



# Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham

Elodie Giroux

## ► To cite this version:

Elodie Giroux. Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham. *Revue d'Histoire des Sciences*, 2011, 64 (2), pp.297-318. <halshs-00854344>

**HAL Id: halshs-00854344**

**<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00854344>**

Submitted on 28 Jul 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# ORIGINES DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE DE COHORTE : ÉPIDÉMIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE AMÉRICAINE ET ÉTUDE DE FRAMINGHAM

Élodie Giroux

Armand Colin / Dunod | « [Revue d'histoire des sciences](#) »

2011/2 Tome 64 | pages 297 à 318

ISSN 0151-4105

Article disponible en ligne à l'adresse :

-----  
<http://www.cairn.info/revue-d-histoire-des-sciences-2011-2-page-297.htm>  
-----

Pour citer cet article :

-----  
Élodie Giroux, « Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham », *Revue d'histoire des sciences* 2011/2 (Tome 64), p. 297-318.

DOI 10.3917/rhs.642.0297  
-----

Distribution électronique Cairn.info pour Armand Colin / Dunod.

© Armand Colin / Dunod. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

# Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham

Élodie GIROUX\*

**Résumé :** Au début du xx<sup>e</sup> siècle et plus particulièrement dans la décade qui suit la seconde guerre mondiale, la formalisation et l'usage de plus en plus fréquent des méthodes d'enquête de l'« étude cas-témoins » et de l'« étude prospective de cohorte » furent déterminants dans le développement de la recherche étiologique en épidémiologie. L'histoire de l'étude prospective de cohorte est bien connue dans l'épidémiologie du cancer ; cette histoire s'inscrit dans le contexte de la controverse sur le rôle du tabagisme dans le cancer du poumon. Dans cet article, nous nous intéressons aux origines de la méthode de l'étude prospective de cohorte dans l'épidémiologie cardio-vasculaire américaine, en particulier dans l'étude de Framingham. Cette dernière est en effet devenue emblématique de ce plan d'étude et des succès de la recherche étiologique en épidémiologie cardio-vasculaire. La comparaison avec l'épidémiologie du cancer du poumon permet d'identifier un style et des origines différentes du plan de l'étude de cohorte dans l'épidémiologie cardio-vasculaire. Nous montrons que ce plan d'étude a des origines dans les études longitudinales d'incidence menées au début du xx<sup>e</sup> siècle dans le cadre de l'épidémiologie des services américains de santé publique d'une part, et dans les études cliniques de suivi d'autre part.

**Mots-clés :** épidémiologie ; étude prospective de cohorte ; cancer du poumon ; maladies cardio-vasculaires ; Framingham.

**Summary :** *At the beginning of the 20th century, and more particularly in the decades following the Second World War, the methodological formalisation and the increasingly frequent use of case-control and prospective cohort study designs played a major role in the development of etiological research in epidemiology. The history of the prospective cohort study is best known for the study of cancer epidemiology ; with this design being developed and improved in the*

\* Élodie Giroux, maître de conférences, Faculté de philosophie, Université Jean-Moulin – Lyon-3, 1, rue de l'Université, 69007 Lyon et Institut de recherches philosophiques de Lyon, 18, rue Chevreul, 69007 Lyon.  
E-mail : elodie.giroux@univ-lyon3.fr

Dans l'ensemble de l'article, les citations en anglais sont traduites par nos soins.

*context of an animated controversy over the causal status of cigarette smoking as a risk factor in lung cancer. In this paper, I focus on the history of this kind of study design in American cardiovascular epidemiology, and, more particularly, the Framingham heart study. This study rapidly came to be considered as the prototype and model for this method of study and an icon of its potential success in etiological research in cardiovascular epidemiology. A comparison with cancer epidemiology reveals the differences between this type of study in the context of cardiovascular disease in terms of both the approach and its origins. I shall first highlight the main differences and specificities of the Framingham study in terms of the nature of its cohort and the follow-up. I will then show how this cohort study design has some roots both in longitudinal studies led on general populations by the epidemiologists of the United States Public Health Service at the beginning of the 20th century, and in « follow-up studies » conducted by clinicians.*

**Keywords :** *epidemiology ; prospective cohort study ; lung cancer ; cardiovascular diseases ; Framingham.*

L'« étude cas-témoins » et l'« étude prospective de cohorte » sont devenues les principaux outils méthodologiques de la recherche étiologique en épidémiologie, jouant un rôle central dans l'identification des facteurs de risque de maladie. De nature observationnelle, ces études consistent dans la comparaison contrôlée de groupes d'individus et cherchent à se rapprocher autant que possible du contrôle que l'on obtient dans la méthode expérimentale. Le rapprochement entre méthodes observationnelle et expérimentale fut notamment rendu possible par l'intégration et l'adaptation progressive des outils et concepts de la statistique mathématique dont le foyer originel dans les années 1930 était principalement britannique.

Ce que l'épidémiologiste contemporain appelle « étude prospective de cohorte » (ou « étude longitudinale », « étude exposés/non exposés » ou encore simplement « étude de cohorte »<sup>1</sup>) consiste à suivre dans le temps un groupe d'individus exposés et un groupe d'individus non exposés à des caractéristiques sus-

1 - Notons qu'il est toutefois possible de parler d'« étude *rétrospective* de cohorte » : les informations concernant l'exposition des individus de la cohorte sont obtenues à partir de données recueillies dans le passé. Voir Richard Doll, Cohort studies : History of the method, II. Retrospective cohort studies, *Sozial- und Präventivmedizin*, 46 (2001), 152-160. Nous nous concentrons dans cet article sur l'histoire de l'étude *prospective* de cohorte. L'expression même d'« étude de cohorte [*cohort study*] » considérée comme nécessairement prospective viendrait de Brian Mac Mahon, Thomas F. Pugh, Johannes Ipsen, *Epidemiologic methods* (London : Churchill, 1960).

pectées de jouer un rôle étiologique dans la maladie afin de voir si leurs taux d'incidence diffèrent. Deux caractéristiques principales lui sont donc attachées : la constitution d'une population bien définie ou « cohorte<sup>2</sup> » et un suivi prospectif de cette population. Puisqu'il requiert un suivi dans le temps, ce plan d'étude est plus coûteux que « l'étude cas-témoins » qui, pour mettre en évidence des différences, compare de manière rétrospective des « cas » à des « témoins ». Mais on lui reconnaît aussi par ailleurs, précisément à cause de ce suivi prospectif, une supériorité épistémologique : en évitant les biais de mémoire auxquels est sujette une enquête cas-témoins et en suivant la progression de la cause vers l'effet, il permettrait des inférences étiologiques plus solides. Dans la hiérarchie des niveaux de preuve établie par la médecine fondée sur les faits prouvés, l'étude prospective est en effet considérée comme permettant le meilleur contrôle des données d'observation, se rapprochant ainsi du schéma expérimental de l'essai clinique randomisé.

L'histoire de ces deux plans d'étude d'observation est récente<sup>3</sup>. Il a été mis en évidence que leur formalisation et leur usage furent déterminants dans l'émergence de l'épidémiologie des facteurs de risque. Bien qu'ayant des origines dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, un consensus tend à se dégager pour souligner le fait que c'est principalement au milieu du XX<sup>e</sup> siècle que ces deux plans d'étude devinrent des « entités méthodologiques<sup>4</sup> » bien définies et qu'ils prirent la forme qu'on leur connaît aujourd'hui. On considère généralement les études sur le cancer du poumon en Grande-Bretagne et aux États-Unis et les études de cohorte américaines sur les maladies cardio-vasculaires, toutes commencées au tournant des années 1950, comme les premières mises en œuvre rigoureuses de ces plans d'étude. Plus précisément, l'étude

2 - Le terme « cohorte » emprunté au vocabulaire militaire de la Rome antique insiste sur la dimension groupée des individus.

3 - Voir par exemple pour l'étude prospective de cohorte : Francis Douglas K. Liddell, The development of cohort studies in epidemiology : A review, *Journal of clinical epidemiology*, 41 (1988), 1217-1237; Richard Doll, Cohort studies : History of the method, I. Prospective cohort studies, *Sozial- und Präventivmedizin*, 46 (2001), 75-86. Pour l'étude cas-témoins : Nigel Paneth, Ezra and Mervyn Susser, Origins and early development of the case-control study, I. Early evolution, *Sozial- und Präventivmedizin*, 47/5 (2002), 282-288 et Origins and early development of the case-control study, II. The case-control study from Lane-Clayton to 1950, *Sozial- und Präventivmedizin*, 47/6 (2002), 359-365.

4 - Paneth, E. and M. Susser, art. cit. in n. 3, I, 288.

*cas-témoins* sur le cancer du poumon menée par les Britanniques Bradford Hill et Richard Doll, d'une part, et l'*étude prospective de cohorte* menée à Framingham à partir de la population générale de cette ville proche de Boston, d'autre part, sont souvent citées comme des exemples prototypiques de ces deux plans d'étude<sup>5</sup>.

Globalement, l'histoire de l'étude prospective de cohorte est plus généralement associée à l'épidémiologie cardio-vasculaire. En effet, une particularité de cette dernière par rapport à l'épidémiologie du cancer à la même époque est d'avoir d'emblée commencé par ce type d'études. Or cette particularité a été peu interrogée. L'objectif de cet article est de s'intéresser aux origines de ce mode d'enquête dans l'épidémiologie américaine des maladies cardio-vasculaires et, en particulier, dans l'enquête de Framingham. La comparaison avec l'épidémiologie du cancer permet d'identifier certaines particularités de l'épidémiologie cardio-vasculaire qui pourraient expliquer pourquoi c'est davantage à l'étude de Framingham qu'on se réfère pour parler de l'étude prospective de cohorte. Ces particularités conduisent aussi à mettre en lumière des prémices de ce plan d'étude dans la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle, à la fois dans l'épidémiologie de santé publique et dans les études cliniques de suivi.

## Premières grandes études prospectives de cohorte (1947-1950)

Les premières grandes études prospectives de cohorte débutèrent quasiment simultanément sur le cancer du poumon et les maladies cardio-vasculaires. Il est traditionnellement fait référence, d'une part, aux études de Doll et Hill en Grande-Bretagne, et de Cuyler Hammond et Daniel Horn aux États-Unis, qui débutèrent toutes deux en 1950, mais surtout, d'autre part, à l'enquête de Framingham qui fut mise en place progressivement entre 1947 et 1949. Or d'importantes différences apparaissent.

5 - Voir par exemple Mervyn Susser, *Epidemiology in the United States after the World War II : The evolution of technique*, *Epidemiologic reviews*, 7 (1985), 147-177 et Doll, art. cit. in n. 3, 80-83. Voir aussi dans les manuels d'épidémiologie : par exemple, Mac Mahon, Pugh, Ipsen, *op. cit.* in n. 1 ou Jean Bouyer et al., *Épidémiologie, principes et méthodes quantitatives* (Paris : INSERM, 1995), 4 et 366.

## Cancer du poumon

Dans le contexte du cancer du poumon, la mise en œuvre d'études prospectives fit suite à des résultats convergents obtenus dans de nombreuses études cas-témoins : l'identification d'une corrélation statistique positive entre le cancer du poumon et le tabagisme<sup>6</sup>. Il s'agissait de confirmer l'interprétation causale de cette corrélation et de convaincre les sceptiques. En effet, l'interprétation causale faisait alors l'objet d'une vive controverse<sup>7</sup>. Quel type d'inférence peut-on effectuer à partir de telles études observationnelles et peut-on conclure au statut causal d'associations statistiques ainsi identifiées ? D'autres facteurs ignorés dans l'étude ne sont-ils pas en jeu ? La statistique mathématique était encore naissante ; les réticences et résistances restaient fortes dans les milieux médicaux vis-à-vis de l'usage des statistiques et des probabilités pour l'inférence causale<sup>8</sup>. Le modèle de la causalité dominant dans la recherche médicale était alors celui dans lequel la cause est une condition nécessaire et spécifique de l'effet, modèle déterministe hérité de la méthode expérimentale et de Claude Bernard<sup>9</sup>. Mais la controverse divisait les statisticiens eux-mêmes et la défense des intérêts de l'industrie du tabac était aussi en cause dans le scepticisme et la nécessité de renforcer les éléments de preuve scientifique<sup>10</sup>. La nature « historique » ou « rétrospective » de l'enquête cas-témoins, à cause des biais de mémoire auxquels elle expose, était à l'origine des principales critiques de ceux qui s'opposaient à une interprétation causale : en partant des « cas », la présence de la maladie peut en effet biaiser la réponse aux questions concernant les habitudes de consommation de tabac, tout comme par ailleurs la connaissance du diagnostic peut biaiser l'attitude de celui qui réalise l'entretien. Ainsi, la réalisation d'études « prospectives » en 1950 eut pour objectif explicite d'introduire des éléments de preuve plus solides pour l'inférence.

6 - Pour une synthèse de ces études, voir Ernst Wynder, Place of tobacco in etiology of lung cancer, *Connecticut State medical journal*, 18 (1954), 321-330.

7 - Luc Berlivet, Association or causation ? The debate on the scientific status of risk factor epidemiology (1947 - c. 1965), *Clio medica*, 75 (2005), 39-74.

8 - Voir par exemple Harry Marks, *La Médecine des preuves : Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, trad. franç. (Le Plessis-Robinson : Synthélabo, 1999).

9 - Mark Parascandola, dans ce numéro, et Epidemiology : Second-rate science ?, *Public health reports*, 113/4 (1998), 321-323.

10 - Id., Scepticism, statistical methods, and the cigarette : A historical analysis of a methodological debate, *Perspectives in biology and medicine*, 47/2, (2004), 246-261.

Le rôle que le Britannique Hill joua pour introduire la statistique mathématique en médecine et en épidémiologie est bien connu. Il introduisit la randomisation, défendue par le statisticien Ronald Fisher, dans la méthode de l'essai clinique et contribua à l'établissement de critères pour l'inférence causale en épidémiologie<sup>11</sup>. Il fut aussi un grand défenseur des études d'observation, relativisant la distinction classique entre observation et expérimentation<sup>12</sup>. Dans l'article cosigné par le médecin Doll en 1954, où sont publiés les premiers résultats de l'étude prospective commencée en 1950, ils soulignent que pour faire avancer la controverse, de nouvelles études cas-témoins sont inutiles : ce n'est qu'en utilisant une « « approche radicalement nouvelle », c'est-à-dire « « prospective \* » (\* caractérisée par le fait de regarder en avant dans le futur)<sup>13</sup> » que l'on pourra mieux s'assurer que l'association statistique entre la consommation de tabac et le cancer du poumon n'est pas liée à une autre différence entre les deux groupes et n'est pas un artéfact de la méthodologie des études cas-témoins.

En effet, la méthode prospective qui va de l'exposition vers les cas recèle plusieurs avantages. Elle permet premièrement un recueil plus rigoureux des données d'exposition, évitant de faire appel à la mémoire des personnes enquêtées. Deuxièmement, elle ajoute le respect d'un critère pour l'inférence causale : celui de la précédence dans le temps de la cause par rapport à l'effet. Troisièmement, Doll et Hill soulignent qu'une telle approche permet de « faire un pronostic » et de « mesurer les probabilités des événements ». En effet, l'étude prospective permet de calculer de manière directe le nombre de nouveaux cas sur une période déterminée (taux d'incidence) et, ainsi, de calculer des « risques relatifs », c'est-à-dire le rapport des incidences entre groupe exposé et groupe non

11 - Hill fut l'élève de l'épidémiologiste Major Greenwood, lui-même formé par le statisticien Karl Pearson. Voir par exemple M. Eileen Magnello, The introduction of mathematical statistics into medical research : The roles of Karl Pearson, Major Greenwood and Austin Bradford Hill, in M. Eileen Magnello, Anne Hardy (eds.), *The Road to medical statistics* (Amsterdam – New York : Rodopi, 2002), 95-123. Sur l'essai clinique randomisé, voir aussi J. Rosser Matthews, *Quantification and the quest for medical certainty* (Princeton, New Jersey : Princeton University Press, 1995), 115-140. Sur les critères de l'inférence causale, voir Parascandola dans ce numéro.

12 - Bradford Hill, Observation and experiment, *The New England journal of medicine*, 248/24 (1953), 995-1001.

13 - Richard Doll, Austin Bradford Hill, The mortality of doctors in relation to their smoking habits : A preliminary report, *British medical journal*, II (1954), 4877.

exposé. Dans une étude cas-témoins, ce calcul ne peut être qu'indirectement effectué par le biais de l'« odds ratio »<sup>14</sup>. Aussi, en contrôlant mieux les risques de biais, ce mode d'étude se rapproche-t-il davantage du schéma expérimental que l'étude cas-témoins.

L'étude prospective alors réalisée par Hill et Doll s'appuya en grande partie sur des registres existants, même s'il y eut aussi, à partir de ces registres, un recueil spécifique d'informations dans le but de l'étude. À la fin octobre 1951, ils envoyèrent à 60 000 médecins du Registre médical un questionnaire au sujet de leurs pratiques tabagiques. Et ils suivirent dans le temps la survenue de la maladie en utilisant les certificats de décès des médecins généralistes fournis par le Bureau du registre général des naissances et des décès. Ils obtinrent 40 000 réponses à partir desquelles ils constituèrent différents groupes d'exposition : un groupe de non-fumeurs et trois groupes de fumeurs en fonction de la quantité consommée par jour. Dans les résultats préliminaires publiés en 1954, parmi 789 décès, 35 étaient associés au cancer du poumon<sup>15</sup>. Bien que le nombre de décès fût encore petit, les taux de mortalité des différents groupes ajustés sur l'âge mettaient en évidence une augmentation significative et continue des décès par cancer du poumon corrélée à l'augmentation de la consommation de tabac. L'étude se poursuivit jusqu'en 2002 et donna lieu à un nombre considérable de publications<sup>16</sup>.

La démarche de Hammond et Horn aux États-Unis fut comparable. L'objectif annoncé de leur étude prospective était de suivre l'effet de l'exposition au tabac sur la mortalité globale<sup>17</sup>. Une approche prospective révèle ici un quatrième avantage : elle permet d'étudier le rôle d'une exposition dans le déclenchement de plusieurs maladies à la fois. L'étude était

14 - Ce calcul fut proposé par Jerome Cornfield, statisticien aux Instituts nationaux de la santé des États-Unis, dans un article publié en 1951. Jerome Cornfield, A method of investigating comparative rates from clinical data : Application to cancer of the lung, breast, cervix, *Journal of the National Cancer Institute*, 11 (1951), 1269-1275.

15 - Doll, Hill, art. cit. in n. 13.

16 - Pour une synthèse et analyse des publications de cette étude, voir Richard Doll, Richard Peto, Mortality in relation to smoking : 40 years' observations on male British doctors, *British medical journal*, 309 (1994), 901-910.

17 - E. Cuyler Hammond, Daniel Horn, The relationship between human smoking habits and death rates : A follow-up study of 187 766 men, *Journal of the American Medical Association*, 154 (1954), 1316.

réalisée dans le cadre de l'American Cancer Society. Après avoir testé un questionnaire sur les habitudes tabagiques auprès de sympathisants volontaires de cette société, les organisateurs en recrutèrent 22 000, les formèrent et les envoyèrent remplir les questionnaires auprès de la population générale dans 394 comtés situés dans des divisions administratives de cette société. Ainsi, ils recueillirent les expositions (habitudes tabagiques) de 187 766 hommes entre 50 et 69 ans et un suivi biannuel fut réalisé, qui fut programmé pour durer au moins 3 ans afin d'obtenir des données suffisamment précises sur l'association statistique. Les données sur les causes de mortalité étaient recueillies à partir des certificats de décès et un soin particulier fut apporté à la vérification de l'information sur les diagnostics de cancer auprès des médecins des personnes décédées, de données hospitalières et de l'enregistrement des tumeurs. En 1954, un rapport préliminaire publié peu de temps avant celui de Doll et Hill montrait aussi que l'association positive entre le cancer du poumon et la consommation de tabac était confirmée. L'originalité et la force de cette cohorte étaient ici sa taille ; les comparaisons de taux d'incidence qui furent ensuite réalisées furent d'autant plus significatives sur le plan statistique.

### **Maladies cardio-vasculaires**

Si l'on compare les études de cohorte de l'épidémiologie cardio-vasculaire avec ce que nous venons d'exposer au sujet de l'épidémiologie du cancer du poumon, nous pouvons identifier trois principales différences. Premièrement, même s'il y eut avant 1947 quelques études cliniques réalisées par des médecins, qui ressemblaient à des comparaisons de cas avec des témoins et dont nous parlerons ci-après, la recherche étiologique en épidémiologie cardio-vasculaire semble avoir globalement d'emblée commencé par des études prospectives de cohorte<sup>18</sup>. L'enquête de Framingham qui avait commencé en 1947 dans le cadre de l'US Public Health Service (USPHS) comme une étude d'incidence et de santé publique devint plus clairement, en 1949, lors de son transfert au nouveau National Heart Institute, une enquête prospective à visée de recherche

18 - Gerald Oppenheimer, Profiling risk : The emergence of coronary heart disease epidemiology in the United States (1947-70), *International journal of epidemiology*, 35 (2006), 720-730.

étiologique<sup>19</sup>. Puis, dans la décennie qui suivit, plusieurs grandes enquêtes de cohorte commencèrent aux États-Unis, notamment à Los Angeles (1949), à Albany (1953) et à Chicago (1957 et 1958)<sup>20</sup>. On peut expliquer cette différence par le fait que, pour les maladies cardio-vasculaires, on ne se trouvait pas en situation de suspecter un ou deux, ni même une poignée de facteurs étiologiques majeurs comme c'était le cas pour le cancer du poumon, condition pour qu'une étude cas-témoins soit pertinente. Les hypothèses étiologiques étaient nombreuses et on avait conscience qu'une multiplicité de facteurs devait être en jeu dans ces maladies<sup>21</sup>. Dès lors, il ne s'agissait pas de vérifier la validité d'une ou deux hypothèses déjà mises en évidence dans des études cas-témoins, approche que l'on peut qualifier d'hypothético-déductive, mais d'une démarche plus hasardeuse et incertaine dont la nature était plutôt heuristique et inductive. L'objectif principal de l'enquête de Framingham est énoncé en 1949 comme étant de mieux comprendre et observer le développement ou « l'histoire naturelle » des maladies cardio-vasculaires, avec pour visée clinique et pronostique la détection des premiers signes de développement habituellement silencieux de ces maladies et, si possible, l'identification

- 19 - Les travaux sur l'histoire de cette enquête ont bien mis en évidence ses débuts tâtonnants et les changements progressifs d'objectif. Ces changements reflétaient les profondes modifications et réorientations de la recherche en santé au sein des institutions fédérales américaines au lendemain de la seconde guerre mondiale. Voir Susser, art. cit. in n. 5 ; Gerald Oppenheimer, *Becoming the Framingham study : 1947-1950*, *American journal of public health*, 95 (2005), 602-610 ; Élodie Giroux, « Épidémiologie des facteurs de risque : Genèse d'une nouvelle approche de la maladie », thèse de doctorat de philosophie (univ. Paris-I, 2006).
- 20 - John M. Chapman *et al.*, Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years, *American journal of public health and the nation's health*, 47 (1957), 33-42 ; Joseph T. Doyle *et al.*, A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany : Report of three years experience. I. Ischemic heart disease, *ibid.*, 25-32 ; Oglesby Paul *et al.*, A longitudinal study of coronary heart disease, *Circulation*, 28 (1963), 20-31 ; Jeremiah Stamler *et al.*, Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata of the labor force of a Chicago industrial corporation, *Journal of chronic disease*, 11 (1960), 405-420. En Grande-Bretagne, l'investissement dans cette recherche fut plus modeste et davantage orienté vers des facteurs socio-économiques plutôt que cliniques et physiopathologiques. Diana Kuh, George Davey Smith, The life course and adult chronic disease : An historical perspective with particular reference to coronary heart disease, in Diana Kuh, Yoav Ben-Shlomo (eds.), *A life course approach to chronic disease epidemiology* (Oxford : Oxford University Press, 2004), 25-26.
- 21 - Thomas R. Dawber, Gilcin Meadors, Felix E. J. Moore, Epidemiological approaches to heart disease : The Framingham study, *American journal of public health*, 41 (1951), 280. Oppenheimer, art. cit. in n. 18.

des facteurs susceptibles de jouer un rôle dans leur étiologie<sup>22</sup>. Sachant le coût d'une telle étude du fait même de sa durée et l'incertitude quant aux résultats, la démarche de suivi engagée, alors prévue pour durer au moins 20 ans, était donc ici plus risquée que dans l'épidémiologie du cancer.

Une deuxième différence concerne spécifiquement l'étude de Framingham. La cohorte fut constituée à partir d'une population générale, une population géographique dite « normale » et « non sélectionnée » à la différence des « populations artificielles<sup>23</sup> » (groupe professionnel ou issu d'une institution ou d'un registre particulier) : 1/3 de la population de la ville de Framingham (une ville de 28 000 habitants environ) – plus précisément, des habitants qui ont entre 30 et 60 ans –, des hommes et des femmes. Ces caractéristiques (population générale et mixte) la distinguent aussi des autres études de cohorte en épidémiologie cardio-vasculaire et elles ont certainement contribué à sa plus grande renommée<sup>24</sup>. L'avantage de sous-groupes professionnels ou d'assurés est qu'il est beaucoup plus facile de recueillir les données d'exposition et de garantir un bon suivi de la cohorte, réduisant les risques de « perdus de vue ». Mais cette sélection peut introduire d'autres biais importants pour l'inférence. La population source de Doll et Hill était celle des médecins du Registre médical. Dans l'étude de Hammond et Horn, il s'agissait de la population générale, mais la sélection de la cohorte fut déterminée à partir de la présence de noyaux organisés de volontaires de l'association et de la localisation de ses divisions administratives<sup>25</sup>. Et dans les deux cas, les cohortes se limitaient aux hommes, population alors la plus touchée par ce cancer. Cela permet d'obtenir plus rapidement des résultats puisque l'analyse comparative dans une étude de cohorte dépend de la fréquence des nouveaux cas. Se limiter aux hommes était aussi tentant dans l'épidémiologie cardio-vasculaire puisque ces

22 - Voir National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Framingham archives : Heart disease epidemiology study, *Manual of operation*, nov. 1949, 1.

23 - NHLBI, Framingham archives : Gilcin Meadors, 1948, *Proposed study of the epidemiology of cardiovascular disease : Rough draft*, 1.

24 - Parmi les études précédemment citées, seule celle de Chapman à Los Angeles intègre des femmes mais en nombre très inférieur aux hommes, et elles sont toutes menées à partir de sous-groupes professionnels ou d'assurés.

25 - En outre, les enquêteurs reçurent pour instruction de ne retenir pour l'étude que les personnes avec lesquelles il apparaissait possible de rester en contact sur plusieurs années. Hammond, Horn, art. cit. *in* n. 17, 1317.

maladies étaient beaucoup plus fréquentes dans cette population. Aussi l'inclusion des femmes à Framingham – plus de la moitié de la cohorte finale (2 873 sur un total de 5 209 individus) – est-elle particulièrement étonnante.

Une troisième grande différence est liée à la manière dont les données furent recueillies. Depuis 1948, les personnes enquêtées ne remplissent pas un questionnaire mais doivent se soumettre tous les deux ans à des examens cliniques et de laboratoire dans un établissement spécialement voué à cette mission à Framingham. Des médecins de santé publique mais aussi des étudiants en médecine de Boston réalisent ces examens à partir de catégories et procédures diagnostiques et de critères interprétatifs préalablement définis par un comité technique principalement constitué de cardiologues<sup>26</sup>. Ils relèvent aussi les informations sur les 28 hypothèses étiologiques établies par ce comité.

C'est à partir de ces deux dernières spécificités de l'étude de Framingham que le médecin Thomas Dawber, son directeur de 1949 à 1965, considère que la cohorte de Framingham s'apparente à un « laboratoire populationnel<sup>27</sup> ». Notons que dans le cadre d'un suivi direct et clinique, la cohorte est ici constituée d'un bien moindre nombre de personnes (5 209) que les études sur le cancer ; surtout, la participation des personnes à l'étude devient beaucoup plus difficile à garantir quand il ne s'agit plus simplement de remplir un questionnaire, mais de se soumettre à des examens cliniques et biologiques. Par ailleurs, au moment où l'objectif premier de cette étude devint plus clairement, en 1949, centré sur la recherche étiologique, la question semble s'être posée, pour plus de représentativité statistique, de mener l'étude sur plusieurs populations dans plusieurs lieux. Mais l'objectif de suivre les individus par un examen clinique détaillé l'emporta ; l'articuler à une mise en œuvre sur plusieurs sites à la fois s'avérait trop coûteux et trop complexe sur un plan pra-

26 - Ces critères sont détaillés dans le *Manual of operation* de 1949 (voir n. 22). Le « comité de conseil technique » fut constitué à partir du comité exécutif de la New England Heart Association et rassembla les plus grands cardiologues du Massachusetts. NHLBI, Framingham archives : David Rutstein à Thomas Parran, 10 octobre 1947.

27 - Thomas R. Dawber, *The Framingham study : The epidemiology of atherosclerotic disease* (Cambridge, Mass. : Harvard University Press, 1980), 28.

tique, ou tout au moins risquait de se faire au détriment de ce dernier objectif<sup>28</sup>. Ce caractère très « clinique » de l'étude de Framingham<sup>29</sup> se retrouve dans les autres études de cohorte américaines.

Ainsi, si dans l'épidémiologie du cancer du poumon, le choix de la méthode de l'étude prospective de cohorte s'inscrit dans une logique de confirmation et de renforcement de l'inférence, cela ne semble pas être le cas dans l'étude de Framingham et plus généralement dans l'épidémiologie cardio-vasculaire. Un autre style d'étude de cohorte s'y déploie, qui s'apparente à de grandes études cliniques. La rigueur et la scientificité semblent avoir davantage été recherchées du côté de la précision des examens cliniques et de laboratoire que du côté de techniques issues de la nouvelle méthodologie statistique pour contrôler l'observation. La nature de la pathologie cardio-vasculaire ne saurait suffire à expliquer cette différence. Le choix d'une cohorte issue de la population générale à Framingham et le relevé clinique rigoureux et standardisé des données diagnostiques et d'exposition sont à situer dans le prolongement d'enquêtes menées dans la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle.

## Épidémiologie à l'US Public Health Service (1915-1938)

Commencée dans le cadre de l'USPHS en 1947, l'étude de Framingham fut d'abord conçue comme une étude d'incidence et s'inscrivit, à ses débuts tout au moins, dans la continuité d'une tradition déjà bien établie d'études en population générale.

### Sydenstricker et Goldberger : La « méthode d'observation continue d'une population »

Au début du xx<sup>e</sup> siècle, des membres de l'USPHS prirent conscience que les statistiques indirectes de morbidité établies à partir des relevés de causes de décès étaient insuffisantes pour évaluer la santé de la population, dans un contexte où les maladies chroniques devenaient prévalentes. En effet, comme

28 - Dawber, Meadors, Moore, art. cit. in n. 21, 281.

29 - Pour Dawber, « l'étude de Framingham est considérée à juste titre comme un exercice en épidémiologie clinique » (Dawber, *op. cit.* in n. 27, 11).

l'explique bien Edgar Sydenstricker, l'un des premiers statisticiens recruté en 1915 au laboratoire d'hygiène de l'USPHS, les statistiques de morbidité ainsi dérivées laissent dans l'ombre toutes les maladies à faible létalité et ne tiennent pas compte de la durée des maladies<sup>30</sup>. Par ailleurs, les statistiques médicales et hospitalières ne rendent compte que des maladies déclarées. Il parut nécessaire de s'intéresser à la population générale et d'aller sur le terrain pour obtenir une meilleure évaluation de la morbidité.

C'est d'abord à l'occasion d'une étude à visée étiologique sur la pellagre (de l'italien *pelle agra*, peau aigre), une maladie de la peau alors très répandue dans les villages de filature de coton de la Caroline du Sud, que Joseph Goldberger et Edgar Sydenstricker développèrent une méthode pour mesurer rigoureusement l'incidence d'une maladie. Une première étude dura deux ans (1916-1918). D'autres suivirent après une interruption et durèrent jusqu'en 1928. Plusieurs hypothèses étiologiques s'opposaient pour l'explication de cette maladie. Goldberger voulut étudier celle d'une déficience nutritionnelle dans le cadre d'une enquête de grande ampleur visant à comparer les taux d'incidence de la pellagre dans sept villages de filature de coton du Nord-Ouest de la Caroline du Sud. Afin d'obtenir des données précises sur l'incidence, des visites répétées à intervalles de deux semaines furent menées dans les foyers de ces sept villages pour l'enregistrement de tout nouveau cas de pellagre<sup>31</sup>. L'avantage d'une telle méthode sur l'enregistrement des cas de maladie à l'occasion d'une visite unique était manifeste. Il ne s'agissait pas de s'intéresser à la prévalence, c'est-à-dire d'interroger les familles uniquement sur les cas de maladie le jour de la visite (*prevalence survey*). Il ne s'agissait pas non plus d'évaluer l'incidence en se fiant à la mémoire des familles et en les interrogeant, à l'occasion d'une unique visite, sur les cas de maladie survenus durant une période bien définie (*incidence*

30 - Edgar Sydenstricker, *Statistics of morbidity*, De Lamar lecture in hygiene at the school of hygiene and public health, the Johns Hopkins University (1931), in Carol Buck et al. (eds.), *The Challenge of epidemiology : Issues and selected readings* (Washington, D.C. : Pan American Health Organization, 1988), 167-175.

31 - La population des villages était comprise entre 500 et 800 habitants. Il y eut 4 160 personnes enquêtées réparties dans 750 foyers. Joseph Goldberger, G. A. Wheeler, Edgar Sydenstricker, *A study of the relation of family income and other economic factors to pellagra incidence in seven cotton-mill villages of South Carolina in 1916*, *Public health reports*, 35 (1920), 2673-2714.

survey). Le suivi de la population par des visites à intervalles réguliers permit un gain considérable dans l'exactitude et l'objectivité de l'enregistrement des nouveaux cas de maladie (*periodic incidence survey*)<sup>32</sup>. C'est ce que Sydenstricker baptisa, dans un article publié en 1931 et en parlant de cette étude, « la méthode d'observation continue d'une population »<sup>33</sup>. La rigueur des données d'incidence et du recueil de l'information sur les hypothèses étiologiques renforça la solidité des inférences causales établies à partir de la comparaison des incidences dans divers groupes. Une association statistique de la morbidité avec la pauvreté – plus précisément avec l'alimentation des plus pauvres – et avec des facteurs économiques fut mise en évidence. L'avantage d'une bonne mesure de l'incidence était donc ici déjà étroitement lié à la recherche étiologique.

Puis des études longitudinales menées à Hagerstown (1921-1924), une ville proche de Baltimore dans le Maryland, eurent pour objectif spécifique de donner une évaluation de la morbidité de la population qui soit représentative des États-Unis et de tester et développer des méthodes de mesure de la morbidité. Dirigées par Sydenstricker, elles furent l'application des méthodes de suivi utilisées pour l'étude de la pellagre à l'ensemble des maladies. Un tiers de la population de cette ville (8 000 personnes) fut suivi à intervalle de 6 à 8 semaines pendant 29 mois. Les individus étaient directement interrogés par les enquêteurs qui se déplaçaient alors sur le terrain pour recueillir des données sur leur niveau de santé ressenti. Il leur était aussi demandé s'ils étaient ou non affectés d'une maladie diagnostiquée par leur médecin. Un médecin était consulté pour vérifier le diagnostic de maladie quand celui-ci semblait erroné ou douteux<sup>34</sup>. Sydenstricker donna une place décisive à ces travaux dans le développement des statistiques de morbidité et, plus généralement, des méthodes d'enquête en épidémiologie. Le caractère pionnier de cette étude et l'inclusion d'une fina-

32 - Nous nous appuyons ici sur la classification et la description détaillées des « *sickness surveys* » réalisées à cette époque par Selwyn Collins, un épidémiologiste qui collabora avec Sydenstricker à l'USPHS. Selwyn D. Collins, Historical review of sickness surveys, in Haven Emerson (ed.), *Administrative medicine* (New York : Thomas Nelson & Sons, 1951), 516-519.

33 - Sydenstricker, art. cit. in n. 30, 169.

34 - Edgar Sydenstricker, A study of illness in a general population group : Hagerstown morbidity studies, I. The methods of study and general results, *Public health reports*, 41 (1926), 2069-2088.

lité méthodologique contribuèrent à faire de la population d'Hagerstown une sorte de « laboratoire communautaire de recherche<sup>35</sup> ».

Dans un contexte de besoin croissant, politique, économique et administratif, de données précises sur la morbidité de la population, une première grande enquête nationale de morbidité, la « National health survey », fut menée en 1935, puis une grande étude longitudinale (1938 à 1943) à Baltimore<sup>36</sup>. Ces études furent un prolongement direct de la méthode de l'étude de Hagerstown et révélèrent la forte prévalence des maladies chroniques et plus précisément, des maladies cardiaques, dans la population générale. L'étude de Framingham commença explicitement dans le but de fournir des données de morbidité (incidence et prévalence) sur les maladies cardiaques, plus précises que celles de la « National health survey » qui reposait sur des questionnaires<sup>37</sup>.

### **Frost : Méthode prospective et analyse de cohorte**

Wade Hampton Frost, aussi rattaché au laboratoire d'hygiène de l'USPHS, fut le premier titulaire d'une chaire d'épidémiologie aux États-Unis au début des années 1920, à l'école d'hygiène et de santé publique de l'université Johns Hopkins. Il contribua à développer la méthode des enquêtes d'observation et défendit, en particulier suite à l'épidémie foudroyante de grippe de 1918, l'importance d'un suivi sur plusieurs années pour mieux comprendre l'évolution des épidémies mais aussi et surtout des maladies chroniques. À partir de 1928, influencé

35 - Violet B. Turner, *Hagerstown health studies : An annotated bibliography* (Washington : Federal Security Agency, Public Health, Service publication n° 148, 1952). Après 1924, la population de cette ville continua d'être suivie et de nombreuses études se poursuivirent.

36 - Le manque massif de main-d'œuvre au moment de la Grande Dépression des années 1930 puis du *New Deal* avait en effet poussé le gouvernement fédéral américain à jouer un rôle plus actif dans le développement de politiques d'aide à la santé. Le *Social Security Act* voté en 1935 incluait quelques dispositions ouvrant à l'assistance des individus invalides. Il devenait nécessaire de disposer de données plus précises sur la prévalence des maladies chroniques et invalidantes dans la population. Ces études marquèrent l'étape de l'institutionnalisation des enquêtes de morbidité au niveau fédéral. Depuis 1954, la « National health survey » est réalisée de manière continue. W. Thurber Fales, Matched population records in the Eastern Health District, Baltimore, Md : A base for epidemiological study of chronic disease, *American journal of public health*, 41/8 (1951), 91-100.

37 - Voir Aronowitz dans ce numéro.

par Sydenstricker et les résultats des études de morbidité menées à Hagerstown, il s'intéressa davantage aux maladies chroniques et contribua à l'adaptation des méthodes de l'épidémiologie à l'étude de ces maladies<sup>38</sup>.

Au début des années 1930, il commença un ensemble d'études rétrospectives et prospectives sur la tuberculose dans le but de calculer le risque pour les individus d'une famille, dont l'un des membres est atteint, de la contracter à leur tour. Un suivi longitudinal s'avérait nécessaire. En effet, si la mesure du risque au contact de la maladie dans le cercle familial est une procédure relativement simple pour les maladies contagieuses aiguës comme la diphtérie ou la scarlatine, l'« excès de risque » étant concentré sur une courte période, en revanche, c'est autrement plus difficile dans le contexte de la tuberculose,

« principalement parce que l'évolution de cette maladie est lente, et que nous ne pouvons pas présupposer que le risque qui nous intéresse se concentre dans l'année ou même la décennie qui suit l'observation d'une exposition connue. [...] Par conséquent, l'observation du groupe exposé doit s'étendre sur un nombre suffisant d'années pour définir les taux de morbidité et de mortalité qui prédominent dans les périodes successives de la durée ordinaire d'une vie. Garder un groupe suffisamment large sous observation systématique et précise sur une longue période est une tâche difficile qui a bien été déjà entreprise dans différents endroits, mais qui n'a cependant pas été, à ma connaissance, menée au-delà d'une décennie<sup>39</sup> ».

Frost fait clairement la distinction entre méthodes prospective et rétrospective. Il souligne qu'il est possible d'utiliser une approche « rétrospective », plus aisée et moins coûteuse, mais les données rétrospectives ont cet inconvénient majeur de reposer sur la mémoire des individus et donc de fournir une observation moins directe et moins précise des faits<sup>40</sup>.

L'objectif du suivi prospectif était aussi étiologique : il s'agissait d'obtenir des données permettant de comparer l'incidence dans

38 - Kenneth F. Maxcy (ed.), *Papers of Wade Hampton Frost : A contribution to epidemiological method* (New York : Commonwealth Fund, 1941), 16.

39 - Wade Hampton Frost, Risk of persons in familial contact with pulmonary tuberculosis, *American journal of public health*, 23 (1933), 426-427.

40 - *Ibid.*, 427.

divers groupes et donc d'évaluer la part étiologique de diverses expositions.

« Avec des données suffisamment précises et étendues dans le temps, il devrait être possible [...] de mesurer les variations dans le risque qui sont associées aux multiples circonstances présumées importantes telles que, par exemple, l'âge de la première exposition, sa durée, l'activité du cas auquel l'individu est exposé, l'histoire parentale, etc.<sup>41</sup>. »

Frost insiste sur la durée du suivi et, surtout, sur le nombre d'individus que l'on doit suivre pour rendre possible la division en divers groupes d'exposés et obtenir des résultats satisfaisants. Mais il meurt en 1938 avant de pouvoir faire l'analyse des données rassemblées de manière longitudinale. L'étude sera reprise par ses élèves après la guerre et les résultats en seront publiés en 1963<sup>42</sup>.

Dans le cadre des analyses réalisées avant sa mort, seul le facteur de l'âge auquel l'exposition advient fut analysé, et ce fut pour Frost l'occasion de développer la procédure qu'il baptisa « analyse de cohorte »<sup>43</sup>. Le terme de « cohorte » désigne ici un groupe d'individus ayant pour caractéristique commune d'être nés la même année. L'« analyse de cohorte » désigne alors ce qu'on appelle plutôt aujourd'hui « étude de génération », une étude qui compare la survenue de la maladie chez des individus nés à des périodes différentes. Dans l'« étude prospective de cohorte », « cohorte » a un sens plus général de groupe de personnes qui ont en commun d'être suivies à partir d'une même date et durant une période déterminée, quel que soit leur âge<sup>44</sup>. Notons cependant que ces études prospectives sur la tuberculose ressemblent de près au plan d'étude qu'on appellera ensuite « étude prospective de cohorte ».

41 - *Ibid.*, 432.

42 - Louis D. Zeidberg *et al.*, The Williamson County study : A twenty-four-year epidemiologic study, *The American review of respiratory disease*, 87 (1963), 1-88.

43 - L'article de Frost sur cette question est un article publié à partir de notes trouvées sur sa table au moment de sa mort : Wade Hampton Frost, The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades, *American journal of hygiene*, 30 (1939), 81-86. Frost aurait introduit ce terme de « cohorte » dans une lettre à Sydenstricker, en 1935. Voir George W. Comstock, Cohort analysis : W. H. Frost's contributions to the epidemiology of tuberculosis and chronic disease, *Sozial- und Präventivmedizin*, 46 (2001), 7-12.

44 - Doll, art. cit. *in* n. 3.

C'est en partie dans la continuité de cette épidémiologie déjà pratiquée au sein de l'USPHS avant la seconde guerre mondiale que l'enquête de Framingham débuta. D'après Gilcin Meadors, le projet d'enquête, tel qu'il débuta en 1947 sous sa responsabilité, aurait été le fruit d'une discussion qu'il avait eue avec Kenneth Maxcy<sup>45</sup>, le successeur de Frost à la chaire d'épidémiologie de l'université Johns Hopkins, en 1938. L'intérêt pour le suivi prospectif, alors prévu dans ce projet initial pour une durée de 5 à 10 ans, était bien dès le début d'obtenir une meilleure évaluation de l'incidence des maladies cardiaques et des indices sur leur étiologie<sup>46</sup>. Toutefois, dans le contexte des réformes institutionnelles et des profondes transformations de la recherche biomédicale après la seconde guerre mondiale avec notamment la création des National Institutes of Health, qui conduisit au transfert de Framingham en 1949 de l'USPHS au National Heart Institute, la place de cette forme d'épidémiologie étiologique ancrée dans la santé publique fut réinterrogée. Surtout, cette continuité, bien qu'elle puisse expliquer en partie le choix original d'une population générale pour la constitution de la cohorte et celui d'un suivi prospectif, ne suffit pas à rendre compte du choix qui fut fait, à Framingham et dans l'épidémiologie cardio-vasculaire américaine en général, d'un suivi aussi « clinique » dans sa nature.

## La cardiologie et les études cliniques de suivi (1920-1950)

L'idée de suivre prospectivement un grand nombre d'individus s'était parallèlement développée du côté de la médecine et de l'étude des maladies cardiaques. Ces dernières étaient encore bien mal connues et la mortalité associée augmentait. Leur diagnostic et leur définition se heurtaient à des difficultés plus importantes que dans le cas du cancer du poumon. L'athérosclérose ne pouvait être connue qu'*a posteriori* par l'examen *post mortem*. Ces difficultés avaient conduit des médecins à réaliser un suivi de leurs patients sur le long terme et à promouvoir une observation clinique plus rigoureuse et plus scientifique.

45 - NHLBI, Framingham archives : Gilcin Meadors à Thomas Parran, 20 juin 1948.

46 - *Ibid.* : Gilcin Meadors à Bert B. Boone, 19 juillet 1947, « Justification for budget estimate for the sub-project « Epidemiology » », memorandum.

Le médecin britannique Sir James Mackenzie avait acquis la conviction que la collecte de détails concernant les caractéristiques des patients, et leur comparaison, donneraient des indices sur l'histoire naturelle et les étapes du développement de ces maladies. Il commença une étude de suivi en 1921, qui visait à rassembler les données de plusieurs médecins<sup>47</sup>. Mais il ne put la mener à bout, faute certainement d'un encadrement suffisant et surtout à cause de la difficulté et de la lourdeur du travail de recueil des données. Les enquêteurs de Framingham revendiquèrent la filiation avec ce travail de recherche clinique tout en s'appuyant sur ses limites pour justifier, auprès des médecins, et comme pour s'en excuser, l'importance de mener une étude de grande envergure, et ainsi, le cadre institutionnel de la santé publique et de l'épidémiologie pour l'étude de Framingham<sup>48</sup>.

Thomas Lewis poursuivit le travail de Mackenzie, avec lequel il avait créé en 1909 le journal *Heart*, qui devint en 1933 *Clinical science*<sup>49</sup>. Face à ces pathologies complexes et difficiles à diagnostiquer, il préconisait l'adaptation des méthodes expérimentales à la recherche clinique. Deux cardiologues américains, Paul White et Samuel Levine, qui jouèrent ensuite un rôle central dans le développement de l'épidémiologie cardio-vasculaire et, en particulier, dans l'enquête de Framingham, se formèrent auprès de Lewis à Londres. White fut vite convaincu qu'une observation détaillée des patients pouvait compléter la recherche en laboratoire<sup>50</sup>. À son retour de Londres en 1918, il fonda une unité de recherche clinique, le laboratoire de cardiologie<sup>51</sup>. Entre 1934 et 1950, il mena avec Levine des études cliniques

47 - James Mackenzie, *The Basis of vital activity : Being a review of five years' work at the St Andrews Institute for clinical research* (London : Faber & Gwyer, 1926).

48 - Dawber, Meadors, Moore, art. cit. in n. 21, 280. C'est l'occasion de souligner la réticence des médecins américains vis-à-vis de la santé publique et de tout ce qu'elle représentait comme menace pour l'exercice libéral de la médecine, réticence particulièrement grande dans un contexte de guerre froide et d'opposition au communisme.

49 - Au sujet de Thomas Lewis, voir Arthur Hollman, *Sir Thomas Lewis : Pioneer cardiologist and clinical scientist* (London : Springer-Verlag, 1997).

50 - Paul White, *Heart disease forty years ago and now*, *Journal of the American Medical Association*, 149 (1952), 799-801.

51 - Cette unité était au Massachusetts General Hospital, prestigieux hôpital de Boston où il exerçait. Il y mena notamment une recherche sur les marathoniens pour étudier l'effet de l'exercice physique sur la vie quotidienne. À côté du régime alimentaire, la question de l'influence de l'exercice physique et/ou du repos sur les maladies cardio-vasculaires était en effet un enjeu notable à la fois pour les recherches étiologique et thérapeutique. Le repos était l'une des principales recommandations faites aux patients qui avaient été victimes d'un infarctus.

sur des séries de cas visant à les comparer à des témoins pour tester des hypothèses étiologiques. L'objectif était principalement d'identifier des indices permettant un pronostic avant que l'événement brutal de l'infarctus ne survienne, et de dresser le portrait type du « cardiaque » ou « profil coronarien »<sup>52</sup>. Les résultats furent toutefois limités à cause notamment du trop petit nombre d'individus. White fut aussi un ardent défenseur des « études de suivi [*follow-up studies*]<sup>53</sup> ». Membre fondateur de l'American Heart Association et directeur du National Advisory Heart Council à partir de 1948, White eut une influence déterminante dans la redéfinition du projet de Framingham, en 1949, comme étude prospective à visée de recherche. White (par l'intermédiaire d'Edward Bland) et Levine participèrent au comité de conseil technique précédemment évoqué, dont l'objectif fut d'établir les procédures diagnostiques, les critères nosologiques et les hypothèses étiologiques. C'est le travail réalisé par ce comité qui donna de solides bases cliniques à l'enquête. Ces dernières contribuèrent certainement à l'acceptabilité de ses résultats par les médecins.

Le physiologiste américain Ancel Keys, dont White fut un proche collaborateur, joua aussi un rôle important dans le développement de l'épidémiologie cardio-vasculaire américaine. Rapidement, il soutint que ces maladies n'étaient pas purement dégénératives et pouvaient être prévenues. Plusieurs éléments montraient que le mode de vie américain, en particulier l'alimentation, était un facteur étiologique probable. C'est pour étudier cette hypothèse que, dans un article publié en 1948, il défendit l'importance d'un suivi longitudinal d'un grand nombre d'individus<sup>54</sup>. En effet, le laboratoire de physiologie se révélait inadapté pour étudier ce genre d'hypothèses étiologiques si intriquées avec les comportements et les modes de vie

52 - Menard M. Gertler, Stanley M. Garn, Paul D. White, *Coronary heart disease in young adults : A multidisciplinary study* (Cambridge, Ma : Harvard University Press, 1954). Pour plus de détails sur ces études et leur lien avec la médecine constitutionnelle américaine de l'époque, voir Giroux, *op. cit.* in n. 19, 187-200.

53 - Menées au départ dans le but d'évaluer l'efficacité d'une thérapie, ces études eurent ensuite pour objectif de mieux décrire l'histoire naturelle des maladies chroniques. Il s'agissait alors d'études pronostiques qui donnaient de l'importance à la précision de l'observation clinique et qui s'appuyaient sur la pratique clinique de médecins en mesure de disposer d'informations sur un grand nombre de patients. Sur ce type d'études, voir aussi Aronowitz dans ce numéro et Liddell, art. cit. in n. 3.

54 - Ancel Keys, Nutrition in relation to the aetiology and course of diseases, *Journal of the American Dietetic Association*, 24 (1948), 281-285.

humains. Il devenait alors nécessaire d'étendre la physiologie au-delà des limites du laboratoire et de ses animaux, et de réaliser des « expérimentations naturelles » sur des êtres humains afin de « corrélérer l'incidence, le cours, et la mortalité de plusieurs maladies dégénératives avec les habitudes alimentaires et le statut nutritionnel des individus et des groupes. Ceci doit être fait de manière à éliminer l'interférence d'autres facteurs qui peuvent avoir une influence ; cette nécessité soulève des difficultés importantes mais pas insurmontables »<sup>55</sup>. Puis Keys argumenta ainsi la nécessité d'un suivi prospectif :

« Une approche évidente consiste à sélectionner un nombre considérable d'individus qui peuvent être examinés en détail pour ce qui concerne leur statut nutritionnel, leurs habitudes, et leurs caractéristiques biologiques et à les suivre sur un grand nombre d'années avec des examens répétés<sup>56</sup>. »

Dès 1947, avec l'aide de l'USPHS, Keys avait commencé une telle étude dans son laboratoire d'hygiène physiologique de l'université du Minnesota. Le plan de l'étude prévoyait de suivre environ 300 volontaires sains de sexe masculin, âgés de 45 à 55 ans et issus du monde économique et professionnel<sup>57</sup>. Parmi les 300, 281 furent retenus en 1948, après les premiers examens, pour constituer la cohorte d'individus sains. Ni l'obésité ni une pression artérielle élevée ne furent considérées comme des raisons d'exclusion du groupe sain ; elles purent ainsi être étudiées en tant que variables d'exposition, comme ce sera aussi le cas à Framingham. Une soixantaine de caractéristiques pouvant être associées aux maladies cardio-vasculaires furent mesurées lors d'examens annuels successifs (l'âge, la pression artérielle, le taux du métabolisme de base, le taux de cholestérol, et d'autres caractéristiques physiologiques). Dans son protocole et ses principes, on peut considérer que cette étude s'apparente à un modèle réduit de ce que sera l'enquête de Framingham à partir de 1949<sup>58</sup>.

55 - Keys, art. cit. in n. 54, 283.

56 - *Ibid.*, 284.

57 - Ancel Keys *et al.*, Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years, *Circulation*, 28 (1963), 381-395.

58 - Voir aussi Elsworth R. Buskirk, From Harvard to Minnesota : Keys to our history, *Exercise and sport sciences reviews*, 20 (1992), 4, et Aronowitz dans ce numéro.

## Conclusion

Ainsi, le recours à la méthode de l'étude prospective de cohorte dans l'épidémiologie du cancer du poumon en 1950 s'inscrit dans une logique de renforcement de l'inférence causale. Le recueil prospectif d'un grand nombre de données d'exposition au tabac auprès d'individus sains devait garantir une meilleure objectivité et une plus grande solidité de l'inférence. L'histoire de ce mode d'enquête dans l'épidémiologie cardio-vasculaire à la même époque met en évidence une logique un peu différente. L'étude de Framingham et les grandes études prospectives de cohorte qui lui succédèrent aux États-Unis s'inscrivirent dans le prolongement et la convergence de deux orientations de recherche, épidémiologique et clinique, de la première moitié du <sup>xx</sup>e siècle. Du côté de l'épidémiologie de santé publique, l'idée du suivi prospectif d'une cohorte issue de la population générale s'était déjà imposée, en particulier au sein de l'USPHS, pour parvenir à une meilleure évaluation de l'incidence des maladies chroniques. Par ailleurs, aux yeux des cliniciens et des cardiologues, disposer d'une cohorte permettait une observation clinique rigoureuse et répétée d'un grand nombre d'individus dans des conditions standardisées. Le plan de l'étude de cohorte apparaît alors ici comme une étude clinique à grande échelle ou comme une sorte d'élargissement du laboratoire de physiologie. Des deux côtés, on attendait du suivi prospectif d'un grand nombre d'individus une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces maladies dont l'étiologie paraissait complexe et obscure.

Aussi cet article montre-t-il la présence d'éléments de continuité entre l'épidémiologie du début du <sup>xx</sup>e siècle et l'épidémiologie des facteurs de risque et l'importance de tenir compte des particularités des pathologies pour comprendre l'histoire des méthodes d'enquête en épidémiologie.