM après traitement des fumées ou en utilisant des bio-carburants. De plus, la fraction semi-volatile des PM, qui semble aussi contribuer largement au PO, n'est que peu traitée par ces mêmes technologies (Biswas et al., 2009; Sharma et al., 2019). Il est toutefois encore difficile de conclure totalement notamment sur la comparaison des différentes technologies de traitement et sur la comparaison véhicules essence et diesel, car les études sont peu nombreuses.

Également, des études de terrain combinées avec des études de sources de PM, évaluées par l'utilisation de modèles statistiques sources-récepteurs de type positive matrix factorization (PMF) ou chemical mass balance (CMB), ont montré que les émissions véhiculaires à l'échappement participent largement au PO total observé (PO^{DTT} , PO^{AA} , PO^{GSH} ou PO^{ESR}) ou aux ROS-PM totales (Al Hanai et al., 2019; Bates et al., 2015, 2015; Charrier et al., 2015; Crilley et al., 2012; Crobeddu et al., 2020; Fang et al., 2016; Jeong et al., 2020; Ma et al., 2018; Mugica et al., 2009; Paraskevopoulou et al., 2019; Shirmohammadi et al., 2016; Szigeti et al., 2015; Verma et al., 2014; Wang et al., 2020c, 2020c; Weber et al., 2018; Zhang et al., 2008). D'autres études ont été réalisées soit en site trafic, soit dans des tunnels montrant là aussi une très grande contribution des PM générées par le trafic routier au PO (Crilley et al., 2012; Fujitani et al., 2017; Hellack et al., 2015; Janssen et al., 2014; Jovanovic et al., 2019; Sauvain et al., 2015; Shirmohammadi et al., 2016, 2017). Dans ce cas, la part des émissions hors échappement (débris de pneus, de frein, remise en suspension de particules...) peut être très importante (Conte et al., 2017; Jeong et al., 2020; Mugica et al., 2009; Pant et al., 2015; Shirmohammadi et al., 2016, 2017; Verma et al., 2014; Zhang et al., 2008), voire prépondérante à l'avenir comme le montre une étude récente (Daellenbach et al., 2020).

6.2 Combustion de biomasse

La combustion de biomasse a aussi un impact significatif sur le PO. Les études sur le PO issus de particules de combustion de biomasse directement collectées à l'émission lors d'essais en laboratoire ou en conditions quasi-réelles (brûlage à l'air libre ou émissions de systèmes de chauffage résidentiel (bûches ou granulés)) sont finalement encore peu nombreuses (Conte et al., 2017; Fan et al., 2018; Fushimi et al., 2017; Jiang and Jang, 2018; Miljevic et al., 2010; Park et al., 2018; Wong et al., 2019; Zhou et al., 2018b). Elles montrent toutes néanmoins que les émissions de la combustion de biomasse ont un impact majeur sur les PO et les ROS-PM. La grande majorité des études faisant le lien entre PO ou ROS-PM et la source de combustion de biomasse sont issues de résultats obtenus par des mesures effectuées en air ambiant où un lien évident avec le chauffage résidentiel au bois notamment en termes de saisonnalité avec un PO plus important en période froide, a été observé (Bates et al., 2015; Crobeddu et al., 2020; Daellenbach et al., 2020; Dou et al., 2015; Ma et al., 2018; Paraskevopoulou et al., 2019; Tuet et al., 2019; Verma et al., 2009a, 2014, 2015b; Wang et al., 2020c, 2020c; Weber et al., 2018; Wong et al., 2019). Dans tous les cas, c'est le test PO^{DTT} qui montre une plus grande sensibilité à cette source de PM.

6.3 Autres sources primaires

Outre les émissions véhiculaires automobiles (échappement et hors échappements) et celle de la combustion de biomasse, d'autres sources telles que les feux d'artifice (Godri et al., 2010b; Puthussery et al., 2018; Zhang et al., 2008), les émissions de bateaux (Dou et al., 2015; Hu et al., 2008; Kuang et al., 2017; Moldanová et al., 2013; Mousavi et al., 2019; Wang et al., 2020a), de véhicules deux-roues (Zhou et al., 2019), de la combustion du charbon (Conte et al., 2017; Ma et al., 2018; Park et al., 2018; Wang et al., 2020c, 2020c; Zhou et al., 2019), de gaz naturel (Wang et al., 2020c), de déchets verts (Wang et al., 2020c), de déchets (dont plastiques) (Vreeland et al., 2016), des activités de cuisine (Mugica et al., 2009; Verma et al., 2015b; Wang et al., 2020b), les poussières désertiques en Chine (Liu et al., 2014, 2020b; Nishita-Hara et al., 2019; Secrest et al., 2016) et Sahariennes (Chirizzi et al., 2017) ou les bioaérosols (Samaké et al., 2017) ont été identifiées comme contribuant au PO.

6.4 Aérosols organiques secondaires (AOS)

Comme indiqué auparavant (section 5.2) le vieillissement des particules et la formation des AOS ont un impact conséquent sur le PO et la production de ROS-PM.

De nombreux travaux réalisés en chambre de simulation à partir de l'oxydation de précurseurs biogéniques (isoprène, terpènes, sesquiterpènes...) ou anthropiques (HAP, toluène, xylènes), ont montré un impact sur le PO (essentiellement PO^{DTT}) ou les ROS-PM (Campbell et al., 2019b; Chen and Hopke, 2009; Chowdhury et al., 2019; Fujitani et al., 2017; Jiang et al., 2016; Jiang and Jang, 2018; Kramer et al., 2016; Liu et al., 2020a, 2020a, 2020c, 2020c; Manfrin et al., 2019; McWhinney et al., 2013b, 2013a; Ng et al., 2019; Park et al., 2018; Tong et al., 2018; Tuet et al., 2017b, 2017a, 2019; Wang et al., 2018, 2011a). Bien que les méthodes utilisées et les conditions de réactivité en chambre de simulation soient variables, l'ensemble des résultats de ces études montrent que les AOS issus de précurseurs gazeux anthropiques sont critiques pour le PO et ROS-PM.

De même, l'oxydation des émissions de combustion (Fujitani et al., 2017; Jiang and Jang, 2018; Zhou et al., 2018b) et les études réalisées en air ambiant ont montré un lien étroit entre le PO ou ROS-PM et les AOS observés (Bates et al., 2015; Daellenbach et al., 2020; Liu et al., 2020b; Mousavi et al., 2019; Saffari et al., 2016; Verma et al., 2014, 2015b; Zhou et al., 2019) voire même une prédominance des AOS notamment anthropiques (Daellenbach et al., 2020; Zhou et al., 2019).

7. COMPARABILITE DES METHODES DE MESURE DU PO

Comme les différents tests de mesure de PO rendent compte des réactions redox de différentes espèces et de mélanges associés à des sources de PM, les variations spatiales et saisonnières entre les tests de PO ne sont pas forcément corrélées entre elles pour des mêmes échantillons de PM. Ainsi, les différences entre les méthodes de mesure peuvent rendre les comparaisons difficiles. Plusieurs auteurs ont comparé les résultats des méthodes de mesure de PO entre elles. Une synthèse des études disponibles dans la littérature sur la comparabilité des méthodes de mesure du PO (PO^{DTT} , PO^{AA} , PO^{GSH} et PO^{ESR}) est présentée dans le Tableau 3. Notons que peu d'études ont investigué la mesure du PO sur des échantillons de PM identiques avec plusieurs tests acellulaires en parallèle, et seules deux (Baeza, 2017; Calas et al., 2018) avec l'ensemble des tests recensés, ce qui constitue actuellement un verrou scientifique.

Les résultats issus de la littérature montrent qu'en fonction des études, les corrélations entre tests de PO sont plus ou moins fortes. PO^{DTT} et PO^{AA} sont généralement bien corrélés notamment en période froide en lien avec leur sensibilité aux composés organiques. PO^{ESR} est peu corrélé à ces deux tests de même qu'avec PO^{GSH} . PO^{GSH} est souvent bien corrélé, en base annuelle, au PO^{DTT} et PO^{AA} . On peut donc avoir une évolution des corrélations entre les tests de PO suivant les périodes considérées en lien avec la composition chimique des PM et leurs sources.

Ces résultats montrent donc l'importance de réaliser de façon systématique différentes mesures du PO sur des échantillons identiques de particules afin de rendre compte de façon plus globale de la toxicité des PM étant donnée la différence de sensibilité chimique, ou de sensibilité selon les sources de PM, des tests de détermination du PO. Etant donnée leur pertinence épidémiologique (voir section 4, Tableau 1), les tests PO^{DTT} et PO^{GSH} devraient être mis en œuvre systématiquement et probablement à compléter avec le test PO^{AA} qui est sensible aux métaux et composés organiques mais aussi très usité dans les différentes études disponibles dans la littérature. A cet effet, un nouveau système semi-automatique a très récemment été développé afin de pouvoir réaliser simultanément 5 tests de détermination du PO (PO^{AA-SLF} , PO^{DTT} , $PO^{GSH-SLF}$, PO^{OH-DTT} et PO^{OH-SLF}) (Yu et al., 2019). Néanmoins, les résultats recensés ici montrent une nouvelle fois la nécessité de normaliser la réalisation des tests de détermination du PO (solvant d'extraction, utilisation de SLF ou non, type de filtre pour la collecte des PM, durée d'incubation, utilisation de chélatants métalliques...) afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études entre elles (ANSES, 2019).

Tableau 3. Corrélations entre les résultats de mesures dans l'air ambiant de PO selon différents tests issues de la littérature.

Références	Nombre d'échantillons	DTT vs AA	DTT vs GSH	DTT vs ESR	AA vs GSH	AA vs ESR	GSH vs ESR
<i>Annuel ou périodes chaude et froides non distinguées</i>							
(Künzli et al., 2006)	120	-	-	-	0,08	0,65	0,19
(Yang et al., 2014)	15	0,36	-	0,49		0,91	-
(Janssen et al., 2014)	21	0,89	-	0,90		0,97	-
(Szigeti et al., 2015)	36	-	-	-	0,60	-	-
(Visentin et al., 2016)	10	0,48	-	-	-	-	-
(Calas et al., 2018)	75-98	0,82	0,73	0,45	0,80	0,27	0,26
(Calas et al., 2019)	94-121 (7 sites urbains)	0,55- 0,82	-	-	-	-	-
(Crobeddu et al., 2017)	20	0,72	0,76	-	0,97	-	-
(Baeza, 2017)	41	0,89	0,75	0,68	0,74	0,43	0,10
(Gao et al., 2020b)	349	0,61	0,45	-	0,67	-	-
(Daellenbach et al., 2020)	109	0,68					
<i>Période froide uniquement</i>							
(Fang et al., 2016)	30	0,70	-	-	-	-	-
(Calas et al., 2018)	27-30	0,89	0,79	0,61	0,85	0,54	0,56
(Calas et al., 2019)	49-52 (7 sites urbains)	0,65- 0,89	-	-	-	-	-
(Weichenthal et al., 2019)	168	0,57 0,45 (PM ₁₀)	0,34	-	0,58	-	-
(Perrone et al., 2019)	15	/ 0,70 (PM_{2.5})	-	-	-	-	-
(Gao et al., 2020b)	120	0,53	0,50		0,62	-	-
<i>Période chaude uniquement</i>							
(Fang et al., 2016)	30	0,57	-	-	-	-	-
(Calas et al., 2018)	14-29	0,65	0,29	0,17	0,36	0,36	0,63
(Calas et al., 2019)	49-52 (7 sites urbains)	0,47-0,55	-	-	-	-	-
(Weichenthal et al., 2019)	268	0,77 0,50 (PM ₁₀)	0,27	-	0,47	-	-
(Perrone et al., 2019)	24	/ 0,91 (PM_{2.5})	-	-	-	-	-
(Gao et al., 2020b)	120	0,66	0,70	-	0,78	-	-

DTT : dithiothreitol ; AA : ascorbic acid ; GSH : glutathione ; ESR : electron spin resonance.

8. MODELISATION DU PO/ROS-PM

En complément des tests de mesures de PO et de ROS-PM, différents auteurs se sont intéressés à l'évaluation de ceux-ci par la modélisation. Le seul modèle qui permet une réelle estimation de la production de ROS-PM, au sein de l'appareil pulmonaire, uniquement à partir de données de composition chimique des PM est probablement le modèle KM-SUB-ELF (Lakey et al., 2016). Il est basé sur un modèle multicouches cinétique de chimie de surface et massique appliqué au fluide pulmonaire recouvrant les cellules épithéliales. La partie KM-SUB (kinetic multi-layer model of aerosol surface and bulk chemistry) traite explicitement les processus de diffusion des gaz, d'adsorption à la surface, de diffusion dans la particule mais aussi les réactions chimiques de surface et dans la particule (Shiraiwa et al., 2010). La partie ELF (epithelial lining fluid) traite le fluide pulmonaire en différentes couches : une couche d'adsorption, une couche de surfactant contenant des lipides et des protéines, une couche près de la surface et 20 différentes sous-couches internes du fluide pulmonaire qui a une épaisseur de 0,5 μm qui est l'épaisseur moyenne dans les bronches. Le fluide pulmonaire simulé contient 4 anti-oxydants : ascorbate, acide urique, glutathion et α -tocophérol à des concentrations similaires à celles observées dans la région bronchoalvéolaire du système respiratoire. L'évolution temporelle et les profils de concentrations des réactifs et produits formés sont simulés en résolvant un jeu d'équations différentielles qui décrivent l'équilibre de masse de chaque espèce chimique basé sur le flux de masse transportée et les taux de productions et pertes chimiques. Environ 50 réactions chimiques sont traitées explicitement dans le modèle incluant les réactions de O_3 et OH avec les antioxydants et les surfactants, les réactions impliquant les oxy-HAPs (quinones), la chimie du fer Fenton ou similaire à l'effet fenton pour le cuivre et la chimie HO_x . Les taux de production de ROS par ces espèces chimiques, basés sur les données de la littérature, ont donc été compilés et intégrés dans le modèle de même que pour les taux de production de l'AOS basé sur des résultats obtenus en chambre de simulation.

En appliquant le modèle sur des observations dans l'air ambiant pour différents sites répartis à travers le monde, les taux de production de ROS-PM ont pu être estimés pour chaque espèce chimique ou composante de l'aérosol et pour une vaste gamme de concentrations de PM (Figure 5). Ces résultats montrent, que les composantes principales des PM en cause dans la production de ROS dans le fluide pulmonaire sont le cuivre, le fer suivis des oxy-HAPs (quinones) et de l'AOS.

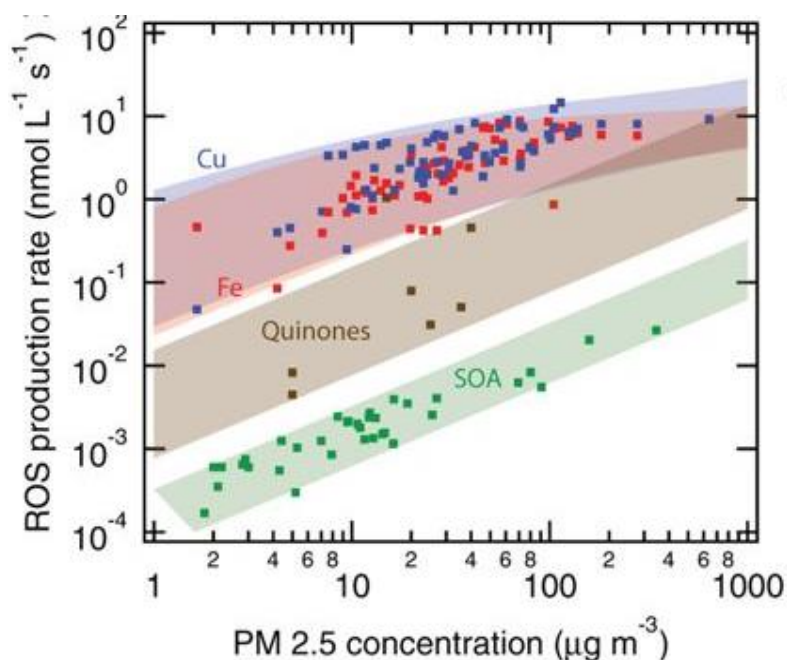


Figure 5 : Taux de production de ROS-PM dans le système pulmonaire estimés à partir d'un modèle multicouches cinétique (modèle de chimie de surface et massique appliqué au fluide pulmonaire recouvrant les cellules épithéliales, KM-SUB-ELF) et des concentrations de polluants dans l'air ambiant mesurés sur différents sites du globe, du rythme respiratoire et des taux de dépôt des PM dans les voies respiratoires. Les taux de production de ROS sont comparés pour chaque emplacement et chaque espèce chimique (Cu), le fer (Fe), les oxy-HAP (quinones) ou composante de l'aérosol (aérosol organique secondaire, SOA) en fonction des concentrations en PM_{2,5} (Lakey et al., 2016).

Ce modèle a par la suite été comparé à des mesures de PO à partir de tests réalisés sur des PM d'air ambiant avec un bon accord général mais aussi des différences notables. En effet, comme indiquées en section 3.2, les tests de mesure de PO ne rendent pas compte de la production de OH dans le fluide pulmonaire (Fang et al., 2019). Il a ensuite été combiné à une approche de modélisation statistique « land use regression » (LUR) pour étendre les estimations de ROS à tout un territoire en se basant sur des données de mesures de cuivre et fer en différents points (Weichenthal et al., 2018). Le même type d'exercice a été réalisé à partir de mesures de PO (Gulliver et al., 2018; Hellack et al., 2017b; Jedynska et al., 2017; Weichenthal et al., 2019; Yang et al., 2015a, 2015b, 2016) ou en couplant les mesures de PO avec un modèle spatiotemporel géostatistique (Yanosky et al., 2012). Le PO peut être aussi modélisé à partir de modèles de régression multilinéaire sources-impacts permettant de faire le lien en premier lieu entre les sources de PM, évalués par des modèles sources-récepteur, et le PO mesuré (voir section 6). Enfin, les sorties de ces modèles peuvent être intégrés dans des modèles de chimie transport (CTM) pour étendre la simulation du PO à l'échelle d'un continent (Bates et al., 2018; Daellenbach et al., 2020).

Enfin, très récemment les bases d'un modèle de ROS-PM développé à partir de polluants classiques mesurés (PM_{2,5}, CO et O₃) ont été posées et les résultats ont été comparés à des mesures en temps réel de ROS-PM (Brown et al., 2020).

9. PREREQUIS A LA MISE EN ŒUVRE DE MESURES DE PO/ROS-PM A GRANDE ECHELLE

Les résultats issus de la littérature montrent bien un intérêt croissant pour la mesure du PO ou ROS-PM afin de compléter celle de la masse des PM en tant qu'indicateur de leur impact sanitaire.

Des liens positifs ont été montrés entre des effets sur la santé (effets respiratoire et cardiovasculaires) et le PO, même si le nombre d'études épidémiologiques/toxicologiques reste encore limité et demande à être complété pour rendre compte plus explicitement de ceux-ci. Les métaux, notamment le cuivre, manganèse et fer, les composés organiques, notamment les HAP, oxy-HAP (quinones) et les composés organiques oxydés, sont les espèces qui participent probablement le plus au PO et à la génération de ROS-PM. De même, les sources majeures contribuant le plus à la réponse PO, en lien avec la composition chimique des PM émises, sont la combustion de biomasse, les émissions véhiculaires, notamment hors échappement, et les AOS, notamment d'origine anthropique. Enfin, les liens entre la granulométrie des PM et le PO ou ROS-PM demandent encore à être étudiés plus en détail car des disparités existent selon les tests mis en œuvre et l'expression des résultats.

La synthèse présentée dans ce rapport montre que la mesure de PO est probablement plus pertinente que la détermination des ROS-PM afin de rendre compte de l'impact sanitaire des PM. Ainsi, si on devait utiliser ce type d'indicateur dans le cadre d'un déploiement à grande échelle, la détermination du PO semblerait plus judicieuse que la mesure des ROS-PM. De plus, compte tenu des sensibilités différentes des espèces chimiques selon les tests de mesure du PO, il serait probablement plus rigoureux de réaliser une détermination du PO basée sur plusieurs tests en parallèle pour un échantillon donné. Dans ce sens, la combinaison des tests PO^{DTT} et PO^{GSH} est probablement la plus appropriée pour évaluer les effets sanitaires des PM notamment dans le cadre d'études épidémiologiques. De plus, le test PO^{DTT} est plus sensible aux composés organiques et le test PO^{GSH} aux métaux ce qui accroît leur complémentarité. Ces deux tests pourraient être complétés par le test PO^{AA} sensible aux métaux et composés organiques mais aussi largement usité. En ce sens il permettrait de faire le lien avec les études existantes. Enfin, l'utilisation de fluide pulmonaire simulé (SLF, de formulation à homogénéiser) pour réaliser l'extraction des composés chimiques associés aux PM en amont de la mesure du PO est probablement plus appropriée si l'on souhaite rendre compte de l'impact sanitaire des PM (Calas et al., 2017).

Les observations synthétisées dans ce rapport montrent la nécessité d'avoir une évaluation la plus juste possible du PO par la mesure que cela soit à des fins de compréhension des liens existants avec les effets biologiques et sur la santé, avec la composition chimique ou les sources de PM ou pour des finalités de modélisation de qualité de l'air ou dans l'appareil pulmonaire. En effet, si des procédures normalisées et des contrôles qualité, avec l'utilisation de matériaux de référence certifiés (MRC), existent pour de nombreuses espèces atmosphériques d'intérêt sanitaire et d'évaluation des sources de PM (HAP, métaux, EC/OC, lévoglucosan, anions/cations...), il n'existe rien de similaire pour la mise en œuvre de tests de mesure du PO et des ROS-PM. Seuls quelques auteurs ont déterminées des valeurs indicatives de PO pour des matériaux de références certifiés chimiquement tels que le NIST (National Institute of Standards and Technology) SRM (standard reference material) 1648a (urban particulate matter) ou 1649b (urban dust) (Calas et al., 2017; Conte et al., 2017; Jesus et al., 2018; McWhinney et al., 2013a; Piacentini et al., 2019), le NIST SRM 26975 (diesel particulate matter) (Hellack et al., 2015; McWhinney et al., 2013a; Sauvain et al., 2013) ou l'ERM CZ 120 (fine dust PM₁₀ like) (Calas et al., 2017). Ces mêmes matériaux ont également été utilisés pour certains développements analytiques mais sans renseigner de valeurs indicatives de PO ou ROS-PM (Alaghmand and Blough, 2007; Shahpoury et al., 2019). De même, les protocoles de mesures utilisés et décrits dans la littérature sont très variés et suivant les conditions de mise en œuvre (e.g. utilisation de SFL), peuvent donner des résultats, en valeur absolue, assez différents. Enfin, une problématique non explicitement traitée dans la littérature concerne la conservation des échantillons de PM et leur stabilité à long terme notamment dans une optique de stockage de filtres pour des études épidémiologiques (Calas, 2017). Ainsi, pour l'heure, les résultats disponibles dans la littérature sont probablement difficilement directement comparables d'autant plus si les tests de détermination du PO et ROS-PM utilisés sont différents. De plus, les incertitudes de mesures associées ne sont généralement pas renseignées. Seule dans une très récente étude cette détermination a été réalisée par une approche GUM (Guide to the expression of uncertainty) (González et al., 2017; White, 2008) et permis d'estimer une incertitude de mesure associée à la mesure de PO^{DTT} de l'ordre 16 à 18 % (Molina et al., 2020b). Il faut noter toutefois que cette estimation ne prend pas en compte l'efficacité de la méthode d'extraction utilisée et de plus qu'elle n'est pas transposable à d'autres protocoles de mesure que celui présenté par les auteurs. Enfin, comme indiqué à diverses reprises et aussi par de nombreux auteurs, il semble donc essentiel de normaliser les méthodes de mesure de PO et ROS-PM (Ayres et al., 2008; Bates et al., 2019; Calas et al., 2019; Künzli et al., 2006).

Afin d'anticiper un nombre de données non uniformes, et non maîtrisées, sur différents sites en France, il serait opportun d'apporter des premiers éléments d'assurance et contrôle qualité pour ce type de mesures qui peuvent ensuite contribuer à un processus de normalisation. Cette première étape semble essentielle avant même de lancer un déploiement à plus grande échelle en plusieurs points du territoire du PO ou des ROS-PM. Cette démarche pourrait passer par l'organisation d'une comparaison inter-laboratoires (CIL) à l'échelle Européenne comprenant l'analyse de différents matériaux d'essai (solutions étalons, extrait de PM, filtres d'air ambiant, blanc de terrain) permettant d'évaluer plus précisément les biais à chaque étape de mesure et d'en améliorer les pratiques. Les trois tests, PO^{DTT} , PO^{GSH} et PO^{AA} , mentionnés ci-dessus, seraient à mettre en œuvre sur tous les matériaux d'essais par les laboratoires participants à la CIL. Enfin, l'analyse d'un MRC (type matériau NIST dont la composition chimique est bien connue), permettrait aussi de consolider la comparaison et de fournir des valeurs indicatives de référence pour celui-ci qui sont essentielles à terme dans le cadre de la mise en place d'un contrôle qualité. Compte tenu de la diversité des conditions opératoires existantes pour un même test de mesure du PO, et afin de tendre vers des protocoles plus harmonisés, il conviendrait que les participants mettent en œuvre leur propres protocoles, permettant d'évaluer les différences existantes actuellement, mais également de mettre en œuvre un protocole de mesure commun, même imparfait, permettant également d'évaluer les biais opérateurs. Le nombre de laboratoires réalisant ce type des mesures en France est de trois et en Europe au moins une dizaine sont déjà identifiés. Leur participation permettrait d'obtenir des résultats statistiquement représentatifs.

À la suite de cette étape d'assurance qualité, une seconde étape de déploiement sur quelques sites d'intérêt pourrait être envisagée afin d'améliorer les connaissances sur le PO. Les sites pourraient être choisis au sein des observatoires nationaux existants (CARA et MERA) du dispositif national de surveillance de la qualité de l'air afin de bénéficier leur répartition et couverture territoriale. Dans ce cadre, des prélèvements réguliers de PM_{10} sont réalisés et des caractérisations chimiques préliminaires (EC/OC, anions/cations...), voire parfois détaillées (dans le cadre d'études de sources de PM ou des surveillances, en HAP ou métaux, réalisées en parallèle) sont également disponibles. De plus, sur certains sites CARA multi-instrumentés, il serait possible de bénéficier d'une détermination des sources de PM basée sur de la mesure en continu (même si la fraction aérosol étudiée n'est pas forcément la même, PM_1 ou $PM_{2.5}$ vs PM_{10}).

Le coût de collecte des échantillons (filtres et prélèvements) étant déjà pris en charge dans le cadre de ces dispositifs, il resterait à prendre en charge un coût logistique, probablement marginal, d'acheminement des échantillons compte tenus de ceux déjà prévus pour l'analyses des échantillons dans ces programmes. Seul le coût lié à l'analyse des échantillons serait à prendre en compte. A l'heure actuelle le coût unitaire (par échantillon) pour la réalisation de trois tests combinés (PO^{DTT} , PO^{AA} et PO^{GSH}) est de l'ordre de 30 à 40 €. Ainsi, avec une base de prélèvements tous les trois jours, le coût de cette seconde étape s'élèverait à environ 5 k€/an/site (hors coûts d'exploitation et d'interprétation des données).

Ce déploiement à grande échelle permettrait de fournir des données essentielles pour des études épidémiologiques/toxicologiques visant à rendre compte plus explicitement des liens pouvant exister entre PO et effets sanitaires et biologiques des PM. Les résultats obtenus seront à mettre en lien avec ceux acquis à travers différentes initiatives de recherche lancées par ailleurs (e.g. projet GET OP STAND OP¹). L'ensemble des données permettrait d'alimenter la réflexion à plus long terme de la pertinence d'une potentielle mise en œuvre d'une surveillance de la qualité de l'air par la mesure du PO en complémentarité avec la mesure de la masse des particules.

Cette approche en deux temps permettrait de répondre aux besoins exprimés par l'ANSES (ANSES, 2019) d'harmonisation des méthodes de mesures du PO et de recherche sur son caractère prédictif en termes d'effet des PM sur la santé. De plus, compte tenu de l'intérêt que pourrait représenter l'utilisation de la mesure du PO pour l'étude des effets des PM sur la santé, mais aussi en termes de surveillance de la qualité de l'air, cette approche permettrait de disposer, en amont de futures discussions normatives ou réglementaires, de données « valides », si la mesure du PO venait à être discutée au niveau de groupes de travail européens et en particulier du CEN.

¹ GET OP STAND OP. Crossing Geochemistry, Exposure, health: Oxidative Potential, a first STANDardization before OPerativeness. <https://anr.fr/Project-ANR-19-CE34-0002>

10. REFERENCES

- Abrams, J. Y., Weber, R. J., Klein, M., Samat, S. E., Chang, H. H., Strickland, M. J., Verma, V., Fang, T., Bates, J. T., Mulholland, J. A., Russell, A. G. and Tolbert, P. E.: Associations between Ambient Fine Particulate Oxidative Potential and Cardiorespiratory Emergency Department Visits, *Environ. Health Perspect.*, 125(10), 107008, <https://doi.org/10.1289/EHP1545>, 2017.
- Akhtar, U. S., McWhinney, R. D., Rastogi, N., Abbatt, J. P. D., Evans, G. J. and Scott, J. A.: Cytotoxic and proinflammatory effects of ambient and source-related particulate matter (PM) in relation to the production of reactive oxygen species (ROS) and cytokine adsorption by particles, *Inhal. Toxicol.*, 22(sup2), 37–47, <https://doi.org/10.3109/08958378.2010.518377>, 2010.
- Al Hanai, A. H., Antkiewicz, D. S., Hemming, J. D. C., Shafer, M. M., Lai, A. M., Arhami, M., Hosseini, V. and Schauer, J. J.: Seasonal variations in the oxidative stress and inflammatory potential of PM_{2.5} in Tehran using an alveolar macrophage model. The role of chemical composition and sources, *Environ. Int.*, 123, 417–427, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.023>, 2019.
- Alaghmand, M. and Blough, N. V.: Source-Dependent Variation in Hydroxyl Radical Production by Airborne Particulate Matter, *Environ. Sci. Technol.*, 41(7), 2364–2370, <https://doi.org/10.1021/es061902o>, 2007.
- Albinet, A.: Caractérisation chimique des HAP et de leurs dérivés nitrés et oxygénés lors de l'épisode de pollution particulaire de mars 2014, LCSQA. <https://www.lcsqa.org/fr/rapport/2015/ineris/caracterisation-chimique-hap-leurs-derives-nitres-oxygenes-lors-episode-pollutio>, 2016.
- Albinet, A. and Tomaz, S.: Etude des dérivés nitrés et oxygénés des HAP (NHAP et OHAP) dans l'air ambiant de Grenoble en 2013: variations saisonnières, concentrations, sources, partition gaz/particule et évaluation de risque cancérigène, LCSQA. <https://www.lcsqa.org/fr/rapport/2013/ineris/etude-derives-nitres-oxygenes-hap-nhap-ohap-air-ambient-grenoble-2013-variations>, 2014.
- Albinet, A., Leoz-Garziandia, E., Budzinski, H. and Villenave, E.: Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrated PAHs and oxygenated PAHs in ambient air of the Marseilles area (South of France): Concentrations and sources, *Sci. Total Environ.*, 384(1–3), 280–292, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.04.028>, 2007.
- Albinet, A., Leoz-Garziandia, E., Budzinski, H., Villenave, E. and Jaffrezo, J.-L.: Nitrated and oxygenated derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air of two French alpine valleys Part 2: Particle size distribution, *Atmos. Environ.*, 42(1), 55–64, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.10.008>, 2008.
- Allen, J. O., Dookeran, N. M., Smith, K. A., Sarofim, A. F., Taghizadeh, K. and Lafleur, A. L.: Measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons associated with size-segregated atmospheric aerosols in Massachusetts, *Environ. Sci. Technol.*, 30, 1023, 1996.

Allen, J. O., Dookeran, N. M., Taghizadeh, K., Lafleur, A. L., Smith, K. A. and Sarofim, A. F.: Measurement of oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons associated with a size-segregated urban aerosol, *Environ. Sci. Technol.*, 31, 2064–2070, 1997.

Andrade, C., Molina, C., Sánchez, L. F., Manzano, C. A., Toro A, R. and Leiva G, M. A.: Exploring the oxidative potential and respiratory deposition of size-segregated particulate matter at an urban site, *J. South Am. Earth Sci.*, 102957, <https://doi.org/10.1016/j.jsames.2020.102957>, 2020.

ANSES: Particules de l'air ambiant extérieur. Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie., Saisine n°2014-SA-0156, ANSES, Maisons-Alfort (France). <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-de-lanses-particules-de-l%E2%80%99air-ambiant-ext%C3%A9rieur-effets-sanitaires-des-particules-de>, 2019.

Antiñolo, M., Willis, M. D., Zhou, S. and Abbatt, J. P. D.: Connecting the oxidation of soot to its redox cycling abilities, *Nat. Commun.*, 6(1), 1–7, <https://doi.org/10.1038/ncomms7812>, 2015.

Antonini, J. M., Clarke, R. W., Krishna Murthy, G. G., Sreekanthan, P., Jenkins, N., Eagar, T. W. and Brain, J. D.: Freshly generated stainless steel welding fume induces greater lung inflammation in rats as compared to aged fume, *Toxicol. Lett.*, 98(1), 77–86, [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00103-9), 1998.

Arangio, A. M., Tong, H., Socorro, J., Pöschl, U. and Shiraiwa, M.: Quantification of environmentally persistent free radicals and reactive oxygen species in atmospheric aerosol particles, *Atmospheric Chem. Phys.*, 16(20), 13105–13119, <https://doi.org/10.5194/acp-16-13105-2016>, 2016.

Arias, S., Molina, F. and Agudelo, J. R.: Palm oil biodiesel: An assessment of PAH emissions, oxidative potential and ecotoxicity of particulate matter, *J. Environ. Sci.*, 101, 326–338, <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.08.022>, 2021.

Atkinson, R. W., Samoli, E., Analitis, A., Fuller, G. W., Green, D. C., Anderson, H. R., Purdie, E., Dunster, C., Aitlhadj, L., Kelly, F. J. and Mudway, I. S.: Short-term associations between particle oxidative potential and daily mortality and hospital admissions in London, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 219(6), 566–572, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.06.004>, 2016.

Ayres, J. G., Borm, P., Cassee, F. R., Castranova, V., Donaldson, K., Ghio, A., Harrison, R. M., Hider, R., Kelly, F., Kooter, I. M., Marano, F., Maynard, R. L., Mudway, I., Nel, A., Sioutas, C., Smith, S., Baeza-Squiban, A., Cho, A., Duggan, S. and Froines, J.: Evaluating the Toxicity of Airborne Particulate Matter and Nanoparticles by Measuring Oxidative Stress Potential—A Workshop Report and Consensus Statement, *Inhal. Toxicol.*, 20(1), 75–99, <https://doi.org/10.1080/08958370701665517>, 2008.

Baeza, A.: Identification d'un indicateur du potentiel oxydant des particules atmosphériques (Projet POTOX), ADEME. <https://www.ademe.fr/identification-dun-indicateur-potentiel-oxydant-particules-atmospheriques>, last access: 24 April 2019, 2017.

Baeza, A. and Marano, F.: Pollution atmosphérique et maladies respiratoires - Un rôle central pour le stress oxydant, *médecine/sciences*, 23(5), 497–501, <https://doi.org/10.1051/medsci/2007235497>, 2007.

Barraza, F., Uzu, G., Jaffrezo, J.-L., Schreck, E., Budzinski, H., Le Menach, K., Dévier, M.-H., Guyard, H., Calas, A., Perez, M.-I., Villacreces, L.-A. and Maurice, L.: Contrasts in chemical composition and oxidative potential in PM₁₀ near flares in oil extraction and refining areas in Ecuador, *Atmos. Environ.*, 223, 117302, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2020.117302>, 2020.

Bates, J. T., Weber, R. J., Abrams, J., Verma, V., Fang, T., Klein, M., Strickland, M. J., Sarnat, S. E., Chang, H. H., Mulholland, J. A., Tolbert, P. E. and Russell, A. G.: Reactive Oxygen Species Generation Linked to Sources of Atmospheric Particulate Matter and Cardiorespiratory Effects, *Environ. Sci. Technol.*, 49(22), 13605–13612, <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02967>, 2015.

Bates, J. T., Weber, R. J., Verma, V., Fang, T., Ivey, C., Liu, C., Sarnat, S. E., Chang, H. H., Mulholland, J. A. and Russell, A.: Source impact modeling of spatiotemporal trends in PM_{2.5} oxidative potential across the eastern United States, *Atmos. Environ.*, 193, 158–167, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.08.055>, 2018.

Bates, J. T., Fang, T., Verma, V., Zeng, L., Weber, R. J., Tolbert, P. E., Abrams, J., Sarnat, S. E., Klein, M., Mulholland, J. A. and Russell, A. G.: Review of acellular assays of ambient particulate matter oxidative potential: methods and relationships with composition, sources, and health effects, *Environ. Sci. Technol.*, 53(8), 4003–4019, <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03430>, 2019.

Baulig, A., Garlatti, M., Bonvallot, V., Marchand, A., Barouki, R., Marano, F. and Baeza-Squiban, A.: Involvement of reactive oxygen species in the metabolic pathways triggered by diesel exhaust particles in human airway epithelial cells, *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, 285(3), L671–L679, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00419.2002>, 2003.

Berg, K. E., Clark, K. M., Li, X., Carter, E. M., Volckens, J. and Henry, C. S.: High-throughput, semi-automated dithiothreitol (DTT) assays for oxidative potential of fine particulate matter, *Atmos. Environ.*, 117132, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.117132>, 2019.

Biswas, S., Verma, V., Schauer, J. J., Cassee, F. R., Cho, A. K. and Sioutas, C.: Oxidative Potential of Semi-Volatile and Non Volatile Particulate Matter (PM) from Heavy-Duty Vehicles Retrofitted with Emission Control Technologies, *Environ. Sci. Technol.*, 43(10), 3905–3912, <https://doi.org/10.1021/es9000592>, 2009.

Bolton, J. L., Trush, M. A., Penning, T. M., Dryhurst, G. and Monks, T. J.: Role of Quinones in Toxicology, *Chem. Res. Toxicol.*, 13(3), 135–160, <https://doi.org/10.1021/tx9902082>, 2000.

Boogaard, H., Janssen, N. A. H., Fischer, P. H., Kos, G. P. A., Weijers, E. P., Cassee, F. R., van der Zee, S. C., de Hartog, J. J., Brunekreef, B. and Hoek, G.: Contrasts in Oxidative Potential and Other Particulate Matter Characteristics Collected Near Major Streets and Background Locations, *Environ. Health Perspect.*, 120(2), 185–191, <https://doi.org/10.1289/ehp.1103667>, 2012.

Borm, P. J. A., Kelly, F., Künzli, N., Schins, R. P. F. and Donaldson, K.: Oxidant generation by particulate matter: from biologically effective dose to a promising, novel metric, *Occup. Environ. Med.*, 64(2), 73–74, <https://doi.org/10.1136/oem.2006.029090>, 2007.

Brook, R. D., Rajagopalan, S., Pope, C. A., Brook, J. R., Bhatnagar, A., Diez-Roux, A. V., Holguin, F., Hong, Y., Luepker, R. V., Mittleman, M. A., Peters, A., Siscovick, D., Smith, S. C., Whitsel, L. and Kaufman, J. D.: Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease, *Circulation*, 121(21), 2331–2378, <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d8e1>, 2010.

Brown, R. A., Stevanovic, S., Bottle, S. and Ristovski, Z. D.: An instrument for the rapid quantification of PM-bound ROS: the Particle Into Nitroxide Quencher (PINQ), *Atmospheric Meas. Tech.*, 12(4), 2387–2401, <https://doi.org/10.5194/amt-12-2387-2019>, 2019.

Brown, R. A., Stevanovic, S., Bottle, S., Wang, H., Hu, Z., Wu, C., Wang, B. and Ristovski, Z.: Relationship between Atmospheric PM-Bound Reactive Oxygen Species, Their Half-Lives, and Regulated Pollutants: Investigation and Preliminary Model, *Environ. Sci. Technol.*, 54(8), 4995–5002, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b06643>, 2020.

Brunekreef, B. and Holgate, S. T.: Air pollution and health, *The Lancet*, 360(9341), 1233–1242, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11274-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11274-8), 2002.

Burnett, R., Chen, H., Szyszkowicz, M., Fann, N., Hubbell, B., Pope, C. A., Apte, J. S., Brauer, M., Cohen, A., Weichenthal, S., Coggins, J., Di, Q., Brunekreef, B., Frostad, J., Lim, S. S., Kan, H., Walker, K. D., Thurston, G. D., Hayes, R. B., Lim, C. C., Turner, M. C., Jerrett, M., Krewski, D., Gapstur, S. M., Diver, W. R., Ostro, B., Goldberg, D., Crouse, D. L., Martin, R. V., Peters, P., Pinault, L., Tjepkema, M., Donkelaar, A. van, Villeneuve, P. J., Miller, A. B., Yin, P., Zhou, M., Wang, L., Janssen, N. A. H., Marra, M., Atkinson, R. W., Tsang, H., Thach, T. Q., Cannon, J. B., Allen, R. T., Hart, J. E., Laden, F., Cesaroni, G., Forastiere, F., Weinmayr, G., Jaensch, A., Nagel, G., Concin, H. and Spadaro, J. V.: Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 115(38), 9592–9597, <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>, 2018.

Calas, A.: Pollution atmosphérique particulaire : développement de méthodologies non-invasives et acellulaires pour l'évaluation de l'impact sanitaire, Université Grenoble Alpes, 21 December <http://www.theses.fr/2017GREAU033>, last access: 28 June 2018, 2017.

Calas, A., Uzu, G., Martins, J. M. F., Voisin, D., Spadini, L., Lacroix, T. and Jaffrezo, J.-L.: The importance of simulated lung fluid (SLF) extractions for a more relevant evaluation of the oxidative potential of particulate matter, *Sci. Rep.*, 7(1), 11617, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11979-3>, 2017.

Calas, A., Uzu, G., Kelly, F. J., Houdier, S., Martins, J. M. F., Thomas, F., Molton, F., Charron, A., Dunster, C., Oliete, A., Jacob, V., Besombes, J.-L., Chevrier, F. and Jaffrezo, J.-L.: Comparison between five acellular oxidative potential measurement assays performed with detailed chemistry on PM10 samples from the city of Chamonix (France), *Atmos Chem Phys*, 18(11), 7863–7875, <https://doi.org/10.5194/acp-18-7863-2018>, 2018.

Calas, A., Uzu, G., Besombes, J.-L., Martins, J. M. F., Redaelli, M., Weber, S., Charron, A., Albinet, A., Chevrier, F., Brulfert, G., Mesbah, B., Favez, O. and Jaffrezou, J.-L.: Seasonal Variations and Chemical Predictors of Oxidative Potential (OP) of Particulate Matter (PM), for Seven Urban French Sites, *Atmosphere*, 10(11), 698, <https://doi.org/10.3390/atmos10110698>, 2019.

Campbell, S. J., Utinger, B., Lienhard, D. M., Paulson, S. E., Shen, J., Griffiths, P. T., Stell, A. C. and Kalberer, M.: Development of a Physiologically Relevant Online Chemical Assay To Quantify Aerosol Oxidative Potential, *Anal. Chem.*, 91(20), 13088–13095, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b03282>, 2019a.

Campbell, S. J., Stevanovic, S., Miljevic, B., Bottle, S. E., Ristovski, Z. and Kalberer, M.: Quantification of Particle-Bound Organic Radicals in Secondary Organic Aerosol, *Environ. Sci. Technol.*, 53(12), 6729–6737, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00825>, 2019b.

Canova, C., Minelli, C., Dunster, C., Kelly, F., Shah, P. L., Caneja, C., Tumilty, M. K. and Burney, P.: PM10 Oxidative Properties and Asthma and COPD, *Epidemiology*, 25(3), 467, <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000084>, 2014.

Charrier, J. G. and Anastasio, C.: Impacts of antioxidants on hydroxyl radical production from individual and mixed transition metals in a surrogate lung fluid, *Atmos. Environ.*, 45(40), 7555–7562, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.12.021>, 2011.

Charrier, J. G. and Anastasio, C.: On dithiothreitol (DTT) as a measure of oxidative potential for ambient particles: evidence for the importance of soluble transition metals, *Atmospheric Chem. Phys.*, 12(19), 9321–9333, <https://doi.org/10.5194/acp-12-9321-2012>, 2012.

Charrier, J. G. and Anastasio, C.: Rates of Hydroxyl Radical Production from Transition Metals and Quinones in a Surrogate Lung Fluid, *Environ. Sci. Technol.*, 49(15), 9317–9325, <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01606>, 2015.

Charrier, J. G., McFall, A. S., Richards-Henderson, N. K. and Anastasio, C.: Hydrogen Peroxide Formation in a Surrogate Lung Fluid by Transition Metals and Quinones Present in Particulate Matter, *Environ. Sci. Technol.*, 48(12), 7010–7017, <https://doi.org/10.1021/es501011w>, 2014.

Charrier, J. G., Richards-Henderson, N. K., Bein, K. J., McFall, A. S., Wexler, A. S. and Anastasio, C.: Oxidant production from source-oriented particulate matter. Part 1: Oxidative potential using the dithiothreitol (DTT) assay, *Atmospheric Chem. Phys.*, 15(5), 2327–2340, <https://doi.org/10.5194/acp-15-2327-2015>, 2015.

Charrier, J. G., McFall, A. S., Vu, K. K.-T., Baroi, J., Olea, C., Hasson, A. and Anastasio, C.: A bias in the “mass-normalized” DTT response – An effect of non-linear concentration-response curves for copper and manganese, *Atmos. Environ.*, 144, 325–334, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.08.071>, 2016.

Chen, J. Y., Jiang, H., Chen, S. J., Cullen, C., Ahmed, C. M. S. and Lin, Y.-H.: Characterization of electrophilicity and oxidative potential of atmospheric carbonyls, *Environ. Sci. Process. Impacts*, 21(5), 856–866, <https://doi.org/10.1039/C9EM00033J>, 2019a.

Chen, Q., Wang, M., Wang, Y., Zhang, L., Li, Y. and Han, Y.: Oxidative Potential of Water-Soluble Matter Associated with Chromophoric Substances in PM_{2.5} over Xi'an, China, *Environ. Sci. Technol.*, 53(15), 8574–8584, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01976>, 2019b.

Chen, X. and Hopke, P. K.: A chamber study of secondary organic aerosol formation by linalool ozonolysis, *Atmos. Environ.*, 43(25), 3935–3940, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2009.04.033>, 2009.

Cheung, K. L., Polidori, A., Ntziachristos, L., Tzamkiozis, T., Samaras, Z., Cassee, F. R., Gerlofs, M. and Sioutas, C.: Chemical Characteristics and Oxidative Potential of Particulate Matter Emissions from Gasoline, Diesel, and Biodiesel Cars, *Environ. Sci. Technol.*, 43(16), 6334–6340, <https://doi.org/10.1021/es900819t>, 2009.

Chirizzi, D., Cesari, D., Guascito, M. R., Dinoi, A., Giotta, L., Donato, A. and Contini, D.: Influence of Saharan dust outbreaks and carbon content on oxidative potential of water-soluble fractions of PM_{2.5} and PM₁₀, *Atmos. Environ.*, 163, 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.05.021>, 2017.

Cho, A. K., Sioutas, C., Miguel, A. H., Kumagai, Y., Schmitz, D. A., Singh, M., Eiguren-Fernandez, A. and Froines, J. R.: Redox activity of airborne particulate matter at different sites in the Los Angeles Basin, *Environ. Res.*, 99(1), 40–47, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.01.003>, 2005.

Chowdhury, P.-H., He, Q., Carmieli, R., Li, C., Rudich, Y. and Pardo, M.: Connecting the oxidative potential of secondary organic aerosols with Reactive Oxygen Species in exposed lung cells, *Environ. Sci. Technol.*, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04449>, 2019.

Chung, M. Y., Lazaro, R. A., Lim, D., Jackson, J., Lyon, J., Rendulic, D. and Hasson, A. S.: Aerosol-Borne Quinones and Reactive Oxygen Species Generation by Particulate Matter Extracts, *Environ. Sci. Technol.*, 40(16), 4880–4886, <https://doi.org/10.1021/es0515957>, 2006.

Cohn, C. A., Simon, S. R. and Schoonen, M. A.: Comparison of fluorescence-based techniques for the quantification of particle-induced hydroxyl radicals, *Part. Fibre Toxicol.*, 5(1), 2, <https://doi.org/10.1186/1743-8977-5-2>, 2008.

Conte, E., Canepari, S., Frasca, D. and Simonetti, G.: Oxidative Potential of Selected PM Components, *Proceedings*, 1(5), 108, <https://doi.org/10.3390/ecas2017-04131>, 2017.

Cooke, R. M., Wilson, A. M., Tuomisto, J. T., Morales, O., Tainio, M. and Evans, J. S.: A Probabilistic Characterization of the Relationship between Fine Particulate Matter and Mortality: Elicitation of European Experts, *Environ. Sci. Technol.*, 41(18), 6598–6605, <https://doi.org/10.1021/es0714078>, 2007.

Costabile, F., Gualtieri, M., Canepari, S., Tranfo, G., Consales, C., Grollino, M. G., Paci, E., Petralia, E., Pigini, D. and Simonetti, G.: Evidence of association between aerosol properties and in-vitro cellular oxidative response to PM₁, oxidative potential of PM_{2.5}, a biomarker of RNA oxidation, and its dependency on combustion sources, *Atmos. Environ.*, 213, 444–455, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.06.023>, 2019.

Costabile, F., Gualtieri, M., Ancona, C., Canepari, S. and Decesari, S.: Ultrafine Particle Features Associated with Pro-Inflammatory and Oxidative Responses: Implications for Health Studies, *Atmosphere*, 11(4), 414, <https://doi.org/10.3390/atmos11040414>, 2020.

Crilley, L. R., Knibbs, L. D., Miljevic, B., Cong, X., Fairfull-Smith, K. E., Bottle, S. E., Ristovski, Z. D., Ayoko, G. A. and Morawska, L.: Concentration and oxidative potential of on-road particle emissions and their relationship with traffic composition: Relevance to exposure assessment, *Atmos. Environ.*, 59, 533–539, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.05.039>, 2012.

Crobeddu, B., Aragao-Santiago, L., Bui, L.-C., Boland, S. and Baeza Squiban, A.: Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress, *Environ. Pollut.*, 230, 125–133, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.051>, 2017.

Crobeddu, B., Baudrimont, I., Deweirdt, J., Sciare, J., Badel, A., Camproux, A.-C., Bui, L. C. and Baeza-Squiban, A.: Lung Antioxidant Depletion: A Predictive Indicator of Cellular Stress Induced by Ambient Fine Particles, *Environ. Sci. Technol.*, 54(4), 2360–2369, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05990>, 2020.

Daellenbach, K. R., Uzu, G., Jiang, J., Cassagnes, L.-E., Leni, Z., Vlachou, A., Stefanelli, G., Canonaco, F., Weber, S., Segers, A., Kuenen, J. J. P., Schaap, M., Favez, O., Albinet, A., Aksoyoglu, S., Dommen, J., Baltensperger, U., Geiser, M., El Haddad, I., Jaffrezo, J.-L. and Prévôt, A. S. H.: Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe, *Nature*, 587(7834), 414–419, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2902-8>, 2020.

De Vizcaya-Ruiz, A., Gutiérrez-Castillo, M. E., Uribe-Ramirez, M., Cebrián, M. E., Mugica-Alvarez, V., Sepúlveda, J., Rosas, I., Salinas, E., Garcia-Cuellar, C., Martínez, F., Alfaro-Moreno, E., Torres-Flores, V., Osornio-Vargas, A., Sioutas, C., Fine, P. M., Singh, M., Geller, M. D., Kuhn, T., Miguel, A. H., Eiguren-Fernandez, A., Schiestl, R. H., Reliene, R. and Froines, J.: Characterization and in vitro biological effects of concentrated particulate matter from Mexico City, *Atmos. Environ.*, 40, 583–592, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2005.12.073>, 2006.

Delfino, R. J., Sioutas, C. and Malik, S.: Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health, *Environ. Health Perspect.*, 113(8), 934–946, <https://doi.org/10.1289/ehp.7938>, 2005.

Delfino, R. J., Staimer, N., Tjoa, T., Gillen, D. L., Schauer, J. J. and Shafer, M. M.: Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel, *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 23(5), 466–473, <https://doi.org/10.1038/jes.2013.25>, 2013.

Dhalla, N. S., Temsah, R. M. and Netticadan, T.: Role of oxidative stress in cardiovascular diseases, *J. Hypertens.*, 18(6), 655–673, 2000.

Di Filippo, P., Riccardi, C., Pomata, D. and Buiarelli, F.: Concentrations of PAHs, and nitro- and methyl- derivatives associated with a size-segregated urban aerosol, *Atmos. Environ.*, 44(23), 2742–2749, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.04.035>, 2010.

Di Stefano, E., Eiguren-Fernandez, A., Delfino, R. J., Sioutas, C., Froines, J. R. and Cho, A. K.: Determination of metal-based hydroxyl radical generating capacity of ambient and diesel exhaust particles, *Inhal. Toxicol.*, 21(9), 731–738, <https://doi.org/10.1080/08958370802491433>, 2009.

Donaldson, K., Brown, D. M., Mitchell, C., Dineva, M., Beswick, P. H., Gilmour, P. and MacNee, W.: Free radical activity of PM₁₀: iron-mediated generation of hydroxyl radicals, *Environ. Health Perspect.*, 105(Suppl 5), 1285–1289, 1997.

Donaldson, K., Stone, V., Seaton, A. and MacNee, W.: Ambient Particle Inhalation and the Cardiovascular System: Potential Mechanisms, *Environ. Health Perspect.*, 109, 523–527, <https://doi.org/10.2307/3454663>, 2001.

Dou, J., Lin, P., Kuang, B.-Y. and Yu, J. Z.: Reactive Oxygen Species Production Mediated by Humic-like Substances in Atmospheric Aerosols: Enhancement Effects by Pyridine, Imidazole, and Their Derivatives, *Environ. Sci. Technol.*, 49(11), 6457–6465, <https://doi.org/10.1021/es5059378>, 2015.

Eiguren-Fernandez, A., Kreisberg, N. and Hering, S.: An online monitor of the oxidative capacity of aerosols (o-MOCA), *Atmospheric Meas. Tech.*, 10(2), 633–644, <https://doi.org/10.5194/amt-10-633-2017>, 2017.

European Official Journal: Directive 2004/107/CE of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air (26/01/2005)., *Off. J.*, L23, 3–16, 2005.

European Official Journal: Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council, , L348, 84–97, 2008.

Fan, X., Li, M., Cao, T., Cheng, C., Li, F., Xie, Y., Wei, S., Song, J. and Peng, P.: Optical properties and oxidative potential of water- and alkaline-soluble brown carbon in smoke particles emitted from laboratory simulated biomass burning, *Atmos. Environ.*, 194, 48–57, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.09.025>, 2018.

Fang, T., Verma, V., Guo, H., King, L. E., Edgerton, E. S. and Weber, R. J.: A semi-automated system for quantifying the oxidative potential of ambient particles in aqueous extracts using the dithiothreitol (DTT) assay: results from the Southeastern Center for Air Pollution and Epidemiology (SCAPE), *Atmospheric Meas. Tech.*, 8(1), 471–482, <https://doi.org/10.5194/amt-8-471-2015>, 2015.

Fang, T., Verma, V., Bates, J. T., Abrams, J., Klein, M., Strickland, M. J., Sarnat, S. E., Chang, H. H., Mulholland, J. A., Tolbert, P. E., Russell, A. G. and Weber, R. J.: Oxidative potential of ambient water-soluble PM_{2.5} in the southeastern United States: contrasts in sources and health associations between ascorbic acid (AA) and dithiothreitol (DTT) assays, *Atmos Chem Phys*, 16(6), 3865–3879, <https://doi.org/10.5194/acp-16-3865-2016>, 2016.

Fang, T., Zeng, L., Gao, D., Verma, V., Stefaniak, A. B. and Weber, R. J.: Ambient Size Distributions and Lung Deposition of Aerosol Dithiothreitol-Measured Oxidative Potential: Contrast between Soluble and Insoluble Particles, *Environ. Sci. Technol.*, 51(12), 6802–6811, <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01536>, 2017a.

Fang, T., Guo, H., Zeng, L., Verma, V., Nenes, A. and Weber, R. J.: Highly Acidic Ambient Particles, Soluble Metals, and Oxidative Potential: A Link between Sulfate and Aerosol Toxicity, *Environ. Sci. Technol.*, 51(5), 2611–2620, <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b06151>, 2017b.

Fang, T., Lakey, P. S. J., Weber, R. J. and Shiraiwa, M.: Oxidative Potential of Particulate Matter and Generation of Reactive Oxygen Species in Epithelial Lining Fluid, *Environ. Sci. Technol.*, 53(21), 12784–12792, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03823>, 2019.

Favez, O. and Leoz, E.: Description du programme CARA du dispositif national de surveillance de la qualité de l'air, LCSQA. <https://www.lcsqa.org/fr/rapport/2014/ineris/description-programme-cara-dispositif-national-surveillance-qualite-air>, 2014.

Foucaud, L., Wilson, M. R., Brown, D. M. and Stone, V.: Measurement of reactive species production by nanoparticles prepared in biologically relevant media, *Toxicol. Lett.*, 174(1), 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.08.001>, 2007.

Fox, J. R., Cox, D. P., Drury, B. E., Gould, T. R., Kavanagh, T. J., Paulsen, M. H., Sheppard, L., Simpson, C. D., Stewart, J. A., Larson, T. V. and Kaufman, J. D.: Chemical characterization and in vitro toxicity of diesel exhaust particulate matter generated under varying conditions, *Air Qual. Atmosphere Health*, 8(5), 507–519, <https://doi.org/10.1007/s11869-014-0301-8>, 2015.

Fujitani, Y., Furuyama, A., Tanabe, K. and Hirano, S.: Comparison of Oxidative Abilities of PM_{2.5} Collected at Traffic and Residential Sites in Japan. Contribution of Transition Metals and Primary and Secondary Aerosols, *Aerosol Air Qual. Res.*, 17(2), 574–587, <https://doi.org/10.4209/aaqr.2016.07.0291>, 2017.

Fuller, S. J., Wragg, F. P. H., Nutter, J. and Kalberer, M.: Comparison of on-line and off-line methods to quantify reactive oxygen species (ROS) in atmospheric aerosols, *Atmos. Environ.*, 92, 97–103, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.04.006>, 2014.

Fushimi, A., Saitoh, K., Hayashi, K., Ono, K., Fujitani, Y., Villalobos, A. M., Shelton, B. R., Takami, A., Tanabe, K. and Schauer, J. J.: Chemical characterization and oxidative potential of particles emitted from open burning of cereal straws and rice husk under flaming and smoldering conditions, *Atmos. Environ.*, 163, 118–127, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.05.037>, 2017.

Gao, D., Ripley, S., Weichenthal, S. and Godri Pollitt, K. J.: Ambient particulate matter oxidative potential: Chemical determinants, associated health effects, and strategies for risk management, *Free Radic. Biol. Med.*, 151, 7–25, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.028>, 2020a.

Gao, D., Godri Pollitt, K. J., Mulholland, J. A., Russell, A. G. and Weber, R. J.: Characterization and comparison of PM_{2.5} oxidative potential assessed by two acellular assays, *Atmospheric Chem. Phys.*, 20(9), 5197–5210, <https://doi.org/10.5194/acp-20-5197-2020>, 2020b.

Gao, D., Mulholland, J. A., Russell, A. G. and Weber, R. J.: Characterization of water-insoluble oxidative potential of PM_{2.5} using the dithiothreitol assay, *Atmos. Environ.*, 224, 117327, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2020.117327>, 2020c.

Geller, M. D., Ntziachristos, L., Mamakos, A., Samaras, Z., Schmitz, D. A., Froines, J. R. and Sioutas, C.: Physicochemical and redox characteristics of particulate matter (PM) emitted from gasoline and diesel passenger cars, *Atmos. Environ.*, 40(36), 6988–7004, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2006.06.018>, 2006.

Gerlofs-Nijland, M. E., Totlandsdal, A. I., Tzankiozis, T., Leseman, D. L. A. C., Samaras, Z., Låg, M., Schwarze, P., Ntziachristos, L. and Cassee, F. R.: Cell Toxicity and Oxidative Potential of Engine Exhaust Particles: Impact of Using Particulate Filter or Biodiesel Fuel Blend, *Environ. Sci. Technol.*, 47(11), 5931–5938, <https://doi.org/10.1021/es305330y>, 2013.

Godoi, R. H. M., Polezer, G., Borillo, G. C., Brown, A., Valebona, F. B., Silva, T. O. B., Ingberman, A. B. G., Nalin, M., Yamamoto, C. I., Potgieter-Vermaak, S., Penteado Neto, R. A., de Marchi, M. R. R., Saldiva, P. H. N., Pauliquevis, T. and Godoi, A. F. L.: Influence on the oxidative potential of a heavy-duty engine particle emission due to selective catalytic reduction system and biodiesel blend, *Sci. Total Environ.*, 560–561, 179–185, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.018>, 2016.

Godri, K. J., Duggan, S. T., Fuller, G. W., Baker, T., Green, D., Kelly, F. J. and Mudway, I. S.: Particulate Matter Oxidative Potential from Waste Transfer Station Activity, *Environ. Health Perspect.*, 118(4), 493–498, <https://doi.org/10.1289/ehp.0901303>, 2010a.

Godri, K. J., Green, D. C., Fuller, G. W., Dall'Osto, M., Beddows, D. C., Kelly, F. J., Harrison, R. M. and Mudway, I. S.: Particulate Oxidative Burden Associated with Firework Activity, *Environ. Sci. Technol.*, 44(21), 8295–8301, <https://doi.org/10.1021/es1016284>, 2010b.

Godri, K. J., Harrison, R. M., Evans, T., Baker, T., Dunster, C., Mudway, I. S. and Kelly, F. J.: Increased Oxidative Burden Associated with Traffic Component of Ambient Particulate Matter at Roadside and Urban Background Schools Sites in London, *PLOS ONE*, 6(7), e21961, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021961>, 2011.

González, A. G., Herrador, M. Á., GarcíaAsuero, A. and Martín, J.: A Practical Way to ISO/GUM Measurement Uncertainty for Analytical Assays Including In-House Validation Data, *Qual. Control Lab.*, <https://doi.org/10.5772/intechopen.72048>, 2017.

Gualtieri, M., Grollino, M. G., Consales, C., Costabile, F., Manigrasso, M., Avino, P., Aufderheide, M., Cordelli, E., Di Liberto, L., Petralia, E., Raschellà, G., Stracquadanio, M., Wiedensohler, A., Pacchierotti, F. and Zanini, G.: Is it the time to study air pollution effects under environmental conditions? A case study to support the shift of in vitro toxicology from the bench to the field, *Chemosphere*, 207, 552–564, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.05.130>, 2018.

Gulliver, J., Morley, D., Dunster, C., McCrea, A., van Nunen, E., Tsai, M.-Y., Probst-Hensch, N., Eeftens, M., Imboden, M., Ducret-Stich, R., Naccarati, A., Galassi, C., Ranzi, A., Nieuwenhuijsen, M., Curto, A., Donaire-Gonzalez, D., Cirach, M., Vermeulen, R., Vineis, P., Hoek, G. and Kelly, F. J.: Land use regression models for the oxidative potential of fine particles (PM_{2.5}) in five European areas, *Environ. Res.*, 160, 247–255, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.002>, 2018.

Hellack, B., Yang, A., Cassee, F. R., Janssen, N. A. H., Schins, R. P. F. and Kuhlbusch, T. A. J.: Intrinsic hydroxyl radical generation measurements directly from sampled filters as a metric for the oxidative potential of ambient particulate matter, *J. Aerosol Sci.*, 72, 47–55, <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2014.02.003>, 2014.

Hellack, B., Quass, U., Nickel, C., Wick, G., Schins, R. P. F. and Kuhlbusch, T. A. J.: Oxidative potential of particulate matter at a German motorway, *Environ. Sci. Process. Impacts*, 17(4), 868–876, <https://doi.org/10.1039/C4EM00605D>, 2015.

Hellack, B., Nickel, C., Albrecht, C., Kuhlbusch, T. A. J., Boland, S., Baeza-Squiban, A., Wohlleben, W. and Schins, R. P. F.: Analytical methods to assess the oxidative potential of nanoparticles: a review, *Environ. Sci. Nano*, 4(10), 1920–1934, <https://doi.org/10.1039/C7EN00346C>, 2017a.

Hellack, B., Sugiri, D., Schins, R. P. F., Schikowski, T., Krämer, U., Kuhlbusch, T. A. J. and Hoffmann, B.: Land use regression modeling of oxidative potential of fine particles, NO₂, PM_{2.5} mass and association to type two diabetes mellitus, *Atmos. Environ.*, 171, 181–190, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.10.017>, 2017b.

Hogervorst, J. G. F., Kok, T. M. C. M. de, Briedé, J. J., Wesseling, G., Kleinjans, J. C. S. and Schayck, C. P. van: Relationship between Radical Generation by Urban Ambient Particulate Matter and Pulmonary Function of School Children, *J. Toxicol. Environ. Health A*, 69(3), 245–262, <https://doi.org/10.1080/15287390500227431>, 2006.

Hu, S., Polidori, A., Arhami, M., Shafer, M. M., Schauer, J. J., Cho, A. and Sioutas, C.: Redox activity and chemical speciation of size fractionated PM in the communities of the Los Angeles-Long Beach harbor, *Atmospheric Chem. Phys.*, 8(21), 6439–6451, <https://doi.org/10.5194/acp-8-6439-2008>, 2008.

Huang, W., Zhang, Y., Zhang, Y., Fang, D. and Schauer, J. J.: Optimization of the Measurement of Particle-Bound Reactive Oxygen Species with 2',7'-dichlorofluorescein (DCFH), *Water. Air. Soil Pollut.*, 227(5), 164, <https://doi.org/10.1007/s11270-016-2860-9>, 2016.

Hung, H.-F. and Wang, C.-S.: Experimental determination of reactive oxygen species in Taipei aerosols, *J. Aerosol Sci.*, 32(10), 1201–1211, [https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(01\)00051-9](https://doi.org/10.1016/S0021-8502(01)00051-9), 2001.

Janssen, N. A. H., Yang, A., Strak, M., Steenhof, M., Hellack, B., Gerlofs-Nijland, M. E., Kuhlbusch, T., Kelly, F., Harrison, R., Brunekreef, B., Hoek, G. and Cassee, F.: Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics, *Sci. Total Environ.*, 472, 572–581, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.099>, 2014.

Janssen, N. A. H., Strak, M., Yang, A., Hellack, B., Kelly, F. J., Kuhlbusch, T. A. J., Harrison, R. M., Brunekreef, B., Cassee, F. R., Steenhof, M. and Hoek, G.: Associations between three specific a-cellular measures of the oxidative potential of particulate matter and markers of acute airway and nasal inflammation in healthy volunteers, *Occup. Environ. Med.*, 72(1), 49–56, <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102303>, 2015.

Jedynska, A., Hoek, G., Wang, M., Yang, A., Eeftens, M., Cyrus, J., Keuken, M., Ampe, C., Beelen, R., Cesaroni, G., Forastiere, F., Cirach, M., de Hoogh, K., De Nazelle, A., Nystad, W., Akhlaghi, H. M., Declercq, C., Stempfelet, M., Eriksen, K. T., Dimakopoulou, K., Lanki, T., Meliefste, K., Nieuwenhuijsen, M., Yli-Tuomi, T., Raaschou-Nielsen, O., Janssen, N. A. H., Brunekreef, B. and Kooter, I. M.: Spatial variations and development of land use regression models of oxidative potential in ten European study areas, *Atmos. Environ.*, 150, 24–32, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.11.029>, 2017.

Jeng, H. A.: Chemical composition of ambient particulate matter and redox activity, *Environ. Monit. Assess.*, 169(1), 597–606, <https://doi.org/10.1007/s10661-009-1199-8>, 2010.

Jeong, C.-H., Traub, A., Huang, A., Hilker, N., Wang, J. M., Herod, D., Dabek-Zlotorzynska, E., Celo, V. and Evans, G. J.: Long-term analysis of PM_{2.5} from 2004 to 2017 in Toronto: Composition, sources, and oxidative potential, *Environ. Pollut.*, 263, 114652, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114652>, 2020.

Jesus, R. M. de, Mosca, A. C., Guarieiro, A. L. N., Rocha, G. O. da, Andrade, J. B. de, Jesus, R. M. de, Mosca, A. C., Guarieiro, A. L. N., Rocha, G. O. da and Andrade, J. B. de: In vitro Evaluation of Oxidative Stress Caused by Fine Particles (PM_{2.5}) Exhausted from Heavy-Duty Vehicles Using Diesel/Biodiesel Blends under Real World Conditions, *J. Braz. Chem. Soc.*, 29(6), 1268–1277, <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170223>, 2018.

Jiang, H. and Jang, M.: Dynamic Oxidative Potential of Atmospheric Organic Aerosol under Ambient Sunlight, *Environ. Sci. Technol.*, 52(13), 7496–7504, <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00148>, 2018.

Jiang, H., Jang, M., Sabo-Attwood, T. and Robinson, S. E.: Oxidative potential of secondary organic aerosols produced from photooxidation of different hydrocarbons using outdoor chamber under ambient sunlight, *Atmos. Environ.*, 131, 382–389, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.02.016>, 2016.

Jiang, H., Ahmed, C. M. S., Canchola, A., Chen, J. Y. and Lin, Y.-H.: Use of Dithiothreitol Assay to Evaluate the Oxidative Potential of Atmospheric Aerosols, *Atmosphere*, 10(10), 571, <https://doi.org/10.3390/atmos10100571>, 2019.

Josipovic, M., Leal-Liousse, C., Crobeddu, B., Baeza-Squiban, A., Segakweng, C. K., Galy-Lacaux, C., Beukes, J. P., Zyl, P. G. van and Fourie, G.: Aerosol characterisation including oxidative potential as a proxy of health impact:, *Clean Air J.*, 29(2), <https://doi.org/10.17159/caj/2019/29/2.7517>, 2019.

Jovanovic, M. V., Savic, J. Z., Salimi, F., Stevanovic, S., Brown, R. A., Jovasevic-Stojanovic, M., Manojlovic, D., Bartonova, A., Bottle, S. and Ristovski, Z. D.: Measurements of Oxidative Potential of Particulate Matter at Belgrade Tunnel; Comparison of BPEAnit, DTT and DCFH Assays, *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, 16(24), 4906, <https://doi.org/10.3390/ijerph16244906>, 2019.

Jung, H., Guo, B., Anastasio, C. and Kennedy, I. M.: Quantitative measurements of the generation of hydroxyl radicals by soot particles in a surrogate lung fluid, *Atmos. Environ.*, 40(6), 1043–1052, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2005.11.015>, 2006.

Karavalakis, G., Gysel, N., Schmitz, D. A., Cho, A. K., Sioutas, C., Schauer, J. J., Cocker, D. R. and Durbin, T. D.: Impact of biodiesel on regulated and unregulated emissions, and redox and proinflammatory properties of PM emitted from heavy-duty vehicles, *Sci. Total Environ.*, 584–585, 1230–1238, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.187>, 2017.

Kelly, F. J.: Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects, *Occup. Environ. Med.*, 60(8), 612–616, <https://doi.org/10.1136/oem.60.8.612>, 2003.

Keyte, I. J., Harrison, R. M. and Lammel, G.: Chemical reactivity and long-range transport potential of polycyclic aromatic hydrocarbons – a review, *Chem. Soc. Rev.*, 42(24), 9333–9391, <https://doi.org/10.1039/C3CS60147A>, 2013.

King, L. E. and Weber, R. J.: Development and testing of an online method to measure ambient fine particulate reactive oxygen species (ROS) based on the 2',7'-dichlorofluorescein (DCFH) assay, *Atmospheric Meas. Tech.*, 6(7), 1647–1658, <https://doi.org/10.5194/amt-6-1647-2013>, 2013.

Koehler, K. A., Shapiro, J., Sameenoi, Y., Henry, C. and Volckens, J.: Laboratory Evaluation of a Microfluidic Electrochemical Sensor for Aerosol Oxidative Load, *Aerosol Sci. Technol.*, 48(5), 489–497, <https://doi.org/10.1080/02786826.2014.891722>, 2014.

Kramer, A. J., Rattanavaraha, W., Zhang, Z., Gold, A., Surratt, J. D. and Lin, Y.-H.: Assessing the oxidative potential of isoprene-derived epoxides and secondary organic aerosol, *Atmos. Environ.*, 130, 211–218, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.10.018>, 2016.

Kuang, X. M., Scott, J. A., Rocha, G. O. da, Betha, R., Price, D. J., Russell, L. M., Cocker, D. R. and Paulson, S. E.: Hydroxyl radical formation and soluble trace metal content in particulate matter from renewable diesel and ultra low sulfur diesel in at-sea operations of a research vessel, *Aerosol Sci. Technol.*, 51(2), 147–158, <https://doi.org/10.1080/02786826.2016.1271938>, 2017.

Kuenzli, N., Shi, T., Goetschi, T., Kelly, F., Mudway, I., Burney, P., Forsberg, B., Heinrich, J., Jarvis, D., Soon, A., Luczynska, C., Payo-Losa, F., Poli, A., Weyler, J., Hazenkamp, M., Norback, D. and Borm, P.: Beyond the mass: oxidative properties of PM_{2.5} in the European community respiratory health survey (ECHRS), *Epidemiology*, 15(4), S43, 2004.

Künzli, N., Mudway, I. S., Götschi, T., Shi, T., Kelly, F. J., Cook, S., Burney, P., Forsberg, B., Gauderman, J. W., Hazenkamp, M. E., Heinrich, J., Jarvis, D., Norbäck, D., Payo-Losa, F., Poli, A., Sunyer, J. and Borm, P. J. A.: Comparison of Oxidative Properties, Light Absorbance, and Total and Elemental Mass Concentration of Ambient PM_{2.5} Collected at 20 European Sites, *Environ. Health Perspect.*, 114(5), 684–690, <https://doi.org/10.1289/ehp.8584>, 2006.

Lahey, P. S. J., Berkemeier, T., Tong, H., Arangio, A. M., Lucas, K., Pöschl, U. and Shiraiwa, M.: Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract, *Sci. Rep.*, 6, 32916, <https://doi.org/10.1038/srep32916>, 2016.

Laulagnet, A., Sauvain, J. J., Concha-Lozano, N., Riediker, M. and Suárez, G.: Sensitive Photonic System to Measure Oxidative Potential of Airborne Nanoparticles and ROS Levels in Exhaled Air, *Procedia Eng.*, 120, 632–636, <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.08.659>, 2015.

Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., Sempf, J., Wang, M. Y., Oberley, T., Froines, J. and Nel, A.: Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage, *Environ. Health Perspect.*, 111(4), 455–460, <https://doi.org/10.1289/ehp.6000>, 2003.

Li, Y., Zhu, T., Zhao, J. and Xu, B.: Interactive Enhancements of Ascorbic Acid and Iron in Hydroxyl Radical Generation in Quinone Redox Cycling, *Environ. Sci. Technol.*, 46(18), 10302–10309, <https://doi.org/10.1021/es301834r>, 2012.

Lin, M. and Yu, J. Z.: Assessment of Interactions between Transition Metals and Atmospheric Organics: Ascorbic Acid Depletion and Hydroxyl Radical Formation in Organic-Metal Mixtures, *Environ. Sci. Technol.*, 54(3), 1431–1442, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07478>, 2020.

Liu, F., Saavedra, M. G., Champion, J. A., Griendling, K. K. and Ng, N. L.: Prominent Contribution of Hydrogen Peroxide to Intracellular Reactive Oxygen Species Generated upon Exposure to Naphthalene Secondary Organic Aerosols, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 7(3), 171–177, <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.9b00773>, 2020a.

Liu, Q., Zhang, Y., Liu, Y. and Zhang, M.: Characterization of springtime airborne particulate matter-bound reactive oxygen species in Beijing, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 21(15), 9325–9333, <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2843-6>, 2014.

Liu, Q., Lu, Z., Xiong, Y., Huang, F., Zhou, J. and Schauer, J. J.: Oxidative potential of ambient PM_{2.5} in Wuhan and its comparisons with eight areas of China, *Sci. Total Environ.*, 701, 134844, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134844>, 2020b.

Liu, Q., Shahpoury, P., Liggio, J., Harner, T., Li, K., Lee, P. and Li, S.-M.: Understanding the Key Role of Atmospheric Processing in Determining the Oxidative Potential of Airborne Engineered Nanoparticles, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 7(1), 7–13, <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.9b00700>, 2020c.

Ma, S., Ren, K., Liu, X., Chen, L., Li, M., Li, X., Yang, J., Huang, B., Zheng, M. and Xu, Z.: Production of hydroxyl radicals from Fe-containing fine particles in Guangzhou, China, *Atmos. Environ.*, 123, 72–78, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.10.057>, 2015.

Ma, Y., Cheng, Y., Qiu, X., Cao, G., Fang, Y., Wang, J., Zhu, T., Yu, J. and Hu, D.: Sources and oxidative potential of water-soluble humic-like substances (HULIS_{WS}) in fine particulate matter (PM_{2.5}) in Beijing, *Atmospheric Chem. Phys.*, 18(8), 5607–5617, <https://doi.org/10.5194/acp-18-5607-2018>, 2018.

Maikawa, C., Weichenthal, S., Wheeler, A. J., Dobbin, N. A., Smargiassi, S., Evans, G., Liu, L., Goldberg, M. S. and Pollitt, K. J. G.: Particulate Oxidative Burden as a Predictor of Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma, *Environ. Health Perspect.*, 124(10), 1616–1622, <https://doi.org/10.1289/EHP175>, 2016.

Manfrin, A., Nizkorodov, S. A., Malecha, K. T., Getzinger, G. J., McNeill, K. and Borduas-Dedekind, N.: Reactive Oxygen Species Production from Secondary Organic Aerosols: The Importance of Singlet Oxygen, *Environ. Sci. Technol.*, 53(15), 8553–8562, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01609>, 2019.

Manigrasso, M., Simonetti, G., Astolfi, M. L., Perrino, C., Canepari, S., Protano, C., Antonucci, A., Avino, P. and Vitali, M.: Oxidative Potential Associated with Urban Aerosol Deposited into the Respiratory System and Relevant Elemental and Ionic Fraction Contributions, *Atmosphere*, 11(1), 6, <https://doi.org/10.3390/atmos11010006>, 2020.

McWhinney, R. D., Badali, K., Liggio, J., Li, S.-M. and Abbatt, J. P. D.: Filterable Redox Cycling Activity: A Comparison between Diesel Exhaust Particles and Secondary Organic Aerosol Constituents, *Environ. Sci. Technol.*, 47(7), 3362–3369, <https://doi.org/10.1021/es304676x>, 2013a.

McWhinney, R. D., Zhou, S. and Abbatt, J. P. D.: Naphthalene SOA: redox activity and naphthoquinone gas–particle partitioning, *Atmospheric Chem. Phys.*, 13(19), 9731–9744, <https://doi.org/10.5194/acp-13-9731-2013>, 2013b.

Miljevic, B., Heringa, M. F., Keller, A., Meyer, N. K., Good, J., Lauber, A., DeCarlo, P. F., Fairfull-Smith, K. E., Nussbaumer, T., Burtscher, H., Prevot, A. S. H., Baltensperger, U., Bottle, S. E. and Ristovski, Z. D.: Oxidative potential of logwood and pellet burning particles assessed by a novel profluorescent nitroxide probe, *Environ. Sci. Technol.*, 44(17), 6601–6607, <https://doi.org/10.1021/es100963y>, 2010.

Miljevic, B., Hedayat, F., Stevanovic, S., Fairfull-Smith, K. E., Bottle, S. E. and Ristovski, Z. D.: To Sonicate or Not to Sonicate PM Filters: Reactive Oxygen Species Generation Upon Ultrasonic Irradiation, *Aerosol Sci. Technol.*, 48(12), 1276–1284, <https://doi.org/10.1080/02786826.2014.981330>, 2014.

Moldanová, J., Fridell, E., Winnes, H., Holmin-Fridell, S., Boman, J., Jedynska, A., Tishkova, V., Demirdjian, B., Joulie, S., Bladt, H., Ivleva, N. P. and Niessner, R.: Physical and chemical characterisation of PM emissions from two ships operating in European Emission Control Areas, *Atmospheric Meas. Tech.*, 6(12), 3577–3596, <https://doi.org/10.5194/amt-6-3577-2013>, 2013.

Molina, C., Toro A., R., Manzano, C. A., Canepari, S., Massimi, L. and Leiva-Guzmán, M. A.: Airborne Aerosols and Human Health: Leapfrogging from Mass Concentration to Oxidative Potential, *Atmosphere*, 11(9), 917, <https://doi.org/10.3390/atmos11090917>, 2020a.

Molina, C., Andrade, C., Manzano, C. A., Richard Toro, A., Verma, V. and Leiva-Guzmán, M. A.: Dithiothreitol-based oxidative potential for airborne particulate matter: an estimation of the associated uncertainty, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 27(23), 29672–29680, <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09508-3>, 2020b.

Mousavi, A., Sowlat, M. H., Hasheminassab, S., Polidori, A., Shafer, M. M., Schauer, J. J. and Sioutas, C.: Impact of emissions from the Ports of Los Angeles and Long Beach on the oxidative potential of ambient PM_{0.25} measured across the Los Angeles County, *Sci. Total Environ.*, 651, 638–647, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.155>, 2019.

Mudway, I. S., Stenfors, N., Duggan, S. T., Roxborough, H., Zielinski, H., Marklund, S. L., Blomberg, A., Frew, A. J., Sandström, T. and Kelly, F. J.: An in vitro and in vivo investigation of the effects of diesel exhaust on human airway lining fluid antioxidants, *Arch. Biochem. Biophys.*, 423(1), 200–212, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.12.018>, 2004.

Mudway, I. S., Kelly, F. J. and Holgate, S. T.: Oxidative stress in air pollution research, *Free Radic. Biol. Med.*, 151, 2–6, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.031>, 2020.

Mugica, V., Ortiz, E., Molina, L., De Vizcaya-Ruiz, A., Nebot, A., Quintana, R., Aguilar, J. and Alcántara, E.: PM composition and source reconciliation in Mexico City, *Atmos. Environ.*, 43(32), 5068–5074, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2009.06.051>, 2009.

Nel, A.: Air Pollution-Related Illness: Effects of Particles, *Science*, 308(5723), 804–806, <https://doi.org/10.1126/science.1108752>, 2005.

Ng, N. L., Tuet, W. Y., Chen, Y., Fok, S., Gao, D., Tagle Rodriguez, M. S., Klein, M., Grosberg, A., Weber, R. J. and Champion, J. A.: Cellular and Acellular Assays for Measuring Oxidative Stress Induced by Ambient and Laboratory-Generated Aerosols, Health Effects Institute, Boston, MA, USA. <https://www.healtheffects.org/publication/cellular-and-acellular-assays-measuring-oxidative-stress-induced-ambient-and-laboratory>, last access: 9 December 2019, 2019.

Nishita-Hara, C., Hirabayashi, M., Hara, K., Yamazaki, A. and Hayashi, M.: Dithiothreitol-Measured Oxidative Potential of Size-Segregated Particulate Matter in Fukuoka, Japan: Effects of Asian Dust Events, *GeoHealth*, 3(6), 160–173, <https://doi.org/10.1029/2019GH000189>, 2019.

Ntziachristos, L., Froines, J. R., Cho, A. K. and Sioutas, C.: Relationship between redox activity and chemical speciation of size-fractionated particulate matter, *Part. Fibre Toxicol.*, 4(1), 5, <https://doi.org/10.1186/1743-8977-4-5>, 2007.

Øvrevik, J.: Oxidative Potential Versus Biological Effects: A Review on the Relevance of Cell-Free/Abiotic Assays as Predictors of Toxicity from Airborne Particulate Matter, *Int. J. Mol. Sci.*, 20(19), 4772, <https://doi.org/10.3390/ijms20194772>, 2019.

Pant, P. and Harrison, R. M.: Estimation of the contribution of road traffic emissions to particulate matter concentrations from field measurements: A review, *Atmos. Environ.*, 77, 78–97, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.04.028>, 2013.

Pant, P., Baker, S. J., Shukla, A., Maikawa, C., Godri Pollitt, K. J. and Harrison, R. M.: The PM₁₀ fraction of road dust in the UK and India: Characterization, source profiles and oxidative potential, *Sci. Total Environ.*, 530–531, 445–452, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.084>, 2015.

Paraskevopoulou, D., Bougiatioti, A., Stavroulas, I., Fang, T., Lianou, M., Liakakou, E., Gerasopoulos, E., Weber, R., Nenes, A. and Mihalopoulos, N.: Yearlong variability of oxidative potential of particulate matter in an urban Mediterranean environment, *Atmos. Environ.*, 206, 183–196, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.02.027>, 2019.

Park, J. H., Mudunkotuwa, I. A., Crawford, K. J., Anthony, T. R., Grassian, V. H. and Peters, T. M.: Rapid analysis of the size distribution of metal-containing aerosol, *Aerosol Sci. Technol.*, 51(1), 108–115, <https://doi.org/10.1080/02786826.2016.1245406>, 2017.

Park, M., Joo, H. S., Lee, K., Jang, M., Kim, S. D., Kim, I., Borlaza, L. J. S., Lim, H., Shin, H., Chung, K. H., Choi, Y.-H., Park, S. G., Bae, M.-S., Lee, J., Song, H. and Park, K.: Differential toxicities of fine particulate matters from various sources, *Sci. Rep.*, 8(1), 17007, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35398-0>, 2018.

Patel, A. and Rastogi, N.: Oxidative potential of ambient fine aerosol over a semi-urban site in the Indo-Gangetic Plain, *Atmos. Environ.*, 175, 127–134, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.12.004>, 2018a.

Patel, A. and Rastogi, N.: Seasonal variability in chemical composition and oxidative potential of ambient aerosol over a high altitude site in western India, *Sci. Total Environ.*, 644, 1268–1276, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.030>, 2018b.

Pavlovic, J., Holder, A. L. and Yelverton, T. L. B.: Effects of Aftermarket Control Technologies on Gas and Particle Phase Oxidative Potential from Diesel Engine Emissions, *Environ. Sci. Technol.*, 49(17), 10544–10552, <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01487>, 2015.

Perrone, M. G., Zhou, J., Malandrino, M., Sangiorgi, G., Rizzi, C., Ferrero, L., Dommen, J. and Bolzacchini, E.: PM chemical composition and oxidative potential of the soluble fraction of particles at two sites in the urban area of Milan, Northern Italy, *Atmos. Environ.*, 128, 104–113, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.12.040>, 2016.

Perrone, M. R., Bertoli, I., Romano, S., Russo, M., Rispoli, G. and Pietrogrande, M. C.: PM2.5 and PM10 oxidative potential at a Central Mediterranean Site: Contrasts between dithiothreitol- and ascorbic acid-measured values in relation with particle size and chemical composition, *Atmos. Environ.*, 210, 143–155, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.04.047>, 2019.

Piacentini, D., Falasca, G., Canepari, S. and Massimi, L.: Potential of PM-selected components to induce oxidative stress and root system alteration in a plant model organism, *Environ. Int.*, 132, 105094, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105094>, 2019.

Pietrogrande, M. C., Bertoli, I., Manarini, F. and Russo, M.: Ascorbate assay as a measure of oxidative potential for ambient particles: Evidence for the importance of cell-free surrogate lung fluid composition, *Atmos. Environ.*, 211, 103–112, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.05.012>, 2019a.

Pietrogrande, M. C., Russo, M. and Zagatti, E.: Review of PM Oxidative Potential Measured with Acellular Assays in Urban and Rural Sites across Italy, *Atmosphere*, 10(10), 626, <https://doi.org/10.3390/atmos10100626>, 2019b.

Pirhadi, M., Mousavi, A., Taghvaei, S., Shafer, M. M. and Sioutas, C.: Semi-volatile components of PM2.5 in an urban environment: Volatility profiles and associated oxidative potential, *Atmos. Environ.*, 117197, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.117197>, 2019.

Pope, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K. and Thurston, G. D.: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution, *Jama-J. Am. Med. Assoc.*, 287(9), 1132–1141, <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1132>, 2002.

Pope, C. A., Ezzati, M. and Dockery, D. W.: Fine-Particulate Air Pollution and Life Expectancy in the United States, *N. Engl. J. Med.*, 360(4), 376–386, <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0805646>, 2009.

Pourkhesalian, A. M., Stevanovic, S., Salimi, F., Rahman, M. M., Wang, H., Pham, P. X., Bottle, S. E., Masri, A. R., Brown, R. J. and Ristovski, Z. D.: Influence of Fuel Molecular Structure on the Volatility and Oxidative Potential of Biodiesel Particulate Matter, *Environ. Sci. Technol.*, 48(21), 12577–12585, <https://doi.org/10.1021/es503160m>, 2014.

Prahalad, A. K., Inmon, J., Dailey, L. A., Madden, M. C., Ghio, A. J. and Gallagher, J. E.: Air Pollution Particles Mediated Oxidative DNA Base Damage in a Cell Free System and in Human Airway Epithelial Cells in Relation to Particulate Metal Content and Bioreactivity, *Chem. Res. Toxicol.*, 14(7), 879–887, <https://doi.org/10.1021/tx010022e>, 2001.

Puthussery, J. V., Zhang, C. and Verma, V.: Development and field testing of an online instrument for measuring the real-time oxidative potential of ambient particulate matter based on dithiothreitol assay, *Atmospheric Meas. Tech.*, 11(10), 5767–5780, <https://doi.org/10.5194/amt-11-5767-2018>, 2018.

Puthussery, J. V., Singh, A., Rai, P., Bhattu, D., Kumar, V., Vats, P., Furger, M., Rastogi, N., Slowik, J. G., Ganguly, D., Prevot, A. S. H., Tripathi, S. N. and Verma, V.: Real-Time Measurements of PM_{2.5} Oxidative Potential Using a Dithiothreitol Assay in Delhi, India, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00342>, 2020.

Rahman, M. M., Stevanovic, S., Islam, M. A., Heimann, K., Nabi, M. N., Thomas, G., Feng, B., Brown, R. J. and Ristovski, Z. D.: Particle emissions from microalgae biodiesel combustion and their relative oxidative potential, *Environ. Sci. Process. Impacts*, 17(9), 1601–1610, <https://doi.org/10.1039/C5EM00125K>, 2015.

Rajagopalan, S., Al-Kindi, S. G. and Brook, R. D.: Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72(17), 2054–2070, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.099>, 2018.

Rastogi, N. and Patel, A.: Oxidative potential of ambient aerosols: an Indian perspective, *Curr. Sci.*, 112(1), 35–39, <https://doi.org/10.18520/cs/v112/i01/35-39>, 2017.

Rattanavaraha, W., Rosen, E., Zhang, H., Li, Q., Pantong, K. and Kamens, R. M.: The reactive oxidant potential of different types of aged atmospheric particles: An outdoor chamber study, *Atmos. Environ.*, 45(23), 3848–3855, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.04.002>, 2011.

Ren, Y., Zhou, B., Tao, J., Cao, J., Zhang, Z., Wu, C., Wang, J., Li, J., Zhang, L., Han, Y., Liu, L., Cao, C. and Wang, G.: Composition and size distribution of airborne particulate PAHs and oxygenated PAHs in two Chinese megacities, *Atmospheric Res.*, 183, 322–330, <https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2016.09.015>, 2017.

Ringuet, J., Leoz-Garziandia, E., Budzinski, H., Villenave, E. and Albinet, A.: Particle size distribution of nitrated and oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons (NPAHs and OPAHs) on traffic and suburban sites of a European megacity: Paris (France), *Atmospheric Chem. Phys.*, 12(18), 8877–8887, <https://doi.org/10.5194/acp-12-8877-2012>, 2012.

Rogula-Kozłowska, W., Majewski, G. and Czechowski, P. O.: The size distribution and origin of elements bound to ambient particles: a case study of a Polish urban area, *Environ. Monit. Assess.*, 187(5), 240, <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4450-5>, 2015.

Romano, S., Becagli, S., Lucarelli, F., Russo, M. and Pietrogrande, M. C.: Oxidative Potential Sensitivity to Metals, Br, P, S, and Se in PM₁₀ Samples: New Insights from a Monitoring Campaign in Southeastern Italy, *Atmosphere*, 11(4), 367, <https://doi.org/10.3390/atmos11040367>, 2020.

Rota, C., Fann, Y. C. and Mason, R. P.: Phenoxyl Free Radical Formation during the Oxidation of the Fluorescent Dye 2',7'-Dichlorofluorescein by Horseradish Peroxidase POSSIBLE CONSEQUENCES FOR OXIDATIVE STRESS MEASUREMENTS, *J. Biol. Chem.*, 274(40), 28161–28168, <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28161>, 1999.

Saffari, A., Daher, N., Shafer, M. M., Schauer, J. J. and Sioutas, C.: Seasonal and spatial variation in dithiothreitol (DTT) activity of quasi-ultrafine particles in the Los Angeles Basin and its association with chemical species, *J. Environ. Sci. Health Part A*, 49(4), 441–451, <https://doi.org/10.1080/10934529.2014.854677>, 2014.

Saffari, A., Hasheminassab, S., Shafer, M. M., Schauer, J. J., Chatila, T. A. and Sioutas, C.: Nighttime aqueous-phase secondary organic aerosols in Los Angeles and its implication for fine particulate matter composition and oxidative potential, *Atmos. Environ.*, 133, 112–122, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.03.022>, 2016.

Samaké, A., Uzu, G., Martins, J. M. F., Calas, A., Vince, E., Parat, S. and Jaffrezo, J. L.: The unexpected role of bioaerosols in the Oxidative Potential of PM, *Sci. Rep.*, 7(1), 10978, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11178-0>, 2017.

Samara, C.: On the Redox Activity of Urban Aerosol Particles: Implications for Size Distribution and Relationships with Organic Aerosol Components, *Atmosphere*, 8(10), 205, <https://doi.org/10.3390/atmos8100205>, 2017.

Sameenoi, Y., Koehler, K., Shapiro, J., Boonsong, K., Sun, Y., Collett, J., Volckens, J. and Henry, C. S.: Microfluidic Electrochemical Sensor for On-Line Monitoring of Aerosol Oxidative Activity, *J. Am. Chem. Soc.*, 134(25), 10562–10568, <https://doi.org/10.1021/ja3031104>, 2012.

Sauvain, J.-J., Rossi, M. J. and Riediker, M.: Comparison of Three Acellular Tests for Assessing the Oxidation Potential of Nanomaterials, *Aerosol Sci. Technol.*, 47(2), 218–227, <https://doi.org/10.1080/02786826.2012.742951>, 2013.

Sauvain, J.-J., Deslarzes, S., Storti, F. and Riediker, M.: Oxidative Potential of Particles in Different Occupational Environments: A Pilot Study, *Ann. Occup. Hyg.*, 59(7), 882–894, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev024>, 2015.

Schmidt, S., Altenburger, R. and Kühnel, D.: From the air to the water phase: implication for toxicity testing of combustion-derived particles, *Biomass Convers. Biorefinery*, 9(1), 213–225, <https://doi.org/10.1007/s13399-017-0295-1>, 2019.

Secrest, M. H., Schauer, J. J., Carter, E. M., Lai, A. M., Wang, Y., Shan, M., Yang, X., Zhang, Y. and Baumgartner, J.: The oxidative potential of PM_{2.5} exposures from indoor and outdoor sources in rural China, *Sci. Total Environ.*, 571, 1477–1489, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.231>, 2016.

Shafer, M. M., Hemming, J. D. C., Antkiewicz, D. S. and Schauer, J. J.: Oxidative potential of size-fractionated atmospheric aerosol in urban and rural sites across Europe, *Faraday Discuss.*, 189(0), 381–405, <https://doi.org/10.1039/C5FD00196J>, 2016.

Shahpoury, P., Harner, T., Lammel, G., Lelieveld, S., Tong, H. and Wilson, J.: Development of an antioxidant assay to study oxidative potential of airborne particulate matter, *Atmospheric Meas. Tech.*, 12(12), 6529–6539, <https://doi.org/10.5194/amt-12-6529-2019>, 2019.

Sharma, N., Vanderheyden, C., Klunder, K., Henry, C. S., Volckens, J. and Jathar, S. H.: Emerging investigator series: oxidative potential of diesel exhaust particles: role of fuel, engine load, and emissions control, *Environ. Sci. Process. Impacts*, 21(5), 819–830, <https://doi.org/10.1039/C8EM00571K>, 2019.

Shen, H. and Anastasio, C.: Formation of hydroxyl radical from San Joaquin Valley particles extracted in a cell-free surrogate lung fluid, *Atmospheric Chem. Phys.*, 11(18), 9671–9682, <https://doi.org/10.5194/acp-11-9671-2011>, 2011.

Shen, H., Barakat, A. I. and Anastasio, C.: Generation of hydrogen peroxide from San Joaquin Valley particles in a cell-free solution, *Atmospheric Chem. Phys.*, 11(2), 753–765, <https://doi.org/10.5194/acp-11-753-2011>, 2011.

Shi, T., Schins, R. P. F., Knaapen, A. M., Kuhlbusch, T., Pitz, M., Heinrich, J. and Borm, P. J. A.: Hydroxyl radical generation by electron paramagnetic resonance as a new method to monitor ambient particulate matter composition, *J. Environ. Monit.*, 5(4), 550–556, <https://doi.org/10.1039/B303928P>, 2003.

Shinyashiki, M., Eiguren-Fernandez, A., Schmitz, D. A., Di Stefano, E., Li, N., Linak, W. P., Cho, S.-H., Froines, J. R. and Cho, A. K.: Electrophilic and redox properties of diesel exhaust particles, *Environ. Res.*, 109(3), 239–244, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.12.008>, 2009.

Shiraiwa, M., Pfrang, C. and Pöschl, U.: Kinetic multi-layer model of aerosol surface and bulk chemistry (KM-SUB): the influence of interfacial transport and bulk diffusion on the oxidation of oleic acid by ozone, *Atmospheric Chem. Phys.*, 10(8), 3673–3691, <https://doi.org/10.5194/acp-10-3673-2010>, 2010.

Shiraiwa, M., Selzle, K. and Pöschl, U.: Hazardous components and health effects of atmospheric aerosol particles: reactive oxygen species, soot, polycyclic aromatic compounds and allergenic proteins, *Free Radic. Res.*, 46(8), 927–939, <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.663084>, 2012.

Shiraiwa, M., Ueda, K., Pozzer, A., Lammel, G., Kampf, C. J., Fushimi, A., Enami, S., Arangio, A. M., Fröhlich-Nowoisky, J., Fujitani, Y., Furuyama, A., Lakey, P. S. J., Lelieveld, J., Lucas, K., Morino, Y., Pöschl, U., Takahama, S., Takami, A., Tong, H., Weber, B., Yoshino, A. and Sato, K.: Aerosol Health Effects from Molecular to Global Scales, *Environ. Sci. Technol.*, 51(23), 13545–13567, <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04417>, 2017.

Shirmohammadi, F., Hasheminassab, S., Wang, D., Schauer, J. J., Shafer, M. M., Delfino, R. J. and Sioutas, C.: The relative importance of tailpipe and non-tailpipe emissions on the oxidative potential of ambient particles in Los Angeles, CA, *Faraday Discuss.*, 189(0), 361–380, <https://doi.org/10.1039/C5FD00166H>, 2016.

Shirmohammadi, F., Wang, D., Hasheminassab, S., Verma, V., Schauer, J. J., Shafer, M. M. and Sioutas, C.: Oxidative potential of on-road fine particulate matter (PM_{2.5}) measured on major freeways of Los Angeles, CA, and a 10-year comparison with earlier roadside studies, *Atmos. Environ.*, 148, 102–114, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.10.042>, 2017.

Slezakova, K., Pereira, M. C., Reis, M. A. and Alvim-Ferraz, M. C.: Influence of traffic emissions on the composition of atmospheric particles of different sizes – Part 1: concentrations and elemental characterization, *J. Atmospheric Chem.*, 58(1), 55–68, <https://doi.org/10.1007/s10874-007-9078-6>, 2007.

Son, Y., Mishin, V., Welsh, W., Lu, S.-E., Laskin, J. D., Kipen, H. and Meng, Q.: A Novel High-Throughput Approach to Measure Hydroxyl Radicals Induced by Airborne Particulate Matter, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 12(11), 13678–13695, <https://doi.org/10.3390/ijerph121113678>, 2015.

Strak, M., Janssen, N. A. H., Godri Pollitt, K. J., Gosens, I., Mudway, I. S., Flemming, R. C., Lebre, E., Kelly, F. J., Harrison, R. M., Brunekreef, B., Steenhof, M. and Hoek, G.: Respiratory Health Effects of Airborne Particulate Matter: The Role of Particle Size, Composition, and Oxidative Potential—The RAPTES Project, *Environ. Health Perspect.*, 120(8), 1183–1189, <https://doi.org/10.1289/ehp.1104389>, 2012.

Szigeti, T., Óvári, M., Dunster, C., Kelly, F. J., Lucarelli, F. and Zár, G.: Changes in chemical composition and oxidative potential of urban PM_{2.5} between 2010 and 2013 in Hungary, *Sci. Total Environ.*, 518–519, 534–544, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.025>, 2015.

Tomaz, S., Shahpoury, P., Jaffrezo, J.-L., Lammel, G., Perraudin, E., Villenave, E. and Albinet, A.: One-year study of polycyclic aromatic compounds at an urban site in Grenoble (France): Seasonal variations, gas/particle partitioning and cancer risk estimation, *Sci. Total Environ.*, 565, 1071–1083, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.137>, 2016.

Tomaz, S., Jaffrezo, J.-L., Favez, O., Perraudin, E., Villenave, E. and Albinet, A.: Sources and atmospheric chemistry of oxy- and nitro-PAHs in the ambient air of Grenoble (France), *Atmos. Environ.*, 161, 144–154, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.04.042>, 2017.

Tong, H., Arangio, A. M., Lakey, P. S. J., Berkemeier, T., Liu, F., Kampf, C. J., Brune, W. H., Pöschl, U. and Shiraiwa, M.: Hydroxyl radicals from secondary organic aerosol decomposition in water, *Atmospheric Chem. Phys.*, 16(3), 1761–1771, <https://doi.org/10.5194/acp-16-1761-2016>, 2016.

Tong, H., Lakey, P. S. J., Arangio, A. M., Socorro, J., Shen, F., Lucas, K., Brune, W. H., Pöschl, U. and Shiraiwa, M.: Reactive Oxygen Species Formed by Secondary Organic Aerosols in Water and Surrogate Lung Fluid, *Environ. Sci. Technol.*, 52(20), 11642–11651, <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03695>, 2018.

Tong, H., Zhang, Y., Filippi, A., Wang, T., Li, C., Liu, F., Leppla, D., Kourtchev, I., Wang, K., Keskinen, H.-M., Levula, J. T., Arangio, A. M., Shen, F., Ditas, F., Martin, S. T., Artaxo, P., Godoi, R. H. M., Yamamoto, C. I., de Souza, R. A. F., Huang, R.-J., Berkemeier, T., Wang, Y., Su, H., Cheng, Y., Pope, F. D., Fu, P., Yao, M., Pöhlker, C., Petäjä, T., Kulmala, M., Andreae, M. O., Shiraiwa, M., Pöschl, U., Hoffmann, T. and Kalberer, M.: Radical Formation by Fine Particulate Matter Associated with Highly Oxygenated Molecules, *Environ. Sci. Technol.*, 53(21), 12506–12518, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05149>, 2019.

Totlandsdal, A. I., Låg, M., Lilleaas, E., Cassee, F. and Schwarze, P.: Differential proinflammatory responses induced by diesel exhaust particles with contrasting PAH and metal content, *Environ. Toxicol.*, 30(2), 188–196, <https://doi.org/10.1002/tox.21884>, 2015.

Tuet, W. Y., Chen, Y., Fok, S., Gao, D., Weber, R. J., Champion, J. A. and Ng, N. L.: Chemical and cellular oxidant production induced by naphthalene secondary organic aerosol (SOA): effect of redox-active metals and photochemical aging, *Sci. Rep.*, 7(1), 15157, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15071-8>, 2017a.

Tuet, W. Y., Chen, Y., Xu, L., Fok, S., Gao, D., Weber, R. J. and Ng, N. L.: Chemical oxidative potential of secondary organic aerosol (SOA) generated from the photooxidation of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds, *Atmos Chem Phys*, 17(2), 839–853, <https://doi.org/10.5194/acp-17-839-2017>, 2017b.

Tuet, W. Y., Liu, F., de Oliveira Alves, N., Fok, S., Artaxo, P., Vasconcellos, P., Champion, J. A. and Ng, N. L.: Chemical Oxidative Potential and Cellular Oxidative Stress from Open Biomass Burning Aerosol, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 6(3), 126–132, <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.9b00060>, 2019.

Tuomisto, J. T., Wilson, A., Evans, J. S. and Tainio, M.: Uncertainty in mortality response to airborne fine particulate matter: Combining European air pollution experts, *Reliab. Eng. Syst. Saf.*, 93(5), 732–744, <https://doi.org/10.1016/j.ress.2007.03.002>, 2008.

Valavanidis, A., Salika, A. and Theodoropoulou, A.: Generation of hydroxyl radicals by urban suspended particulate air matter. The role of iron ions, *Atmos. Environ.*, 34(15), 2379–2386, [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(99\)00435-5](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(99)00435-5), 2000.

Velali, E., Papachristou, E., Pantazaki, A., Choli-Papadopoulou, T., Planou, S., Kouras, A., Manoli, E., Besis, A., Voutsas, D. and Samara, C.: Redox activity and in vitro bioactivity of the water-soluble fraction of urban particulate matter in relation to particle size and chemical composition, *Environ. Pollut.*, 208, 774–786, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.10.058>, 2016.

Venkatachari, P. and Hopke, P. K.: Development and Laboratory Testing of an Automated Monitor for the Measurement of Atmospheric Particle-Bound Reactive Oxygen Species (ROS), *Aerosol Sci. Technol.*, 42(8), 629–635, <https://doi.org/10.1080/02786820802227345>, 2008.

Venkatachari, P., Hopke, P. K., Grover, B. D. and Eatough, D. J.: Measurement of Particle-Bound Reactive Oxygen Species in Rubidoux Aerosols, *J. Atmospheric Chem.*, 50(1), 49, <https://doi.org/10.1007/s10874-005-1662-z>, 2005.

Verma, V., Polidori, A., Schauer, J. J., Shafer, M. M., Cassee, F. R. and Sioutas, C.: Physicochemical and Toxicological Profiles of Particulate Matter in Los Angeles during the October 2007 Southern California Wildfires, *Environ. Sci. Technol.*, 43(3), 954–960, <https://doi.org/10.1021/es8021667>, 2009a.

Verma, V., Ning, Z., Cho, A. K., Schauer, J. J., Shafer, M. M. and Sioutas, C.: Redox activity of urban quasi-ultrafine particles from primary and secondary sources, *Atmos. Environ.*, 43(40), 6360–6368, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2009.09.019>, 2009b.

Verma, V., Pakbin, P., Cheung, K. L., Cho, A. K., Schauer, J. J., Shafer, M. M., Kleinman, M. T. and Sioutas, C.: Physicochemical and oxidative characteristics of semi-volatile components of quasi-ultrafine particles in an urban atmosphere, *Atmos. Environ.*, 45(4), 1025–1033, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.10.044>, 2011.

Verma, V., Rico-Martinez, R., Kotra, N., King, L., Liu, J., Snell, T. W. and Weber, R. J.: Contribution of Water-Soluble and Insoluble Components and Their Hydrophobic/Hydrophilic Subfractions to the Reactive Oxygen Species-Generating Potential of Fine Ambient Aerosols, *Environ. Sci. Technol.*, 46(20), 11384–11392, <https://doi.org/10.1021/es302484r>, 2012.

Verma, V., Fang, T., Guo, H., King, L., Bates, J. T., Peltier, R. E., Edgerton, E., Russell, A. G. and Weber, R. J.: Reactive oxygen species associated with water-soluble PM_{2.5} in the southeastern United States: spatiotemporal trends and source apportionment, *Atmos Chem Phys*, 14(23), 12915–12930, <https://doi.org/10.5194/acp-14-12915-2014>, 2014.

Verma, V., Wang, Y., El-Afifi, R., Fang, T., Rowland, J., Russell, A. G. and Weber, R. J.: Fractionating ambient humic-like substances (HULIS) for their reactive oxygen species activity – Assessing the importance of quinones and atmospheric aging, *Atmos. Environ.*, 120, 351–359, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.09.010>, 2015a.

Verma, V., Fang, T., Xu, L., Peltier, R. E., Russell, A. G., Ng, N. L. and Weber, R. J.: Organic Aerosols Associated with the Generation of Reactive Oxygen Species (ROS) by Water-Soluble PM_{2.5}, *Environ. Sci. Technol.*, <https://doi.org/10.1021/es505577w>, 2015b.

Vidrio, E., Jung, H. and Anastasio, C.: Generation of hydroxyl radicals from dissolved transition metals in surrogate lung fluid solutions, *Atmos. Environ.*, 42(18), 4369–4379, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2008.01.004>, 2008.

Vinson, A., Sidwell, A., Black, O. and Roper, C.: Seasonal Variation in the Chemical Composition and Oxidative Potential of PM_{2.5}, *Atmosphere*, 11(10), 1086, <https://doi.org/10.3390/atmos11101086>, 2020.

Visentin, M., Pagnoni, A., Sarti, E. and Pietrogrande, M. C.: Urban PM_{2.5} oxidative potential: Importance of chemical species and comparison of two spectrophotometric cell-free assays, *Environ. Pollut.*, 219, 72–79, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.047>, 2016.

Vreeland, H., Schauer, J. J., Russell, A. G., Marshall, J. D., Fushimi, A., Jain, G., Sethuraman, K., Verma, V., Tripathi, S. N. and Bergin, M. H.: Chemical characterization and toxicity of particulate matter emissions from roadside trash combustion in urban India, *Atmos. Environ.*, 147, 22–30, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.09.041>, 2016.

Vreeland, H., Weber, R., Bergin, M., Greenwald, R., Golan, R., Russell, A. G., Verma, V. and Sarnat, J. A.: Oxidative potential of PM_{2.5} during Atlanta rush hour: Measurements of in-vehicle dithiothreitol (DTT) activity, *Atmos. Environ.*, 165, 169–178, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2017.06.044>, 2017.

Wang, H. and Joseph, J. A.: Quantifying cellular oxidative stress by dichlorofluorescein assay using microplate reader, *Free Radic. Biol. Med.*, 27(5), 612–616, [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00107-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00107-0), 1999.

Wang, J., Jiang, H., Jiang, H., Mo, Y., Geng, X., Li, J., Mao, S., Bualert, S., Ma, S., Li, J. and Zhang, G.: Source apportionment of water-soluble oxidative potential in ambient total suspended particulate from Bangkok: Biomass burning versus fossil fuel combustion, *Atmos. Environ.*, 235, 117624, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2020.117624>, 2020a.

Wang, L., Zhang, L., Ristovski, Z. D., Zheng, X., Wang, H., Li, L., Gao, J., Salimi, F., Gao, Y., Jing, S., Wang, L., Chen, J. and Stevanovic, S.: Assessing the effect of ROS and VOC profiles coming from certain type of Chinese cooking on the toxicity of human bronchial epithelial cells, *Environ. Sci. Technol.*, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07553>, 2020b.

Wang, M., Xiao, G. G., Li, N., Xie, Y., Loo, J. A. and Nel, A. E.: Use of a fluorescent phosphoprotein dye to characterize oxidative stress-induced signaling pathway components in macrophage and epithelial cultures exposed to diesel exhaust particle chemicals, *ELECTROPHORESIS*, 26(11), 2092–2108, <https://doi.org/10.1002/elps.200410428>, 2005.

Wang, S., Ye, J., Soong, R., Wu, B., Yu, L., Simpson, A. J. and Chan, A. W. H.: Relationship between chemical composition and oxidative potential of secondary organic aerosol from polycyclic aromatic hydrocarbons, *Atmospheric Chem. Phys.*, 18(6), 3987–4003, <https://doi.org/10.5194/acp-18-3987-2018>, 2018.

Wang, Y., Arellanes, C., Curtis, D. B. and Paulson, S. E.: Probing the Source of Hydrogen Peroxide Associated with Coarse Mode Aerosol Particles in Southern California, *Environ. Sci. Technol.*, 44(11), 4070–4075, <https://doi.org/10.1021/es100593k>, 2010.

Wang, Y., Kim, H. and Paulson, S. E.: Hydrogen peroxide generation from α - and β -pinene and toluene secondary organic aerosols, *Atmos. Environ.*, 45(18), 3149–3156, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.02.060>, 2011a.

Wang, Y., Hopke, P. K., Sun, L., Chalupa, D. C. and Utell, M. J.: Laboratory and Field Testing of an Automated Atmospheric Particle-Bound Reactive Oxygen Species Sampling-Analysis System, *J. Toxicol.*, 2011, 9, <https://doi.org/10.1155/2011/419476>, 2011b.

Wang, Y., Zhang, Y., Schauer, J. J., de Foy, B., Cai, T. and Zhang, Y.: Impacts of Sources on PM_{2.5} Oxidation Potential during and after the Asia-Pacific Economic Cooperation Conference in Huairou, Beijing, *Environ. Sci. Technol.*, 54(5), 2585–2594, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05468>, 2020c.

Weber, S., Uzu, G., Calas, A., Chevrier, F., Besombes, J.-L., Charron, A., Salameh, D., Ježek, I., Močnik, G. and Jaffrezo, J.-L.: An apportionment method for the oxidative potential of atmospheric particulate matter sources: application to a one-year study in Chamonix, France, *Atmospheric Chem. Phys.*, 18(13), 9617–9629, <https://doi.org/10.5194/acp-18-9617-2018>, 2018.

Weichenthal, S., Lavigne, E., Evans, G., Pollitt, K. and Burnett, R. T.: Ambient PM_{2.5} and risk of emergency room visits for myocardial infarction: impact of regional PM_{2.5} oxidative potential: a case-crossover study, *Environ. Health*, 15(1), 46, <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0129-9>, 2016a.

Weichenthal, S., Crouse, D. L., Pinault, L., Godri-Pollitt, K., Lavigne, E., Evans, G., van Donkelaar, A., Martin, R. V. and Burnett, R. T.: Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC), *Environ. Res.*, 146, 92–99, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.013>, 2016b.

Weichenthal, S., Shekarzifard, M., Kulka, R., Lakey, P. S. J., Al-Rijleh, K., Anowar, S., Shiraiwa, M. and Hatzopoulou, M.: Spatial variations in the estimated production of reactive oxygen species in the epithelial lung lining fluid by iron and copper in fine particulate air pollution, *Environ. Epidemiol.*, 2(3), e020, <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000020>, 2018.

Weichenthal, S., Shekarzifard, M., Traub, A., Kulka, R., Al-Rijleh, K., Anowar, S., Evans, G. and Hatzopoulou, M.: Within-City Spatial Variations in Multiple Measures of PM_{2.5} Oxidative Potential in Toronto, Canada, *Environ. Sci. Technol.*, 53(5), 2799–2810, <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b05543>, 2019.

White, G. H.: Basics of Estimating Measurement Uncertainty, *Clin. Biochem. Rev.*, 29(Suppl 1), S53–S60, 2008.

WHO: Health relevance of particulate matter from various sources : report on a WHO workshop, Bonn, Germany 26-27 March 2007., World Health Organization (WHO), Copenhagen (Denmark). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107846>, 2007.

WHO (REVIHAAP): Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report, WHO/Europe. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report>, 2013.

Wong, J. P. S., Tsagkaraki, M., Tsiodra, I., Mihalopoulos, N., Violaki, K., Kanakidou, M., Sciare, J., Nenes, A. and Weber, R. J.: Effects of Atmospheric Processing on the Oxidative Potential of Biomass Burning Organic Aerosols, *Environ. Sci. Technol.*, 53(12), 6747–6756, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01034>, 2019.

Wragg, F. P. H., Fuller, S. J., Freshwater, R., Green, D. C., Kelly, F. J. and Kalberer, M.: An automated online instrument to quantify aerosol-bound reactive oxygen species (ROS) for ambient measurement and health-relevant aerosol studies, *Atmospheric Meas. Tech.*, 9(10), 4891–4900, <https://doi.org/10.5194/amt-9-4891-2016>, 2016.

Wyzga, R. E. and Rohr, A. C.: Long-term particulate matter exposure: Attributing health effects to individual PM components, *J. Air Waste Manag. Assoc.*, 65(5), 523–543, <https://doi.org/10.1080/10962247.2015.1020396>, 2015.

Xiao, G. G., Wang, M., Li, N., Loo, J. A. and Nel, A. E.: Use of Proteomics to Demonstrate a Hierarchical Oxidative Stress Response to Diesel Exhaust Particle Chemicals in a Macrophage Cell Line, *J. Biol. Chem.*, 278(50), 50781–50790, <https://doi.org/10.1074/jbc.M306423200>, 2003.

Xiong, Q., Yu, H., Wang, R., Wei, J. and Verma, V.: Rethinking Dithiothreitol-Based Particulate Matter Oxidative Potential: Measuring Dithiothreitol Consumption versus Reactive Oxygen Species Generation, *Environ. Sci. Technol.*, 51(11), 6507–6514, <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01272>, 2017.

Yadav, S. and Phuleria, H. C.: Oxidative Potential of Particulate Matter: A Prospective Measure to Assess PM Toxicity, in *Measurement, Analysis and Remediation of Environmental Pollutants*, edited by T. Gupta, S. P. Singh, P. Rajput, and A. K. Agarwal, pp. 333–356, Springer, Singapore, https://doi.org/10.1007/978-981-15-0540-9_16, 2020.

Yang, A., Jedynska, A., Hellack, B., Kooter, I., Hoek, G., Brunekreef, B., Kuhlbusch, T. A. J., Cassee, F. R. and Janssen, N. A. H.: Measurement of the oxidative potential of PM_{2.5} and its constituents: The effect of extraction solvent and filter type, *Atmos. Environ.*, 83, 35–42, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.10.049>, 2014.

Yang, A., Hoek, G., Montagne, D., Leseman, D. L. A. C., Hellack, B., Kuhlbusch, T. A. J., Cassee, F. R., Brunekreef, B. and Janssen, N. A. H.: Agreement of central site measurements and land use regression modeled oxidative potential of PM_{2.5} with personal exposure, *Environ. Res.*, 140, 397–404, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.015>, 2015a.

Yang, A., Wang, M., Eeftens, M., Beelen, R., Dons, E., Leseman, D. L. A. C., Brunekreef, B., Cassee, F. R., Janssen, N. A. H. and Hoek, G.: Spatial Variation and Land Use Regression Modeling of the Oxidative Potential of Fine Particles, *Environ. Health Perspect.*, 123(11), 1187–1192, <https://doi.org/10.1289/ehp.1408916>, 2015b.

Yang, A., Janssen, N. A. H., Brunekreef, B., Cassee, F. R., Hoek, G. and Gehring, U.: Children's respiratory health and oxidative potential of PM_{2.5}: the PIAMA birth cohort study, *Occup. Environ. Med.*, 73(3), 154–160, <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103175>, 2016.

Yanosky, J. D., Tonne, C. C., Beevers, S. D., Wilkinson, P. and Kelly, F. J.: Modeling Exposures to the Oxidative Potential of PM₁₀, *Environ. Sci. Technol.*, 46(14), 7612–7620, <https://doi.org/10.1021/es3010305>, 2012.

Yu, H., Wei, J., Cheng, Y., Subedi, K. and Verma, V.: Synergistic and Antagonistic Interactions among the Particulate Matter Components in Generating Reactive Oxygen Species Based on the Dithiothreitol Assay, *Environ. Sci. Technol.*, 52(4), 2261–2270, <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04261>, 2018.

Yu, H., Puthussery, J. V. and Verma, V.: A Semi-Automated Multi-Endpoint Reactive Oxygen Species Activity Analyzer (SAMERA) for measuring the Oxidative Potential of Ambient PM_{2.5} Aqueous Extracts, *Aerosol Sci. Technol.*, 0(ja), 1–22, <https://doi.org/10.1080/02786826.2019.1693492>, 2019.

Zhang, X., Staimer, N., Tjoa, T., Gillen, D. L., Schauer, J. J., Shafer, M. M., Hasheminassab, S., Pakbin, P., Longhurst, J., Sioutas, C. and Delfino, R. J.: Associations between microvascular function and short-term exposure to traffic-related air pollution and particulate matter oxidative potential, *Environ. Health*, 15(1), 81, <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0157-5>, 2016.

Zhang, Y., Schauer, J. J., Shafer, M. M., Hannigan, M. P. and Dutton, S. J.: Source Apportionment of in Vitro Reactive Oxygen Species Bioassay Activity from Atmospheric Particulate Matter, *Environ. Sci. Technol.*, 42(19), 7502–7509, <https://doi.org/10.1021/es800126y>, 2008.

Zhou, J., Bruns, E. A., Zotter, P., Stefenelli, G., Prévôt, A. S. H., Baltensperger, U., El-Haddad, I. and Dommen, J.: Development, characterization and first deployment of an improved online reactive oxygen species analyzer, *Atmos Meas Tech*, 11(1), 65–80, <https://doi.org/10.5194/amt-11-65-2018>, 2018a.

Zhou, J., Zotter, P., Bruns, E. A., Stefenelli, G., Bhattu, D., Brown, S., Bertrand, A., Marchand, N., Lamkaddam, H., Slowik, J. G., Prévôt, A. S. H., Baltensperger, U., Nussbaumer, T., El-Haddad, I. and Dommen, J.: Particle-bound reactive oxygen species (PB-ROS) emissions and formation pathways in residential wood smoke under different combustion and aging conditions, *Atmospheric Chem. Phys.*, 18(10), 6985–7000, <https://doi.org/10.5194/acp-18-6985-2018>, 2018b.

Zhou, J., Elser, M., Huang, R.-J., Krapf, M., Fröhlich, R., Bhattu, D., Stefenelli, G., Zotter, P., Bruns, E. A., Pieber, S. M., Ni, H., Wang, Q., Wang, Y., Zhou, Y., Chen, C., Xiao, M., Slowik, J. G., Brown, S., Cassagnes, L.-E., Daellenbach, K. R., Nussbaumer, T., Geiser, M., Prévôt, A. S. H., El-Haddad, I., Cao, J., Baltensperger, U. and Dommen, J.: Predominance of secondary organic aerosol to particle-bound reactive oxygen species activity in fine ambient aerosol, *Atmospheric Chem. Phys.*, 19(23), 14703–14720, <https://doi.org/10.5194/acp-19-14703-2019>, 2019.

Zielinski, H., Mudway, I. S., Bérubé, K. A., Murphy, S., Richards, R. and Kelly, F. J.: Modeling the interactions of particulates with epithelial lining fluid antioxidants, *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, 277(4), L719–L726, <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.4.L719>, 1999.



direction et secrétariat du LCSQA

INERIS - parc technologique Alata - BP 2 - F60550 Verneuil-en-Halatte
tél. 03 44 55 64 04 - www.lcsqa.org