

HISTOIRE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'étude de Framingham

Quel rôle dans l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque ?

Élodie GIROUX

Maître de conférences en philosophie des sciences, Université Jean Moulin Lyon 3
Institut de Recherches Philosophiques de Lyon, EA4187

Résumé

L'« épidémiologie des facteurs de risque » constitue un tournant dans l'histoire de l'épidémiologie au milieu du XX^e siècle. L'identification de « facteurs de risque » de maladie est le cœur de cette épidémiologie étiologique. Or, ce concept apparaît comme chargé d'ambiguïtés et l'épidémiologie des facteurs de risque fait aujourd'hui l'objet de critiques comme étant trop centrée sur le niveau individuel au détriment du niveau populationnel et trop focalisée sur le calcul de risques relatifs. Cet article propose un détour par l'histoire de l'enquête prospective cardiovasculaire de Framingham qui débute en 1947, souvent considérée comme emblématique de cette épidémiologie, pour tenter d'apporter un éclairage sur ces ambiguïtés et ces critiques.

Mots-clés : enquête de Framingham, enquête de cohorte, épidémiologie moderne, facteur de risque, analyse multivariée, histoire des sciences.

Abstract

The Framingham Heart Study. Its role in the history of risk factor epidemiology

At the middle of the 20th century, the “risk factor epidemiology” is a turning point in the history of epidemiology. The concept of risk factor is at the core of a new form of causal epidemiology. Yet this concept is ambiguous and the risk factor epidemiology is today criticized as too individualistic and as inducing risk relativism. Through a history of Framingham Heart Study, a cardiovascular cohort study that began in 1947 and that is often seen as emblematic of the “risk factor epidemiology”, this paper aims at lightening these ambiguities and criticisms.

Keywords : *Framingham Heart Study, cohort study, modern epidemiology, risk factor epidemiology, multivariate analysis, history of science.*

Au milieu du XX^e siècle¹, dans un contexte de « transition épidémiologique² », l'épidémiologie élargit son objet d'investigation aux pathologies chroniques, en particulier les cancers et les maladies cardiovasculaires, devenues prévalentes dans les pays industrialisés. Ce qu'on appelle désormais « l'épidémiologie moderne³ » ou « l'épidémiologie des facteurs de risque⁴ » est associée à des méthodes d'enquête observationnelle dédiée à la recherche causale et à l'identification de « facteurs de risque » de ces maladies dont l'étiologie est complexe. Des enquêtes prospectives de cohorte et des enquêtes cas-témoins⁵ sur les maladies cardiovasculaires et le cancer du poumon débutent dans les années 1940-1950 aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Dans cette épidémiologie causale, les statisticiens mais aussi les cliniciens jouent un rôle déterminant. La nouvelle statistique inférentielle – qui s'est développée avec les travaux de Ronald Fisher, mais aussi de Jerzy Neyman et Egon Pearson entre autres, dans le premier tiers du XX^e siècle – encourage le déploiement d'enquêtes de terrain : il devient possible de faire des inférences avec un degré mesuré d'incertitude, malgré les conditions hors laboratoire. Le test de signification et les analyses multivariées sont alors mis au service de l'analyse causale.

L'enquête prospective cardiovasculaire de Framingham, commencée en 1947 – et qui se poursuit encore aujourd'hui – occupe une place particulière dans l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque. Elle est souvent considérée comme un modèle paradigmatique pour le protocole de l'enquête de cohorte⁶. De plus, il est admis qu'elle a joué un rôle fondamental dans le développement et la

¹ Cet article est issu d'un travail de thèse : Giroux É. Épidémiologie des facteurs de risque : genèse d'une nouvelle approche de la maladie, thèse de philosophie, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, 2006.

² Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1971, 49, 4 : 509-38.

³ Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston : Little, Brown and Company, 1986.

⁴ Nous utilisons cette expression sans connotation critique contrairement au débat initié par Petr Skrabanek qui introduisit le terme de « risk-factorology ». Voir Skrabanek P. Risk-factor epidemiology : science or non-science ? In Anderson D ed. *Health, Lifestyle and Environment*. London : Social Affairs Unit, 1991 : 47-56. Un débat s'en est suivi dans le *Lancet* : Perry I.J. Risk factor epidemiology. *Lancet*, 1997, 350, 9086 : 1256 ; Susser M. Does risk factor epidemiology put epidemiology at risk? Peering into the future. *Journal of Epidemiologic Community Health*, 1998, 52 : 608-11.

⁵ L'enquête cas-témoins consiste à comparer un groupe de personnes atteintes d'une maladie (cas) à un groupe de sujets qui n'ont pas la maladie étudiée (témoins). Il s'agit de rechercher des facteurs d'exposition antérieurs à la maladie et susceptible de pouvoir l'expliquer. L'étude de cohorte est quant à elle souvent longitudinale et consiste à suivre dans le temps des expositions suspectées d'être en cause dans la maladie étudiée et à relever les événements pathologiques.

⁶ La plupart des manuels d'épidémiologie cite cette étude comme exemple pour définir le protocole de l'étude de cohorte : celui de Brian MacMahon, un grand classique dans l'épidémiologie anglo-saxonne, est un des premiers à expliciter la différence entre ces deux protocoles d'enquête : MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic Methods*. London : J&A Churchill, 1960 : 212. Voir aussi Susser M. Epidemiology in the United States after the World War II : the evolution of technique. *Epidemiologic Reviews*, 1985, 7 : 147-77 ; Doll R. Cohort studies : history of the method I. prospective cohort studies. In Morabia A ed. *A History of Epidemiologic Methods and Concepts*. Basel : Birkhäuser, 2004 : 243-74.

diffusion de « l'approche facteurs de risque⁷ » de la maladie⁸. L'expression même de « facteur de risque » a été utilisée et diffusée dans le contexte biomédical à partir des résultats de cette enquête, dès le début des années 1960⁹. Enfin, cette enquête a contribué au développement d'une approche prédictive, fondée sur la constitution de « profil de risque » cardiovasculaire, à partir de la combinaison de certains facteurs de risque pour un même individu.

Mais pourquoi cette enquête est plus emblématique que les autres enquêtes prospectives de cohorte qui lui sont contemporaines ? Certes, les trois aspects que nous venons d'évoquer ont contribué à sa renommée. Mais si l'on regarde de plus près, l'enquête est loin de correspondre aux standards méthodologiques de l'enquête prospective de cohorte aujourd'hui en vigueur. Les choix méthodologiques ont été le fruit d'une négociation plutôt tâtonnante entre professionnels de santé publique, cliniciens et statisticiens, et le projet d'étude étiologique n'était au départ que secondaire. Si ces trois aspects expliquent la place qu'elle a prise dans l'histoire de l'épidémiologie, il convient cependant de nuancer. Ce faisant, nous souhaitons montrer que la critique actuelle de l'épidémiologie des facteurs de risque¹⁰ est en partie un héritage de ces tâtonnements constitutifs de l'enquête de Framingham.

L'étude de Framingham : un modèle de l'étude prospective de cohorte ?

Une population générale et mixte et un suivi prospectif

Framingham est une ville qui se situe à trente kilomètres environ de Boston, capitale du Massachusetts et haut lieu de la cardiologie, avec Paul White¹¹ qui contribue à la conception de l'étude et d'autres éminents cardiologues comme Samuel Levine. La ville compte environ 28 000 habitants quand l'enquête débute en 1947. La cohorte est d'une taille importante, 5 209 individus, soit un peu moins d'un tiers des habitants qui ont entre 30 et 60 ans. Deux éléments contribuent au caractère précieux des données et à sa supériorité par rapport aux autres cohortes qui débutent alors aux États-Unis et en Grande-Bretagne¹². D'une part, elle est constituée à partir d'une population générale, une population géographique dite « normale » et « non sélectionnée » alors que les autres enquêtes portent principalement sur des « populations artificielles¹³ », c'est-à-dire des groupes professionnels ou issus d'un registre comme celui des assurés. D'autre part, elle inclut des femmes (2873). Aujourd'hui, cette inclusion fait la richesse des données de Framingham qui permettent d'obtenir de précieuses informations sur le rôle de la différence des sexes quant à l'étiologie de ces maladies. Ces choix sont assez étonnants en 1947 pour une étude prospective. À cette époque, la

⁷ Aronowitz R. *Les maladies ont-elles un sens ?* Paris : Synthélabo, 1999 : 225.

⁸ On a aussi souvent donné un rôle central à l'épidémiologie du cancer. Voir Berlivet L. "Association or causation ?" The debate on the scientific status of risk factor epidemiology, 1947-c.1965. *Clio Medica*, 2005, 75 : 39-74.

⁹ Le premier usage de l'expression dans une publication médicale serait issu de l'analyse des données de l'enquête. Kannel WB, Dawber T, Kagan A *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease, six-year follow-up experience, the Framingham study. *Annals of Internal Medicine*, 1961, 55 : 33-48.

¹⁰ Voir note 4.

¹¹ Médecin personnel du président Eisenhower, P. White, exerçait dans le prestigieux hôpital de Boston : le *Massachusetts General Hospital*. Son manuel, *Heart Disease*, publié en 1931, fut réédité de nombreuses fois et traduit dans plusieurs langues. Paul White était présent dans les principales institutions représentatives de la cardiologie américaine, membre fondateur de l'*American Heart Association*, directeur du *National Advisory Heart Council*. Il fut très influent dans le développement de la cardiologie et dans l'importance que prit l'épidémiologie au sein de la médecine cardiovasculaire.

¹² Notamment à Los Angeles (1949), Albany (1953) et à Chicago (1957).

¹³ NHLBI, Framingham Archives : G Meadors, Proposed study of the epidemiology of cardiovascular disease : rough draft, 1, 1948.

population principalement concernée par les maladies cardiovasculaires est celle des hommes. Or, pour avoir des résultats assez rapides sur la force de l'association statistique mesurée par le calcul du risque relatif (rapport des incidences), il vaut mieux cibler un groupe d'individus pour lesquels les événements cardiovasculaires ont des chances d'être les plus fréquents.

Une autre source d'étonnement concerne le fait que le type d'enquête retenu fut d'emblée celui, long et coûteux, de l'enquête prospective. Pour le cancer du poumon, les études initiées à la même époque sont d'abord des études cas-témoins. L'approche prospective n'est adoptée que dans un second temps, dans le cadre d'un débat sur la solidité des inférences causales que l'on peut tirer d'études cas-témoins. Le statisticien Ronald Fisher, notamment, critiquait l'hypothèse de la consommation de tabac, positivement associée au cancer du poumon, arguant de la faiblesse et des biais inhérents à l'étude cas-témoins. C'est alors que l'approche prospective est adoptée par Bradford Hill afin de donner de nouveaux éléments de preuve en faveur de l'inférence causale. Cette approche a un avantage épistémologique et méthodologique. Elle permet un recueil plus rigoureux des données d'exposition, en temps réel, et non rétrospectivement, en s'appuyant sur le souvenir des patients. Surtout, le suivi permet de garantir que l'exposition précède l'effet observé, élément essentiel pour le respect de notre intuition de la causalité. La temporalité fait partie de la liste des éléments aidant la décision de causalité dans ce qu'il est convenu d'appeler les « critères de causalité de Hill »¹⁴ qui servent toujours aujourd'hui à l'inférence causale en épidémiologie.

Un projet à plusieurs strates

Toutefois, à Framingham, ce qui semble avoir présidé au double choix d'une population générale et mixte et d'un suivi prospectif, ne relève pas explicitement de motifs liés à la méthodologie de la recherche étiologique. Premièrement, le projet de départ, en 1947-1948, dans le cadre de l'*US Public Health Service* (US PHS), est avant tout centré sur un objectif d'évaluation de l'incidence. Il s'agit alors de mener une enquête dans le style des enquêtes prospectives de morbidité de ce Service pour obtenir une évaluation précise de l'évolution du nombre de ces maladies dans la population nord-américaine¹⁵. Ce n'est que dans un second temps, en 1949, dans le cadre de son transfert au *National Heart Institute* (NHI), tout juste créé, que l'étude devient plus clairement un projet de recherche étiologique. De fait, les *National Institutes of Health* (NIH) constituent alors une sorte d'excroissance de l'*Hygienic Laboratory*, la division de l'*US PHS* consacrée à la recherche, et l'enquête fut considérée comme ayant finalement davantage un intérêt de recherche que d'action de santé publique. Deuxièmement, pour les maladies cardiovasculaires, l'enquête cas-témoins est en réalité difficile à réaliser car le nombre d'hypothèses étiologiques à tester est beaucoup trop important par rapport au cancer du poumon. Il fut ainsi difficile de ne retenir que 28 hypothèses étiologiques parmi les 300 initialement suggérées par le comité de conseil technique, en 1948. La forme prospective est plus adéquate dans cette configuration.

Le problème de la représentativité

Un élément déterminant de la qualité de ce type d'étude concerne la modalité de sélection de l'échantillon et sa représentativité. Mais, la cohorte de Framingham est d'abord constituée de personnes volontaires. Elle débute dans un esprit proche d'un programme communautaire de prévention et de dépistage sur la tuberculose qui avait eu lieu entre 1917 et 1923 et qui avait reposé

¹⁴ Hill A.B. Environment and disease : association or causation ? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1965, 58 : 295-300.

¹⁵ Giroux É. Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardiovasculaire américaine et étude de Framingham. *Revue d'Histoire des Sciences*, 2011, 64-2 : 297-318.

sur du volontariat¹⁶. Quand le projet prend une forme plus explicite de recherche étiologique, Felix Moore, statisticien au NHI, en charge des aspects statistiques et méthodologiques de l'enquête au moment de son transfert, introduit de l'aléatoire dans la sélection, en s'appuyant sur la liste alphabétique des résidents de la ville. En effet, depuis les travaux de Ronald Fisher, en particulier, la logique de la statistique inférentielle défend l'échantillonnage aléatoire pour garantir la possibilité du traitement probabiliste des résultats. 14% des volontaires de la population initiale sont malgré tout conservés dans la cohorte finale, pour ne pas risquer de mettre en péril les liens avec la population de cette ville.

Par ailleurs, la population de Framingham est peu représentative de la population nord-américaine. Le médecin Thomas Dawber, directeur de l'étude de 1950 à 1965, le concédera : « la population de cette ville du New England n'était pas elle-même totalement représentative des États-Unis. Il n'y avait pratiquement aucun Noir, aucun Oriental et la composition de la population blanche n'était pas nécessairement celle des populations blanches d'ailleurs¹⁷ ». Néanmoins, ce n'est un problème à ses yeux que pour une étude d'incidence mais pas pour une étude étiologique centrée sur la comparaison inter-individuelle¹⁸.

Ainsi, aussi bien concernant la constitution de la cohorte, sa représentativité et la mise en place du protocole, l'étude de Framingham est loin de correspondre aux canons actuels de l'enquête prospective. On observe plutôt des tâtonnements et des ajustements successifs.

Facteur de risque et modélisation de la multifactorialité

Du tableau de contingence à l'analyse multivariée

Une autre raison explique la renommée de l'enquête de Framingham : elle a conduit à l'adaptation d'outils statistiques pour l'analyse des données épidémiologiques, en particulier l'analyse multivariée devenue si centrale dans l'analyse étiologique.

Une collaboration se met en place entre cliniciens à Framingham et statisticiens sur le site des *NIH* à Bethesda (Washington). Après son transfert au *NHI*, l'étude est successivement dirigée par des cliniciens d'ailleurs non formés en épidémiologie (ils se formeront par la suite) : d'abord Thomas Dawber, puis William Kannel, de 1966 à 1979, mais présent bien avant. Sur place, dans une clinique dédiée à l'enquête, les examens cliniques sont réalisés sur une durée de trente minutes pour chaque individu de la cohorte tous les deux ans. Les données collectées sont ensuite envoyées pour analyse aux statisticiens¹⁹. De leur côté, les statisticiens traitent ces données et sont aussi amenés à examiner des problèmes statistiques théoriques et méthodologiques soulevés par leur grand nombre et leur nature longitudinale. Ces travaux donnent d'ailleurs lieu à des publications dans des revues de statistique²⁰.

Rapidement, des modèles multifactoriels se révèlent nécessaires pour démêler les associations entre les nombreux facteurs étudiés. Si dès 1957, les enquêteurs sont en mesure de publier des

¹⁶ National Tuberculosis Association. *Framingham Monograph*, n° 10, Final Summary Report : 1917-1923 inclusive, Mass, 1918-1924.

¹⁷ Notre traduction. Dawber TR. *The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Cambridge, Mass : Harvard University Press, 1980 : 21-22.

¹⁸ Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease : the Framingham Study. *American Journal of Public Health*, 1951, 41 : 281.

¹⁹ É. Giroux, *Épidémiologie ...*, *op. cit.* : 276.

²⁰ Kahn HA. A method for analyzing longitudinal observations on individuals in the Framingham Heart Study. In Goldfield ED ed. *American Statistical Association, Proceedings of the Social Statistics Section*. Washington : American Statistical Association, 1961: 156-160.

résultats conduisant à identifier sept hypothèses (hypertension, hypercholestérolémie, surpoids, âge, sexe, hypertrophie ventriculaire gauche, tabagisme) associées à une différence significative de risque²¹, la méthode classificatoire traditionnelle de l'épidémiologie est ici confrontée à ses limites. On ne peut pas assurer que chacun de ces facteurs contribue de manière indépendante au risque, ni évaluer s'il y a des interactions entre ces facteurs. En outre, cette approche fait perdre des informations avec la catégorisation plus ou moins arbitraire des variables d'exposition qui sont quantitatives et continues, comme les niveaux de pression artérielle et de cholestérolémie, en « élevé », « medium », « limite » et « bas ». Aussi les statisticiens ont-ils tendance à freiner les cliniciens pressés de conclure à l'existence de « facteurs de risque », afin d'identifier des variables sur lesquels il est possible d'intervenir. Ainsi, dès 1961, le clinicien William Kannel a recours au concept de « facteurs de risque » dans une publication²² tandis que le statisticien Tavia Gordon explique sa réticence face à une terminologie plus pragmatique que rigoureusement étiologique²³. Les statisticiens sont plus prudents dans leurs inférences à partir de simples associations statistiques, certes significatives, mais qui sont identifiées dans le cadre de la méthode classificatoire.

Dans une publication de 1962, Jerome Cornfield, statisticien des NIH, propose d'utiliser une fonction discriminante linéaire, intégrant les variables de cholestérolémie et de pression artérielle et permettant d'étudier leur contribution indépendante dans l'effet²⁴. En 1967, il publie avec Jeanne Truett et William Kannel un article défendant l'importance de recourir à des équations multivariées pour conserver la nature continue des variables d'exposition étudiées et pour obtenir des informations quantitatives sur la manière dont les effets se combinent dans le risque. Le grand avantage de ces équations, par rapport aux tableaux de contingence, c'est qu'il est alors possible d'intégrer un grand nombre de variables :

La méthode analytique traditionnelle de l'épidémiologiste, la classification croisée multiple, devient rapidement impraticable à mesure que le nombre de variables à étudier augmente. Donc, si 10 variables sont observées et que chaque variable doit être étudiée à seulement trois niveaux, par exemple les niveaux de cholestérol à moins de 225 mg/100 ml, 225-274, et 275 et plus, il y aurait 59 049 cellules dans la classification croisée multiple²⁵.

Le recours à ce type d'équations, aujourd'hui centrales pour l'identification de facteurs de risque en épidémiologie, contribua à consolider l'analyse et à démêler l'écheveau étiologique. Il devenait déjà un peu plus pertinent, en tout cas aux yeux des statisticiens, de parler de « facteur de risque » de maladie.

Une focalisation sur des variables individuelles et biologiques

Une des critiques contemporaines de l'« épidémiologie des facteurs de risque » est qu'elle se centre trop sur des facteurs individuels et biologiques, au détriment de facteurs populationnels et sociaux. C'est indéniablement ce qui s'est passé à Framingham²⁶. Les hypothèses qui sont

²¹ Dawber TR, Moore FEJ, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *American Journal of Public Health*, 1957, 47, 2 : 4-24.

²² Kannel W, Dawber T, Kagan A *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease, six-year...., *op. cit.*

²³ Tavia Gordon évoque « une terminologie teintée par l'élan vers l'action », courrier à J Truett et J Cornfield, 1^{er} nov. 1966, NHLBI, Framingham Archives.

²⁴ Cornfield J. Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure : a discriminant function analysis. *Federation Proceedings*, 1962, 21, 2 : 58-61.

²⁵ Notre traduction. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *Journal of Chronic Diseases*, 1967, 20 : 511.

²⁶ Giroux É. The Framingham study and the constitution of a restrictive concept of risk factor. *Social History of Medicine*, 2013, 26, 1 : 94-112.

confirmées comme « facteurs de risque », mais aussi celles qui sont retenues pour l'étude, sont essentiellement de nature biologique et clinique. Au départ, des hypothèses psychiques, environnementales et sociales sont proposées. Mais la mesurabilité, la reproductibilité et la facilité de prélèvement, dans le cadre d'un examen clinique qui ne doit pas durer trop longtemps, ni être trop invasif, ont été déterminantes. Le statut économique et les traits psychiques sont rapidement abandonnés. Après une étude de faisabilité, le régime alimentaire, le tempérament nerveux ou la constitution physique, le sont à leur tour.

On peut aussi expliquer cette focalisation sur des facteurs individuels, cliniques et biologiques, par le fait que l'étude est davantage passée sous l'influence de cardiologues et de cliniciens, après des débuts ancrés dans la santé publique. Les cardiologues jouèrent un rôle central dans le choix des 28 hypothèses quand l'enquête fut remaniée pour devenir une recherche étiologique. L'enquête est d'ailleurs souvent décrite par ses promoteurs comme une sorte d'« enquête clinique » à grande échelle plus qu'une étude épidémiologique à proprement parler²⁷.

D'autres éléments ont contribué à ce que les facteurs de risque propulsés sur le devant de la scène de la prévention cardiovasculaire (hypertension, hypercholestérolémie) soient plus particulièrement de nature biologique : la possibilité de disposer de traitements biochimiques permettant de réduire le risque, ou plus généralement, la manipulabilité de ces facteurs. C'est alors l'industrie pharmaceutique qui a joué un rôle important, pour faire de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie, deux des principales cibles de la prévention cardiovasculaire²⁸.

Le profil de risque et ses ambiguïtés

L'enquête de Framingham est aujourd'hui aussi connue pour être à l'origine des profils de risque permettant de calculer rapidement, en pratique de médecine générale, un risque cardiovasculaire global²⁹. Ces équations ont, en effet, été établies à partir des données de la cohorte. Les cliniciens de l'enquête, mais aussi l'*American Heart Association*, ont rapidement souhaité utiliser les équations multivariées, introduites initialement par Jerome Cornfield dans un but analytique, pour établir des prédictions individualisées et un profil de risque cardiovasculaire. L'équation prédictive – ou profil de risque – permet de calculer le risque qu'un individu a, sur plusieurs années, de contracter tel événement cardiovasculaire, en fonction de la présence et du niveau des variables identifiées comme des facteurs de risque.

Des tensions sont là aussi notables dans les échanges entre les cliniciens à Framingham et les statisticiens aux NIH. Les statisticiens, beaucoup plus prudents, soulignent l'importance de bien distinguer usage analytique et usage prédictif des équations. Pour Tavia Gordon, il est nécessaire préalablement de tester « l'aptitude prédictive » de l'équation, c'est-à-dire de s'assurer que les équations effectuées à partir de la cohorte de Framingham valent pour les données issues d'autres études.

Par ailleurs, les facteurs retenus pour les équations sont différents en fonction de l'usage. La valeur prédictive d'un facteur n'est pas toujours identique à son importance étiologique. C'est le cas du surpoids qui est étiologiquement important, mais prédictivement faible : il constitue un facteur de

²⁷ Giroux É. De l'épidémiologie de santé publique à l'épidémiologie clinique : quelques réflexions sur les rapprochements entre épidémiologie et clinique (1920-1980). *Bulletin d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la Vie*, 2012, 19, 1 : 21-43.

²⁸ Greene JA. *Prescribing by numbers: drugs and the definition of disease*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2007.

²⁹ Giroux É. Les modèles de risque en médecine : quelles conséquences pour la définition des normes et pour le jugement clinique ? Exemple du risque cardiovasculaire. In Fagot-Largeault A dir. *Émergence de la médecine scientifique*, Paris : Éditions matériologiques, 2012 : 199-216.

risque causal de maladies cardiovasculaires, mais il n'est pas pour autant un bon prédicteur quand il est associé aux autres facteurs retenus pour leur valeur prédictive dans l'équation de prédiction. À cela, il faut ajouter que l'équation prédictive privilégie des facteurs plus facilement mesurables en clinique. C'est, en effet, l'objectif de prévention qui conduit à introduire la notion de « profil de risque ». En 1976, la première équation prédictive fait l'objet d'une publication dans l'*American Journal of Cardiology*³⁰. D'autres suivront, avec des adaptations à d'autres populations, pour ajuster et affiner la capacité prédictive de l'équation.

Conclusion

L'histoire de l'enquête de Framingham relativise la place qu'elle a souvent prise dans les manuels comme paradigme de l'étude prospective de cohorte. Elle permet de comprendre que certaines critiques aujourd'hui adressées à l'épidémiologie des facteurs de risque ont leur source dans cette enquête, dans ses débuts tâtonnants ainsi que dans l'articulation complexe de la nouvelle statistique inférentielle et de la clinique, composantes clés de la nouvelle forme que prend l'épidémiologie à partir du milieu du xx^e siècle. Les méthodes d'enquête et d'analyse des données se mettent progressivement en place, dans une négociation entre cliniciens et biostatisticiens. La statistique inférentielle est intégrée à l'épidémiologie, mais adaptée : c'est une permanente recherche de compromis entre exigence d'objectivité et faisabilité de l'enquête. Cette négociation se fait aussi en fonction des pathologies considérées et de la complexité de leur étiologie. Le concept de facteur de risque et les modèles prédictifs de risque viennent avant tout des cliniciens dans une optique plus pragmatique qu'analytique, leur objectif étant de développer pour les maladies cardiovasculaires une prévention individualisée. Ainsi, l'histoire de l'enquête de Framingham apporte un éclairage sur la manière dont la nouvelle statistique inférentielle a pénétré l'épidémiologie traditionnelle pour l'amener à jouer ce rôle dans l'identification de facteurs de risque de maladie et dans le développement consécutif d'une prévention individualisée du risque.

Si l'on en revient aux critiques récentes de l'« épidémiologie des facteurs de risque », il est possible de conclure que l'enquête de Framingham a eu un rôle déterminant pour infléchir la recherche épidémiologique du côté de ce qui constitue les principaux pôles d'accusation de ces critiques. Tout d'abord, la restriction des facteurs de risque à des facteurs biologiques et individuels que l'on observe dans la recherche à Framingham participe de *l'individualisation du risque* et d'un privilège accordé aux facteurs jugés plus aisément manipulables que des facteurs sociaux ou environnementaux. Ensuite, cette épidémiologie est critiquée pour se centrer sur des *mesures relatives de risque* – il est question de « relativisme du risque » – au détriment de mesures absolues³¹. Les analyses des données de Framingham sont, de fait, centrées sur des comparaisons inter-individuelles pour calculer des risques relatifs dont on considère qu'ils donnent une bonne évaluation de la force de l'association en vue de l'inférence causale. Dans cette logique, la variance entre populations et les mesures absolues de risque tendent à être négligées alors qu'elles sont tout aussi importantes pour l'évaluation des risques. Les enquêteurs insistent en effet sur le primat de la variance à l'intérieur de la population par rapport à la variance entre populations dans une telle recherche étiologique et semblent avoir l'idée que ces mesures relatives sont transférables à d'autres populations. Enfin, et c'est lié, l'approche facteurs de risque est aussi critiquée pour manquer de rigueur dans l'analyse causale : il s'agirait d'une approche « boîte noire » qui met en évidence des corrélations, sans apporter de connaissances sur le mécanisme qui relie l'exposition et l'effet. Or, s'il

³⁰ Kannel WB, MacGee DL, Gordon T. A general cardiovascular risk profile : the Framingham Study. *The American Journal of Cardiology*, 1976, 38 : 46-51. Oppenheimer GM. Profiling risk : the emergence of coronary heart disease epidemiology in the United States (1947–70). *International Journal of Epidemiology*, 2006, 35, 3 : 720-30.

³¹ Voir Broadbent A. *Philosophy of epidemiology*, Palgrave Macmillan, 2013 : 129-44.

est clair que l'analyse multivariée contribue à renforcer la solidité de l'inférence causale en permettant d'évaluer la part indépendante de chaque facteur dans le risque, on observe, à Framingham, des divergences entre cliniciens et statisticiens sur l'analyse de la causalité et une certaine confusion, de la part des cliniciens en tout cas, entre inférence causale et inférence prédictive.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.