

Liens entre pollution particulaire et mortalité au sein de la cohorte des six villes (Harvard six-cities study) : ré-analyse des résultats originaux et analyses complémentaires

Fine particles air pollution and all cause mortality within the Harvard six cities study : variations in risk by period of exposure

Villeneuve PJ, Goldberg MS, Krewski D, Burnett RT and Chen Y.
Ann Epidemiol 2002;12:568-76.

Overview of the reanalysis of the Harvard six cities study and American Cancer society of particules air pollution and mortality*

Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS, Hoover K, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, White WH.
J Toxicol Environ Health A 2003; 66:1507-51.

Reduction in fine particulate air pollution and mortality : extended follow-up of the Harvard six cities study

Laden F, Schwartz J, Speizer FE and Dockery DW.
Am J Respir Crit Care Med 2006.

Analyse commentée par

Jean-François Jusot ¹, David Borrelli ² et Hélène Marfaing ³

¹ Institut de veille sanitaire, Lyon

² Institut de veille sanitaire, Strasbourg

³ Airparif, Paris

* Le texte de cet article analysé a déjà été publié dans *Reanalysis of the Harvard six cities study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality*. Cambridge : Health Effects Institute, 2000. De plus, l'analyse présentée ici ne concerne que les résultats de l'étude de la cohorte des six villes.

■ Contexte

L'étude de cohorte nord-américaine "Harvard six cities study" (HSCS) a été la première à démontrer

une association entre l'exposition à long terme aux particules fines atmosphériques (PM_{2,5}) et la mortalité toutes causes [Dockery *et al.*, 1993]. Ses résultats furent confirmés par une étude de cohorte de plus grande ampleur établie par l'American Cancer Society [Pope *et al.*, 1995]. Initialement, l'étude des six villes s'intéressait aux changements dans les symptômes et la fonction pulmonaire liés à la pollution atmosphérique. Parce que le statut vital a été obtenu pour chacune des personnes incluses dans l'étude, il a été possible de conduire une étude pour déterminer si les taux de mortalité variaient suivant les niveaux de pollution.

Dans l'étude de cohorte "Harvard six cities study" s'étalant sur seize années, il a été observé une association significative entre, d'une part, la pollution atmosphérique et, d'autre part, la mortalité toutes causes et la mortalité pour maladies cardio-pulmonaires. Une augmentation de 26 % du taux de mortalité toutes causes a été constatée en comparant la ville la moins polluée à la ville la plus polluée.

Les instances environnementales aux États-Unis se sont intéressées à ces deux études pour l'établissement des valeurs réglementaires de la qualité de l'air. À cette occasion, l'Health Effect Institute (HEI) a été sollicité pour procéder à une ré-analyse des données de ces cohortes afin de tenir compte des principales critiques méthodologiques¹ avancées par la communauté scientifique. Ces travaux de ré-analyse et d'analyse complémentaire sont présentés dans les deux premiers articles analysés ici. Par la suite, le suivi de la cohorte a été prolongé, ce qui fait l'objet du troisième article analysé (Reduction in fine particulate air pollution and mortality).

■ Résumé des études

Objectifs

Les objectifs de la ré-analyse peuvent se résumer à travers deux étapes :

1. Reproduire et valider les analyses originales en conduisant un contrôle qualité des données.
2. Conduire des analyses de sensibilité pour tester la "robustesse" des résultats initiaux et fournir d'autres interprétations à l'aide d'analyses utilisant des modèles statistiques différents.

Ce dernier objectif d'évaluation de la robustesse des résultats a été poursuivi avec une nouvelle analyse prenant en compte l'extension à une période de suivi supplémentaire.

Matériel et méthodes

Caractéristiques de la cohorte originale

La cohorte originale comportait 8 111 sujets d'origine "caucasienne" résidant dans six villes de l'Est des États-Unis (avec un âge moyen à l'inclusion de 50 ans - valeurs extrêmes : 25-74 ans - 55 % de femmes), suivis pendant 13 à 16 ans (1974 et 1989), soit 111 076 personnes-années et 1 430 décès (dont 1 401 de cause connue) comptabilisés entre 1979 et 1989. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25,8 kg/m². Pour le tabagisme, la cohorte comportait à l'inclusion 33 à 40 % de fumeurs habituels et 21 à 25 % d'anciens fumeurs, suivant les villes. Douze à 45 % des participants n'avaient pas fait d'études supérieures.

L'allongement de la période de suivi distingue la cohorte "étendue" de la cohorte originale. La période 1 (P1) correspondait au nombre de personnes-années suivies

pendant la cohorte initiale, soit 104 243 personnes-années avec 1 364 décès entre 1974 et 1989. La période 2 (P2), avec 54 735 personnes-années et 1 368 décès entre 1990 et 1998, représentait la période de suivi supplémentaire pour la cohorte "étendue". Les taux de décès s'élevaient respectivement à 13,1 décès pour 1 000 personnes-années pendant la période P1 *versus* 25 décès pour 1 000 personnes-années pendant la période P2.

Audit réalisé en vue de la ré-analyse

Dans la première phase de la ré-analyse, un échantillon aléatoire de 250 questionnaires et de 250 certificats de décès ont été repris et étudiés pour vérifier la qualité des données. Les documents manuscrits et informatiques étaient accessibles, mais les données originales concernant les niveaux des différents polluants n'étaient pas disponibles, et les investigateurs ont dû reconstruire ces niveaux.

Pour la seconde phase, une série d'analyses de sensibilité a été conduite pour examiner l'impact d'autres modèles statistiques sur les risques estimés. Ces modèles utilisaient des co-variables supplémentaires qui n'étaient pas incluses dans les analyses originales, pouvant confondre ou modifier l'association entre la pollution particulaire et la mortalité, et avaient également pour but d'identifier les sous-groupes de population sensibles.

Ré-analyses et analyses de sensibilité

L'analyse originale a utilisé un modèle de Cox à risques proportionnels. Dans ce modèle, l'augmentation d'une unité de l'indicateur d'exposition a le même effet multiplicatif sur le taux de mortalité en tout point pendant toute la durée du suivi. Le risque relatif de décès estimé pour une différence entre deux concentrations du polluant est donc proportionnel et constant dans le temps. Dans cette approche statistique, le risque relatif (RR) était estimé pour une augmentation de 18,6 µg/m³ du niveau des particules fines (PM_{2,5}). La ville de référence était Portage, présentant les niveaux de particules les plus bas.

Par ailleurs, l'augmentation de la mortalité peut être décrite comme étant une fonction logarithmique du risque et une fonction linéaire des co-variables. Cette approche a permis de décrire la forme de la relation entre particules et mortalité en utilisant des généralisations du modèle de Cox à la régression avec des *splines*.

Ainsi pour la ré-analyse, un modèle statistique plus flexible, mettant en œuvre une régression de Poisson, a été utilisé en plus du modèle de Cox. Ce modèle était

¹ Non utilisation de mesure individuelle de l'exposition - Un contrôle inapproprié de l'âge et de la sédentarité/mobilité des sujets - Un contrôle insuffisant du statut tabagique (actif et passif) - La non prise en compte des performances de la fonction pulmonaire - L'impossibilité de prendre en compte la non linéarité de certaines variables : la consommation d'alcool, de tabac et le poids corporel.

plus adapté à l'estimation d'un risque relatif prenant en compte des cofacteurs variant avec le temps, ce qui n'avait pas été fait dans l'analyse initiale de la cohorte.

Les questionnaires renseignant les variables individuelles étaient administrés aux sujets de la cohorte aux intervalles de temps suivants : à l'inclusion dans la cohorte, après 3, 6 et 12 années de suivi (cohorte originale). Ces cofacteurs ont été transformés en des fonctions du temps (cofacteurs "temps-dépendant") afin de permettre une comparaison avec l'analyse initiale réalisée avec un modèle de Cox. Les facteurs d'exposition individuels comprenaient le sexe, la ville de résidence, la période calendaire, l'âge regroupé en classes de cinq ans, l'IMC, le niveau d'éducation scolaire, l'exposition professionnelle et le tabagisme.

En outre, l'exposition professionnelle a été étudiée en tant que facteur confondant potentiel à l'aide de deux indices. Le premier concerne sept niveaux d'exposition professionnelle à la pollution atmosphérique particulaire, pour certaines professions et pour chaque sujet, le second est une variable binaire (la personne était exposée ou non à un produit susceptible d'augmenter le risque de cancer pulmonaire).

Treize périodes calendaires ont été définies : avant 1979, chaque année entre 1979 et 1989, et à partir de 1990. Dans un premier temps, la moyenne des concentrations en $PM_{2,5}$ mesurées entre 1979 et 1985 était calculée pour chaque ville. Ensuite, les coefficients d'une régression logarithmique des concentrations en $PM_{2,5}$ en fonction des années ont permis de prédire l'exposition à ces mêmes $PM_{2,5}$ pour les treize périodes calendaires. Quatre indices d'exposition "temps-dépendant" ont ainsi été construits à partir de ces prédictions :

- moyenne pour chaque période calendaire ;
- moyenne de l'année au cours de laquelle les dernières informations concernant le statut vital ont été obtenues ainsi que celle de l'année précédente ;
- moyenne des deux, trois et quatre années précédant celle des dernières nouvelles ;
- moyenne des cinq années ou plus précédant celle des dernières nouvelles.

Une analyse recherchant une association entre mortalité et variations des niveaux de $PM_{2,5}$ en fonction du temps a pu être réalisée en plus de la comparaison entre risques relatifs (RR) obtenus à partir du modèle de Cox et d'une régression de Poisson.

En plus du risque de décès toutes causes, les risques de décès par maladie respiratoire, cardio-vasculaire, cancer pulmonaire, autres cancers et autres causes ont pu être estimés.

Quatre types de modèles ont été définis selon les variables introduites :

- le modèle de base contenant uniquement les niveaux de $PM_{2,5}$;

- le modèle construit par les investigateurs de l'étude initiale ;
- le modèle complet incluant toutes les co-variables, y compris le statut tabagique, la durée et l'intensité du tabagisme, l'âge à partir duquel le sujet a commencé à fumer... ;
- le modèle étendu correspondant à un modèle plus parcimonieux déterminé à partir de régressions pas à pas descendantes, également utilisé pour les causes spécifiques de mortalité.

Le modèle étendu est aussi utilisé pour identifier des groupes sensibles à la pollution particulaire.

Le choix du modèle s'est porté sur celui présentant le plus petit rapport de vraisemblance. Des interactions ont également été recherchées avec tous les cofacteurs individuels. De même, la modélisation a été faite sans les sujets qui avaient changé de lieu de résidence au cours de la période de suivi.

Analyses concernant le prolongement du suivi de la cohorte

La cohorte des six villes a vu sa période de suivi prolongée de neuf années. L'indicateur d'exposition a été construit en faisant la moyenne des concentrations en $PM_{2,5}$ pour chaque ville. Entre 1979 et 1987, les concentrations en $PM_{2,5}$ ont été mesurées quotidiennement par une station située au centre des villes. Après la fermeture de ces stations de mesure initiales, l'estimation des concentrations des $PM_{2,5}$ après la fermeture des stations de mesure (période 1985-1998) s'est faite en utilisant des équations de régression pour chaque ville, en considérant comme variables les données de visibilité provenant des aéroports, les niveaux de PM_{10} provenant des stations de mesure en routine situées à moins de 80 km de chaque ville et des variables indicatrices pour les saisons. Pour cette période, la moyenne annuelle des $PM_{2,5}$ dans chaque ville correspondait à la moyenne des valeurs saisonnières trimestrielles. Lorsque les deux séries de valeurs étaient disponibles (période 1985-1987), la corrélation entre les moyennes annuelles calculées et observées à partir des stations de mesure des six villes était de 0,93.

L'analyse statistique consistait à estimer des ratios de taux de mortalité à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnels, après stratification par groupe d'âge d'un an et par sexe, et contrôle des facteurs de risques individuels. L'analyse prenait en compte les co-variables suivantes : statut tabagique (ancien fumeur/fumeur habituel), consommation tabagique annuelle pour chaque statut, niveau d'éducation et indice de masse corporelle (terme linéaire et de degré 2). L'axe de temps était la période calendaire.

Tout d'abord, la modélisation de l'exposition considérait deux périodes spécifiques pour chaque ville : P1 (1974-

1989) versus P2 (1990-1998). Pour ajuster la tendance de la mortalité, un indicateur par période a été introduit. Puis les associations entre la mortalité et, d'une part, la moyenne des niveaux de $PM_{2,5}$ dans chaque ville pour la période de suivi supplémentaire (1980-1998) et, d'autre part, la moyenne par périodes P1 et P2 ont été estimées. Les deux périodes ont été introduites comme termes d'interaction entre la mortalité et l'exposition. Afin d'évaluer l'effet du changement de la moyenne des $PM_{2,5}$ entre les deux périodes, l'association avec la mortalité pour une période donnée a été estimée en incluant à la fois la moyenne des $PM_{2,5}$ de la période 1 et la différence dans la moyenne des $PM_{2,5}$ entre P2 et P1 dans le modèle. Finalement, les moyennes annuelles de $PM_{2,5}$ dans chaque ville ont été utilisées afin d'évaluer l'effet de l'exposition aux particules dans l'année du décès.

Résultats

Ré-analyse des données initiales et analyses de sensibilité

Lors de la ré-analyse, quel que soit le modèle, les résultats concernant les risques de mortalité pour une augmentation de $18,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux de $PM_{2,5}$ étaient similaires à ceux estimés dans les analyses originales. Par exemple, dans le modèle original, le RR de mortalité toutes causes, pour une augmentation de $18,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $PM_{2,5}$ était de 1,29 (IC 95 % [1,11 ; 1,50]) et dans le modèle complet le RR est de 1,27 [1,09 ; 1,49]. Les RR obtenus avec un modèle de Cox, utilisés par les investigateurs originaux, et ceux obtenus par une régression de Poisson par Villeneuve *et al.*, pour la ville la plus polluée étaient respectivement de 1,26 [1,06 ; 1,50] et 1,32 [1,11 ; 1,57] après ajustement sur le comportement et la consommation tabagique, le niveau d'éducation, l'IMC et l'exposition professionnelle aux poussières.

Lorsque les variables individuelles dépendant du temps étaient introduites (par exemple consommation tabagique annuelle et hebdomadaire, variation de l'IMC pendant la période de suivi) dans la ré-analyse, le risque relatif était presque identique, 1,32 [1,13 ; 1,53] à celui de l'étude originale (1,26). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau de scolarité, le RR passait à 1,31 [1,12 ; 1,52].

Les RR de mortalité diminuaient lorsque les indices d'exposition aux particules "temps-dépendant" étaient introduits (RR entre 1,14 et 1,16). Lors de la prise en compte de ces indices, une interaction était trouvée seulement avec l'âge, l'analyse stratifiée montrant un RR plus élevé chez les moins de 60 ans.

L'analyse conduite en excluant les individus quittant leur ville de résidence (moins de 20 %) durant la période de suivi ne changeait pas les résultats. Ces migrants étaient

plus jeunes, avec un niveau de scolarité plus élevé que les sédentaires. Le risque de mortalité chez les personnes qui n'avaient pas déménagé depuis leur inclusion dans la cohorte était de 1,3 [1,1 ; 1,54], risque similaire à celui de toute la cohorte contre 1,08 [0,67 ; 1,76] chez les migrants. Le risque relatif de mortalité diminue avec l'augmentation du niveau de scolarité atteint (chez les sédentaires comme chez les migrants).

Les nouvelles variables construites pour l'exposition professionnelle n'avaient pas d'impact sur l'association entre la pollution particulaire et la mortalité toutes causes et cardio-pulmonaire. Par contre, les effets de la pollution étaient plus prononcés chez les sujets présentant un indice élevé d'exposition professionnelle aux particules, en faveur d'un effet modificateur de cette variable.

Les personnes avec des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire et une fonction pulmonaire diminuée constituaient un groupe sensible.

La forme de la courbe dose-réponse a aussi pu être analysée et ne présentait pas d'arguments contre la linéarité. La mortalité toutes causes augmentait en fonction des concentrations des particules fines.

Prolongement du suivi de la cohorte initiale

Au cours du prolongement du suivi, les concentrations de $PM_{2,5}$ diminuaient dans toutes les villes, de façon plus significative pour les villes les plus polluées au début de l'étude (-1 à $-7 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Pour chaque ville, le ratio (*versus* la ville de référence) des taux de mortalité toutes causes et cardio-pulmonaire diminuait avec les niveaux de $PM_{2,5}$ pour chacune des deux périodes, et pour la totalité du suivi. Les RR correspondant à l'augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la moyenne annuelle de $PM_{2,5}$ étaient comparables entre les deux périodes P1 : 1,17 [1,08 ; 1,26] versus P2 : 1,13 [1,01 ; 1,27]. En contrôlant pour l'exposition au cours de la période 1, une réduction de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la période 2 entraînait une réduction du risque de décès (RR = 0,73 [0,57 ; 0,95]). Le risque relatif de mortalité toutes causes associé à une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durant la période complète s'élevait à 1,16 [1,07 ; 1,26]. Cette association se révélait presque identique pour la mortalité toutes causes en relation avec la moyenne annuelle des $PM_{2,5}$ dans l'année du décès (RR = 1,14 [1,06 ; 1,22]). Les résultats étaient quasi identiques dans l'analyse de sensibilité lorsqu'une ville était exclue pendant un temps donné.

Les risques de décès par maladies cardio-pulmonaires et cardio-vasculaires étaient les plus fortement associés aux particules fines. La mortalité pour causes respiratoires était aussi associée de façon positive mais non significative aux niveaux de $PM_{2,5}$.

La réduction du risque de mortalité pour causes respiratoire et cardio-vasculaire lorsque la moyenne de $PM_{2,5}$ dans chaque ville diminuait de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ était plus forte pour la période 2 comparativement à la période 1.

Discussion

La ré-analyse a permis de montrer que les risques estimés par les premiers investigateurs sont robustes. L'audit a montré certaines incohérences, notamment pour la prise en compte des cofacteurs individuels "temps-dépendant", sans affecter les conclusions de l'étude originale. Le risque de décès diminuait lorsque les indices d'exposition aux particules "temps-dépendant" étaient introduits, diminution expliquée à la fois par la variation large des taux de mortalité entre les villes et la diminution des concentrations en $PM_{2,5}$ au cours de la période de suivi.

L'observation d'un risque relatif plus élevé chez les personnes les plus jeunes (moins de 60 ans) va à l'encontre d'un effet "harvesting", où les effets de l'exposition à la pollution particulaire concerneraient principalement les sujets les plus fragiles, notamment âgés.

Dans l'étude concernant le prolongement du suivi de la cohorte, toutes les analyses se fondent sur la base de données des niveaux de $PM_{2,5}$ estimés, créée à partir de données PM_{10} , d'un facteur d'extinction (visibilité) et d'un indicateur dépendant de la saison. En effet, de 1979 à 1987, il existe des résultats de mesure des $PM_{2,5}$ obtenus par une station de surveillance dans chaque ville, mais pour la période 1987 à 1998 les données ont été estimées à partir des paramètres évoqués ci-dessus.

Le mode de calcul utilisé est très brièvement décrit dans l'article de Laden. L'évaluation de la qualité de cette estimation des niveaux de $PM_{2,5}$ a été réalisée sur la seule période 1985-1987, au cours de laquelle des mesures de $PM_{2,5}$ sont disponibles en parallèle. Sur cette période, la corrélation entre les valeurs estimées et les données mesurées est de 0,93, ce qui est tout à fait satisfaisant.

Avec la diminution des niveaux de $PM_{2,5}$ au cours des deux périodes de suivi (période de suivi original, et suivi "étendu") les risques de mortalité diminuent, plus fortement pour le risque de décès par maladies cardiovasculaires et respiratoires et moins pour le risque de décès par cancer pulmonaire, une maladie avec un long temps de latence et moins de réversibilité. De plus, les risques estimés pour l'effet de l'exposition pendant l'année précédant le décès et pendant la totalité de la période de suivi sont similaires. Ces résultats laissent supposer que certains des effets de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique pourraient être partiellement réversibles sur une période d'un an, voire sur une décennie. Cela suggère que les $PM_{2,5}$ peuvent exacerber des pathologies préexistantes. Toutefois, les particules participent aussi au développement de maladies chroniques.

Les risques estimés à partir des études prospectives sont plus grands que ceux obtenus avec les séries

temporelles. Dans ce dernier cas, les risques sont au moins deux fois plus élevés pour des périodes de six semaines par rapport aux risques à très court terme (1 à 2 jours). Schwartz a montré, dans une étude de série temporelle à Boston, que les effets des particules sur la mortalité augmentaient si l'on changeait d'échelle de temps (passant de jours à mois) et capturerait jusqu'à 50 % de la différence de mortalité entre études à long terme et à court terme¹. Il conclut que des décennies d'exposition ne sont pas forcément nécessaires pour arriver au risque estimé par les études de cohorte.

■ Commentaires des analystes

Parmi les limites à noter, l'indisponibilité d'informations sur les co-morbidités des sujets de la cohorte n'a pas permis de mieux définir les groupes de population sensibles à la pollution particulaire, alors que la présence de plusieurs pathologies pour un même sujet accroît sans doute sa sensibilité à la pollution.

Dans l'étude de Laden *et al.*, la période 1 s'étend de 1974 à 1989 ce qui, inévitablement, fait intervenir des données mesurées et des données estimées. Ne fallait-il pas arrêter la période 1 à 1987 voire 1985? Il n'est par ailleurs pas précisé si les données utilisées de 1985 à 1987 pour l'analyse des liens avec la mortalité sont des données mesurées ou des données estimées. En effet, dans la partie "méthodes" il est indiqué que les données de $PM_{2,5}$ estimées se situent sur la période 1985 à 1998. Cependant, il existe des données issues des mesures réalisées de 1985 à 1987. Pour la ville de Topeka, la moyenne de $PM_{2,5}$ dans la période 2 (1990 à 1998) est supérieure à celle de la période 1 (1974 à 1989). Au vu des courbes présentant l'évolution des niveaux annuels de $PM_{2,5}$ au cours du temps, l'écart aurait été plus important si la césure était intervenue en 1985 ou 1987. En effet, les moyennes de $PM_{2,5}$ sur la période 1985 à 1989 ne cessent de monter dans cette ville ; d'ailleurs, le taux de mortalité au sein de la cohorte passe du simple au double entre la période 1 et la période 2 (10 pour 1 000 à 20,3 pour 1 000). Il aurait été apprécié une discussion des résultats pour la ville de Topeka qui présente en parallèle une diminution des risques relatifs associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$ de 1,06 pour la période 1 à 1,01 pour la période 2.

La cohorte des six villes a permis, avec celle de l'ACS, l'établissement de normes concernant les particules fines à la base de la réglementation de la surveillance de la qualité de l'air aux États-Unis. L'Health Effect Institute (HEI) a été sollicité pour procéder à une ré-analyse des données de ces deux cohortes. Cette ré-analyse était réalisée de façon indépendante.

¹ Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000;151:440-448.

En appliquant le modèle étendu, la ré-analyse effectuée par Krewski *et al.* indique que le niveau d'éducation joue un rôle protecteur concernant la mortalité toutes causes, ce qui est moins vrai pour la mortalité cardio-pulmonaire ou par cancer pulmonaire. L'évidence de l'effet protecteur du niveau d'éducation peut sembler douteuse. Néanmoins, le niveau d'éducation est lié au niveau socio-économique, lequel est corrélé aux modes de vie ayant un effet sur la santé. L'effet modificateur du niveau d'éducation est la principale nouveauté issue de la ré-analyse de l'étude "Harvard six cities study".

Peu de sujets de la cohorte ont quitté leur ville durant la période de suivi, ce qui conduit à un temps moyen de résidence au même endroit de 30 années (23 à 44 ans selon les villes), ce qui paraît élevé. Le nombre de perdus de vue n'est pas renseigné, au moins 1 % d'après l'audit, ce qui paraît faible en 15 années de suivi.

Concernant l'utilisation des résultats en Europe, il faut s'interroger sur l'exposition et les caractéristiques de la cohorte. Celle-ci, composée uniquement de sujets d'origine caucasienne, voit sa représentativité limitée

sur éventuellement plusieurs plans (comportement, habitudes de vie...).

La composition de la pollution particulaire sur le plan qualitatif et la méthode employée dans la mesure des particules génèrent également des incertitudes lors de l'extrapolation de ces résultats à des populations européenne. La ré-analyse suggère également que la mortalité peut être attribuée à plus d'un polluant, la pollution atmosphérique étant un mélange de polluants pour une part hautement corrélés.

En dépit des incertitudes qui ont pu être décelées par les trois études décrites et analysées ici, la cohorte des six villes reste une étude de référence sur les effets à long terme de l'exposition aux particules. Elle contribue, par la robustesse de ses résultats aux différentes méthodes d'investigation, au faisceau de preuves attestant la causalité entre l'exposition à long terme aux particules atmosphériques, d'une part, et la mortalité, d'autre part. Les observations mentionnées précédemment encouragent cependant la mise en place d'études de cohorte en Europe, en particulier en France.