

**Paru dans *Bulletin d'Histoire et d'Épistémologie des Sciences de la Vie*, 2012, 19, 1, 21-43.**

## **De l'épidémiologie de santé publique à l'épidémiologie clinique. Quelques réflexions sur la relation entre épidémiologie et clinique (1920-1980)**

Élodie Giroux (Université Lyon 3, Irphil)

### **Résumé**

Dans la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle, l'épidémiologie se définissait en se distinguant de la médecine clinique. Discipline rattachée à la santé publique, son objet et son niveau d'analyse sont la *population* et non l'individu ; les statistiques administratives et démographiques constituent son principal matériau d'analyse. Dans les années 1920, on observe un tournant au sein de l'épidémiologie. Elle intègre et adapte progressivement de nouvelles méthodes issues la statistique inférentielle et développe des techniques d'enquête portant sur des populations bien délimitées pour l'analyse étiologique des maladies. A partir de 1960-1970, l'identification de facteurs de risque *individuels* permet le développement d'une prévention individualisée des risques de maladie. L'individu semble être au centre de cette nouvelle épidémiologie. Peut-on pour autant considérer qu'il s'agit d'un basculement du côté de la clinique ? L'objectif de cette présentation est de mettre en évidence quelques aspects du rapprochement entre clinique et épidémiologie à partir de l'enquête d'épidémiologie cardiovasculaire de Framingham (Massachusetts), l'une des premières grandes enquêtes de cohorte commencée en 1947 qui a eu une influence notable sur le développement et la vulgarisation de la notion de facteurs de risque de maladie. Nous montrerons que cette enquête, et l'épidémiologie cardiovasculaire américaine en général, se sont principalement développées à partir d'initiatives de cliniciens et pour répondre à des questions d'ordre clinique. Nous interrogerons ensuite la relation que l'on peut établir entre les rapprochements de l'épidémiologie et de la clinique ainsi décrits et ce qu'on appelle aujourd'hui « épidémiologie clinique ».

Mots clés : épidémiologie clinique, épidémiologie moderne, facteurs de risque, enquête de Framingham.

ABSTRACT. During the first half of the 20<sup>th</sup> century, the discipline of epidemiology was demarcated in terms of its differences with clinical medicine. As a public health discipline, its level of analysis was the population rather than the individual, and the vital statistics and demographical data were its main objects of analysis. During the fifties, however, a significant shift occurred. Some specific methods of etiological studies (cohort study and case-control study) on groups of individuals were further developed and a number of statistical tools derived from the new inferential statistics began to be used and adapted to the analysis of epidemiological data. Since the 1960-1970s, the identification of individual risk factors based on etiologic studies has led to the development of an individualized prevention of disease risk. Thus, the individual appears to be at the forefront of this new epidemiology and the preventive strategies. But should we consider that we are witnessing a clinical turn in epidemiology? The goal of this paper is to study aspects of the convergence between epidemiology and clinical medicine in analyzing one of the paradigmatic cohort studies of the nascent modern epidemiology, the Framingham Heart Study. Led since 1947-1948 in Framingham, this pioneering cohort study on cardiovascular disease shaped the development and diffusion of the notion of risk factor. I will argue that this study and more generally cardiovascular epidemiology as developed in the United States have their origins in both approaches and questions that pertain to clinical medicine. I will then assess whether, and if so, to what extent, a historical and methodological link can be established between the new connection between epidemiology and clinical medicine that emerges from risk factor epidemiology and what is now called "clinical epidemiology".

Keywords: clinical epidemiology, modern epidemiology, risk factors, Framingham Study

### **Introduction**

L'épidémiologie est généralement définie comme l'étude de la distribution et des déterminants des états de santé et des maladies dans les populations humaines. Elle se développe au 19<sup>e</sup> siècle dans un lien et une dépendance étroite avec les statistiques administratives et la santé publique. Elle a ses racines dans la démographie et lui emprunte un grand nombre de ses catégories pour la description des états de santé de la population. Elle a

souvent été décrite comme la discipline qui est l'équivalent au niveau de la population de ce qu'est le diagnostic pour la clinique. Le niveau populationnel d'analyse et d'étude est ce qui la distinguerait de la médecine et de la clinique.

Or au moment de la « transition épidémiologique » (Omran, 1971) et de l'élargissement consécutif de son objet d'étude des maladies contagieuses aux maladies chroniques, elle connaît d'importantes modifications. Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, principalement en Grande-Bretagne et aux États-Unis<sup>1</sup>, des méthodes d'enquête sur des groupes d'individus bien définis se mettent en place qui s'appuient sur les techniques de la statistique inférentielle pour la méthode et l'analyse des données observées. Il s'agit alors à partir de comparaisons inter-individuelles d'identifier des facteurs de risque individuels. Dans le même mouvement où elle obtient un début de reconnaissance comme discipline scientifique aux côtés des sciences biomédicales, elle semble se rapprocher de la clinique et se désolidariser de la santé publique. Que s'est-il joué dans ce qui est souvent décrit comme un tournant de l'épidémiologie et l'origine d'une refondation disciplinaire ? Rothman parle d'« épidémiologie moderne », (Rothman, 1986). De nouvelles modalités de la relation entre épidémiologie et clinique se sont-elles mises en place ? La santé publique est-elle trop politiquement connotée et l'épidémiologie aurait ainsi dû d'abord se détacher d'elle pour être reconnue comme scientifique ou le rapprochement avec la clinique est-il véritablement lié à un tournant épistémologique de l'épidémiologie ? À moins que ce rapprochement soit avant tout une stratégie pour mieux vulgariser et répandre le raisonnement statistique, qui s'il était central en santé publique, l'était beaucoup moins en médecine ?

Pour répondre à cette question, il conviendrait d'examiner les contextes et problématiques de chaque pays et de l'histoire des institutions où l'épidémiologie s'est développée. Dans cette présentation, nous nous limitons aux États-Unis et à l'épidémiologie cardiovasculaire. Sans occulter l'importance du rôle du contexte social, politique et institutionnel, nous concentrons notre attention sur les formes prises par le rapprochement entre clinique et épidémiologie au niveau des contenus disciplinaires. Dans une première partie, nous montrons le rôle de la dimension chronique et asymptomatique des maladies. Dans un deuxième temps, nous analysons ce rapprochement dans le cadre précis de l'enquête épidémiologique de Framingham, l'une des premières grandes enquêtes de cohorte d'analyse étiologique et étape fondatrice de l'épidémiologie dite « moderne » (aussi appelée « épidémiologie des facteurs de risque »). Dans un troisième et dernier temps, nous examinons quel peut être le lien entre ces rapprochements clinique/épidémiologie et l'« épidémiologie clinique » telle qu'elle fut définie dans les années 1970 par l'américain Alvan Feinstein avant de devenir une discipline institutionnalisée dans les années 1980, aux États-Unis et au Canada, en premier lieu (Daly, 2005).

## **1. La convergence de l'épidémiologie et de la clinique face aux maladies chroniques**

<sup>1</sup> La France qui avait joué un rôle pionnier avec les travaux de Villermé puis de P.A. Louis prit dès le milieu du 19<sup>e</sup> siècle un retard dans le développement de l'épidémiologie qui demeura une discipline très marginale jusque dans les années 1960.

### **1.1. Les enquêtes de morbidité : de l'épidémiologie vers la clinique**

Jusqu'au 20<sup>e</sup> siècle, c'est principalement à partir des statistiques de cause de décès que la santé de la population est évaluée. Or 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 (Sydenstricker, 1931 ; Fagot-Largeault, 1989). Par ailleurs, les statistiques de morbidité directe, de source médicale (statistiques hospitalières principalement), se limitent aux maladies dont se plaignent les malades et laissent donc dans l'ombre les pathologies non déclarées mais aussi celles qui sont asymptomatiques<sup>2</sup>. S'intéresser à la population générale plutôt qu'aux patients déclarés permet de dépasser ce biais.

Dans le but de disposer de meilleures données sur la morbidité dans la population, dans un contexte où l'État-providence se met en place aux États-Unis et où il devient nécessaire d'avoir des données plus rigoureuses, des épidémiologistes du *Public Health Service* développent des statistiques directes de morbidité. Sous l'impulsion de Wade Frost et d'Edgar Sydenstricker notamment, une méthode d'enquête se met en place consistant à observer des populations dans leur conditions naturelles et réelles de vie (Sydenstricker 1931, p. 169) avec l'idée que ces conditions peuvent influencer le cours de la maladie (la visée de recherche étiologique est présente en arrière-plan). La méthode dite « d'observation continue d'une population », puis « étude périodique » d'incidence, est utilisée pour obtenir une bonne évaluation de l'incidence. Cette méthode prospective permet d'éviter le biais de la mémoire des individus et de gagner dans l'objectivité et la certitude du recueil des données. Elle fut utilisée dans l'étude de Hagerstown (1921-1924) qui eut pour objectif précis de donner une évaluation de la morbidité de la population qui soit représentative des États-Unis et de tester et développer des méthodes pour la mesure de la morbidité : 1/3 de la population de cette ville près de Baltimore (8000 personnes) fut suivi à intervalle de 6 à 8 semaines pendant 29 mois. Dans ce cadre, une collaboration étroite entre médecins et statisticiens se mit en place. L'enquêté dit son niveau de santé ressenti et s'il est ou non affecté d'une maladie que son médecin a diagnostiqué. Un médecin est consulté pour vérifier le diagnostic de maladie quand celui-ci semble erroné ou douteux. En s'intéressant à la population générale d'une ville et en interrogeant les individus sur leur niveau de santé, des problèmes nouveaux de définition de la santé et de la maladie se posent à l'épidémiologiste. Une classification par échelle de sévérité apparut plus adaptée (Sydenstricker, 1926)<sup>3</sup>. Ainsi, l'épidémiologiste se situe au niveau individuel et se déplace sur le terrain pour visiter les malades et recueillir des données dans le but de son étude (« *shoe-leather epidemiologist* ») plutôt que de s'appuyer sur des statistiques déjà réunies (« *armchair epidemiologist* »). L'enquête de morbidité rend possible une meilleure appréhension de « l'histoire naturelle » d'une maladie et de la grande étendue de ce qu'on appellera par la suite son « spectre clinique ».

### **1.2. Les « maladies de la civilisation » : de la clinique vers l'épidémiologie**

<sup>2</sup> Toute cette part invisible de la morbidité est ce qui sera thématiqué par la suite dans la notion d'« iceberg clinique ». Last, 1963.

<sup>3</sup> Voir Dorn, 1950. C'est dans ce contexte qu'émergent les notions qui seront par la suite formalisées par les catégories de morbidité perçue, morbidité objective et morbidité diagnostiquée.

Dans le premier tiers du 20<sup>e</sup> siècle, on rencontrait d'importantes difficultés pour définir et comprendre la pathogenèse et l'étiologie des nouvelles maladies prévalentes, les cancers et les maladies cardiovasculaires en premier lieu. Certains cliniciens se tournèrent vers l'analyse de grandes séries de cas (Mackenzie, White, Levine, et Keys, 1948), conscient que leur regard clinique était trop restreint aux phases symptomatiques des maladies. Le point de vue populationnel permet en outre de prendre en compte l'environnement. C'est ainsi que le médecin John Paul (1893-1971) justifiera ce qu'il baptisera « épidémiologie clinique » (« clinical epidemiology » est présenté comme une simple contraction de « clinical investigation in epidemiology ») à l'occasion d'un discours à l'*American Society for Clinical Investigation* et qu'il conçoit comme la nouvelle science fondamentale pour la médecine préventive (1938, p. 539)<sup>4</sup>. Le mouvement est pour lui, celui de la clinique vers l'épidémiologie. L'objectif est d'intégrer ces deux approches. Le clinicien est comme un détective qui part du patient mais doit élargir son attention à l'environnement et à la communauté de vie de ce patient pour bien comprendre l'étiologie de sa maladie (Paul, 1950). Notons, qu'en 1951, dans le premier article qui décrit la méthode utilisée, les investigateurs de l'enquête de Framingham se réfèrent à John Paul pour définir leur démarche et la justifier comme valable et utile en médecine (Dawber, 1951, p. 281).

Du côté des Anglais, on rencontre un mouvement comparable de la clinique vers l'épidémiologie. L'épidémiologie y est encore davantage considérée comme ce qui permet d'élargir la clinique dans une dimension sociale et communautaire. John Ryle souhaite réformer la clinique en la plaçant au centre d'une médecine sociale, nouvelle médecine qui réaliserait l'intégration de la santé publique et de la médecine clinique (1947). Les enquêtes de population appelées « enquêtes socio-médicales » sont perçues comme une méthode prometteuse pour compléter le point de vue clinique sur la maladie qui tend trop à se restreindre la dimension purement organique du corps du patient. Son objectif est de libérer la clinique de sa subordination croissante à la physiopathologie de laboratoire qui est confrontée à ses limites face aux maladies chroniques modernes. Un disciple de Ryle, Jerry Morris, le pionnier de l'épidémiologie cardiovasculaire en Grande-Bretagne, distingue différents usages possibles de l'épidémiologie dans le champ de la cliniques. Chacun de ces usages constitue le chapitre d'un manuel, *Uses of epidemiology* (1957), qui connut de nombreuses rééditions et fut considéré comme l'un des premiers manuels de l'« épidémiologie moderne ». Ce manuel a pour objectif explicite de diffuser la pratique de l'épidémiologie et son mode de questionnement auprès des cliniciens. Cependant, dans sa manière de présenter

<sup>4</sup> John Paul prit plus particulièrement conscience de l'importance de l'épidémiologie pour la clinique dans l'étude qu'il mena sur le rhumatisme articulaire aigu dans le New Haven (1941). Les difficultés de la classification et du diagnostic de cette maladie seront aussi l'exemple clé qui conduira Alvan Feinstein, alors qu'il ne connaissait pas encore les travaux de Paul, à défendre une science clinique puis une « épidémiologie clinique » (1967).

<sup>5</sup> Il donne sept usages : l'étude historique [*historical study*], le diagnostic de la communauté [*community diagnosis*], guider le travail des services de santé publique [*working of health services*], déterminer le risque individuel [*individual chances*], compléter l'image clinique [*completing the clinical picture*], identifier des syndromes [*identification of syndromes*], rechercher les causes [*in search of causes*]. Si les trois premiers sont liés à la santé publique, les quatre derniers sont de nature très clinique.

l'épidémiologie et de défendre l'intérêt de son usage au-delà de la santé publique, il contribue à faire d'elle davantage une méthode qu'une discipline à part entière.

Ainsi, dans le contexte d'une prévalence nouvelle des maladies dites « chroniques », on observe une nouvelle forme de collaboration entre épidémiologistes et cliniciens et des appels au rapprochement, à une synthèse même, de ces deux disciplines. Les modalités proposées sont toutefois bien différentes et parfois même, divergentes ; elles sont liées à des contextes institutionnels locaux et à des redéfinitions des frontières des disciplines. Pour Paul, il s'agit de développer la médecine préventive, pour Ryle, de sauver la clinique et pour Morris, d'introduire les apports de l'épidémiologie au sein de la médecine.

## **2. L'enquête de Framingham : une enquête très « clinique »**

L'enquête d'épidémiologie cardiovasculaire dite « de Framingham » est l'une des premières grandes enquêtes de cohorte. Commencée en 1947 dans cette ville proche de Boston d'environ 28 000 habitants, elle dure encore aujourd'hui. L'enquête cas-témoins et l'enquête de cohorte constituent les deux principaux outils méthodologiques dont l'épidémiologie se dote au lendemain de la Seconde Guerre mondiale pour la recherche étiologique et l'identification de facteurs de risque de maladies. Avec les enquêtes cas-témoins sur l'étiologie du cancer broncho-pulmonaire commencées simultanément en Grande-Bretagne (Doll et Hill, 1950) et aux États-Unis (Wynder et Graham, 1950) l'enquête de Framingham est considérée comme ayant ouvert l'ère de ce qui fut baptisée « épidémiologie moderne » (Rothman, 1960).

### **2.1. D'une étude de morbidité à une enquête étiologique**

Les débuts tâtonnants de cette enquête (Oppenheimer, 2005) donnent à lire les déplacements de la politique de santé publique aux États-Unis au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. Dit rapidement, on assiste, à une réorientation nette, du côté des nouveaux fléaux, les maladies cardiovasculaires et des cancers, d'une part, et du côté de la recherche plutôt que vers des programmes d'action et d'éducation qui prévalaient jusque-là, d'autre part. Initiative des services fédéraux du *Public Health Service*, l'enquête commence en 1947 comme un projet d'étude d'incidence dans le style des travaux de Sydenstricker ou de Frost. L'étude épidémiologique ne devait être alors qu'un volet d'un programme beaucoup plus vaste ayant pour but le dépistage et l'éducation à la santé d'une population délimitée. Ce genre de programme avait déjà été mené pour la tuberculose ou la syphilis, pathologies dont la chronicité avait soulevé des difficultés comparables pour le dépistage et le contrôle. Puis, en 1948, sous l'influence du détenteur d'une toute nouvelle chaire de médecine préventive à l'Université de Harvard, David Rutstein, contacté pour collaborer à ce projet, l'enquête acquiert davantage un objectif de recherche clinique : il s'agirait d'évaluer quelques instruments cliniques pour le dépistage de ces maladies. Il parvient à faire abandonner le volet de prévention et d'éducation à la santé. Mais, en 1949, dans le cadre d'un transfert au *National Heart Institute (NHI)* qui vient d'être créé (1948), sous l'influence entre autre du

directeur du *NHI*, Cassius Van Slyke, l'étude de morbidité (incidence) se trouve à nouveau secondarisée, non plus toutefois au profit de tests d'instruments cliniques mais pour un objectif de recherche plus clairement étiologique : tester un certain nombre d'hypothèses dont disposaient alors les cliniciens et cardiologues sur ces maladies.

## 2.2. Paul White, Samuel Levine et la science clinique

C'est le moment de souligner le rôle de deux cliniciens en particulier dans cette dernière orientation de l'étude et plus généralement dans sa réalisation même : deux cardiologues de Boston, Paul White<sup>6</sup> et Samuel Levine qui furent dans les premiers cardiologues américains à s'intéresser à l'étiologie et à la prévention des maladies cardiovasculaires. Tous deux avaient été formés auprès d'un des pères fondateurs de la cardiologie qui, confronté aux difficultés posées par le diagnostic et la complexité de la pathogenèse de ces maladies, défendait le développement d'une « science clinique » (1933), sorte d'adaptation des méthodes expérimentales à la recherche clinique : l'anglais Thomas Lewis, lui-même héritier de Sir James Mackenzie<sup>7</sup>. Mackenzie avait acquis la conviction que la collecte de détails concernant les caractéristiques des patients sur le long terme et leur comparaison pouvaient donner des indices sur l'histoire naturelle de la maladie et les étapes de son développement et le médecin praticien est le mieux placé pour connaître cette histoire. Il commença d'ailleurs une étude de ce type en 1921 qui visait à rassembler les données de plusieurs médecins (Mackenzie, 1926). Mais son étude n'avait pas pu être menée 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 qu'une telle étude d'observation impliquait. Les investigateurs de l'enquête de Framingham revendiquèrent la filiation avec le travail de recherche clinique de Mackenzie tout en s'appuyant sur cet échec 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 dans lequel l'enquête épidémiologique de Framingham devait alors s'inscrire (Dawber *et al.*, 1951 et Dawber, 1980). C'est l'occasion de souligner la grande réticence des médecins en général vis-à-vis de la santé publique et de tout ce qu'elle représentait comme menace à l'exercice libéral de la médecine, réticence

<sup>6</sup> Paul White exerçait dans le prestigieux hôpital de Boston : le *Massachusetts General Hospital*. Son manuel, *Heart Disease*, publié pour la première fois en 1931 fut réédité de nombreuses fois et traduit dans plusieurs langues. Il était présent dans les principales institutions représentatives de la cardiologie américaine : il participa à la fondation de l'*American Heart Association (AHA)*, présida le *Subcommittee on Cardiovascular Diseases of the National Research Council* au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, et en 1948, il fut élu président de l'*International Society of Cardiology* et fut, par suite, le premier président du Congrès Mondial de Cardiologie (*World Congress of Cardiology*). O. Paul, 1986. Paul White suivit de près l'enquête de Framingham. Une correspondance avec William Kannel, l'un des directeurs de l'enquête en témoigne. P.D. White Papers, Countway Library, box 37. Paul White écrivit notamment personnellement au président américain Nixon en septembre 1969 pour solliciter la poursuite du financement de l'étude quand la question se posa au sein des *NIH* de la pertinence du suivi de l'étude. P.D. White au Président R. Nixon, Septembre 1969, P.D. White Papers, Countway Library, box 37. Surtout, principal conseiller médical du *National Heart Institute*, il contribua grandement à faire admettre l'intérêt d'une étude épidémiologique de ces maladies. Voir T.R. Dawber, 1980, pp. 19-20.

<sup>7</sup> Thomas Lewis avait lui-même été influencé par Sir James Mackenzie (1853-1931) avec l'aide de qui il avait créé le journal *Heart* en 1909 qui devint, en 1933, *Clinical Science*. Au sujet de Thomas Lewis, voir la biographie de A. Hollman, 1997.

particulièrement grande aux Etats-Unis dans un contexte d'opposition forte au communisme et à tout tendance communautaire ou socialisante.

Après de Lewis, Levine et White acquièrent la conviction que la recherche clinique et une observation détaillée des patients pouvaient apporter des éléments complémentaires à ceux obtenus au laboratoire. White fonda à son retour de Londres en 1918, une unité de recherche clinique<sup>8</sup>, et défendit l'idée selon laquelle la recherche clinique est tout aussi « fondamentale » que la recherche en laboratoire (1952), une idée que l'on retrouvera énoncée de façon comparable dans les propos d'Alvan Feinstein (1967). Entre 1934 et 1950, White et Levine menèrent des études cliniques sur de grandes séries de cas visant à comparer des patients pour tester un certain nombre d'hypothèses étiologiques. L'objectif était principalement de dresser le portrait type du « cardiaque » ou « profil coronarien » pour pouvoir le repérer avant que l'événement brutal de l'infarctus ne survienne et ainsi, identifier aussi bien d'éventuels facteurs étiologiques que des indices permettant de prédire<sup>9</sup>.

White (par l'intermédiaire de Bland) et Levine participèrent au « comité de conseil technique » de l'enquête de Framingham. Ce comité fut constitué pour établir les procédures diagnostiques et les critères de définition de la maladie à retenir<sup>10</sup>. C'est le travail réalisé par ce comité qui contribua à donner les solides bases cliniques de l'enquête. Ces dernières furent certainement la condition de sa réussite et de l'acceptabilité de ses résultats par les médecins.

### **2.3. Le fondement clinique du manuel de fonctionnement.**

Les différentes formulations des objectifs de l'enquête de 1947 à 1949 ont en commun un certain nombre de caractéristiques repérables. Le langage y est très clinique : il s'agit d'étudier l'expression de la maladie coronarienne (1947) et de détecter les premiers signes indiquant un développement probable de maladie (1949). Cette étude repose sur 1) les examens cliniques et 2) les observations de laboratoire. Dans le « manuel de fonctionnement », texte qui fut l'aboutissement du travail préparatoire du « Comité de conseil

<sup>8</sup> Cette unité était le *Cardiology Laboratory*, au *Massachusetts General Hospital*. Dans son unité de recherche clinique, Paul White mena notamment une recherche sur les marathoniens dans le but d'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 cardiovasculaires était en effet un enjeu notable à la fois pour la recherche étiologique et thérapeutique. Le repos était entre autres l'une des principales recommandations alors utilisées pour les patients qui avaient subi un infarctus.

<sup>9</sup> Il y a un lien de ces études avec les travaux de la médecine constitutionnelle américaine, très liée avec l'anthropométrie et la recherche d'une définition de la « constitution cardiaque » (Pearl & Ciocco, 1934). Mais aussi avec les travaux menés parallèlement dans le *Harvard Fatigue Laboratory*, un laboratoire de recherche anthropologique et « constitutionnelle » (Chapman, 1990) voisin du *Cardiology Laboratory*. Au sujet de la médecine constitutionnelle américaine, voir Tracy, 1998.

<sup>10</sup> Rutstein avait contribué à investir les cardiologues les plus éminents dans son projet d'évaluation de méthodes diagnostiques à teneur plus « clinique » et plus « scientifique ». G. Meadors à B. Boone, 5 avril 1948, NHLBI, Framingham Archives. Le « comité de conseil technique » fut constitué à partir du comité exécutif du *New England Heart Association* et rassembla les plus grands cardiologues du Massachusetts. D. Rutstein à T. Parran, 10 Octobre 1947, NHLBI, Framingham Archives. Outre S. Levine et PD. White (il fut représenté par E. Bland mais la correspondance avec Kannel témoigne de son investissement important dans ce projet), il y avait dans ce comité d'autres cardiologues : Dr Howard Sprague, Laurence B. Ellis, James M. Faulkner, Burton E. Hamilton, Samuel H. Proger et D. Rutstein. Les trois autres membres étaient des représentants d'associations ou de la santé publique : Hugh R. Leavell (professeur de santé publique à Harvard), Benedict F. Massell (secrétaire de la *New England Heart Association*), Loren D. Moore (assistant to commissioner, Mass Department of Public Health).

technique » et qui constitue le projet le plus complet, les modalités de l'examen clinique sont précisées dans le cadre de quatre procédures diagnostiques :

- 1) l'histoire médicale, surtout cardiovasculaire (établie à partir de 44 items)
- 2) l'examen physique (59 items)
- 3) les procédures de laboratoire (urine et sang)
- 4) l'électrocardiogramme

Il fut décidé que l'examen ne devait pas durer plus de 30 mn pour d'une part qu'il soit supportable par les enquêtés mais aussi pour que l'on puisse examiner, tous les deux ans, l'ensemble de la cohorte (qui devait être au départ de plus de 6000 individus).

Un gros travail de définition des critères diagnostiques pour la maladie étudiée fut réalisé par le comité. Ils la marquèrent durablement et contribuèrent à faire de l'enquête de Framingham une sorte d'« enquête clinique » à grande échelle<sup>11</sup>. Pour ce qui concerne le diagnostic des maladies athérosclérotiques et hypertensives (variables indépendantes retenues pour l'étude), il fallut préalablement s'entendre sur leur définition. Or ces maladies ne faisaient précisément pas l'objet de classification et définition encore bien consensuelles. Pour définir la maladie athérosclérotique, il semble qu'entre 1947 et 1957, les nombreux critères de son identification donnés par la *New York Heart Association* (1946) et exposés dans le manuel de fonctionnement de 1949 furent considérablement simplifiés pour les besoins de l'enquête statistique et sous leur influence<sup>12</sup>. Dans les publications datées à partir de 1956, les manifestations cliniques de ces maladies sont désignées sous la forme de trois grands syndromes<sup>13</sup> :

- 1) L'infarctus du myocarde avec des attestations historiques et/ou de laboratoires (traces objectives visibles grâce à l'électrocardiogramme).
- 2) L'angine de poitrine<sup>14</sup> : du fait de la nature subjective de ce diagnostic, plusieurs observateurs devaient s'accorder pour qu'il soit accepté. Les symptômes devaient être suffisamment nets et aucun cas douteux ou discutable ne devait être retenu.

<sup>11</sup> Cela fut notifié à plusieurs reprises par diverses personnes intéressées par cette enquête comme Thomas Dublin et Ancel Keys. Rapport de Thomas Dublin sur l'enquête pour le NIH – 1962, NHLBI, Framingham Archives.

<sup>12</sup> NHI, *HDES, Manual of operation*, nov. 1949, pp. 40-41. Parmi 300 critères diagnostiques d'abord énumérés pour distinguer les cardiaques des non cardiaques, ils en retinrent une cinquantaine. G. Meadors à B. Boone, 6 Mai 1948, *Monthly Reports*, NHLBI, Framingham Archives.

<sup>13</sup> Kannel *et al.*, 1961, pp. 34-35 ; Dawber *et al.*, 1957, pp. 15-16.

<sup>14</sup> Au sujet de l'histoire de ce syndrome et de sa substitution progressive par la thrombose coronarienne ou l'infarctus du myocarde, voir Aronowitz, 1999, Chapitre 4. Aronowitz montre comment ces divers diagnostics (thrombose, angine de poitrine, mort subite) furent progressivement subsumés dans la catégorie plus objective de « maladies cardiovasculaires ». En effet, le problème majeur que constituait la catégorie « angine de poitrine » était le manque de caractéristiques objectives et sa grande dépendance vis-à-vis de signes émotifs et subjectifs du patient. L'émergence de l'entité clinico-pathologique de la « thrombose coronarienne » et sa reconnaissance par les cardiologues dans les années 1920-1930 aurait joué un rôle considérable vers une redéfinition anatomique plus objective de l'angine de poitrine. Or le maintien d'une catégorisation en trois grands syndromes à Framingham montre bien que cette reclassification anatomique et ce mouvement vers une rationalisation de la classification des maladies du cœur fut un processus graduel. La conception ontologique de l'angine de poitrine n'a donc pas été acceptée immédiatement ni sans controverse. La correspondance entre douleur thoracique et pathologie anatomique semble être ici reconnue comme encore incomplète et problématique. Dans son chapitre sur les facteurs de risque, Aronowitz montrera que cette approche permettra de prendre en compte des résidus justifiant l'insuffisance de la conceptualisation purement ontologique et anatomique, des « vides laissés par le passage de l'angine de poitrine aux maladies coronariennes » (voir pp. 249-254).



- 3) L'occlusion coronarienne ou mort subite. Ce diagnostic fut accepté quand la mort subite était une question de minutes et que le décès n'était attribué à aucune autre cause dans le certificat de décès. En outre, l'histoire médicale du décédé ne devait pas non plus laisser ouverte la possibilité qu'il y ait une autre cause possible.

Ce travail fut l'occasion de standardiser et objectiver l'examen clinique en précisant des critères. C'est cette même démarche que souhaitera développer Feinstein en vue de développer une observation clinique des maladies plus scientifique (Feinstein, 1967).

Le plus dur semble-t-il fut de s'entendre sur les hypothèses étiologiques à retenir et leur définition. Le conseil technique dut parvenir à un consensus pour réduire au maximum les items et minimiser le nombre d'hypothèses que les cliniciens voulaient retenir. On retrouve la triade de l'épidémiologie des maladies infectieuses légèrement modifiée : agent, hôte, environnement avec à la place de l'agent, le temps, dans « les facteurs constitutionnels, les facteurs conditionnant et le facteur temps » (Manual of operation, 1949). Puis, suit une liste de 28 hypothèses formulées dans le vocabulaire du diagnostic précoce (il s'agit de tester si l'âge du commencement de la maladie est "plus précoce" et si la progression de la maladie est "plus rapide" chez les individus dotés de telle caractéristique étudiée). Notons que ces hypothèses sont majoritairement de nature clinico-pathologique ou anthropologique (morphologie et constitution, variables physiologiques comme la pression artérielle, le sommeil, le surpoids, la présence de diabète, etc.). En commentant cette étude américaine, le principal acteur de l'épidémiologie cardiovasculaire anglaise précédemment évoqué, Jerry Morris, souligne la focalisation des recherches américaines sur ce qu'il appellera des « précurseurs pathologiques » dont les variables physiologiques et biologiques comme l'hypertension et le cholestérol sont emblématiques (1975, p. 130-134). De son côté, il s'intéressera davantage aux facteurs socio-économiques<sup>15</sup>. Des facteurs sociaux et environnementaux étaient cependant présents dans le projet initial comme la profession ou les habitudes alimentaires<sup>16</sup>. Mais ils furent finalement écartés non pas tant à cause de leur manque de pertinence qu'à cause de la trop grande difficulté rencontrée pour leur quantification. Sur ce dernier point, Feinstein se démarquera quelque peu.

#### **2.4. Le déroulement de l'enquête : une collaboration entre cliniciens et statisticiens**

Ce sont des médecins qui dirigèrent l'enquête. Thomas Dawber (de 1950 à 1965) et William Kannel (de 1966 à 1979) n'étaient pas initialement formés en statistique ni en épidémiologie. Ils suivirent à Harvard un master de santé publique au milieu des années 1950. La branche de biométrie du *National Heart Institute* devait fournir l'aide statistique. La collaboration de deux équipes, chacune très compétente dans leurs domaines respectifs, l'une de cliniciens à Framingham qui recueillent les données et orientent l'analyse, l'autre de

<sup>15</sup> Au sujet de la distinction entre l'épidémiologie américaine et britannique, voir Kuh & Davey Smith, 2004, pp. 25-27.

<sup>16</sup> Dans le projet de juillet 1947, Gilcin Meadors avait pointé les facteurs suivants : « constitution [*body build*], statut psychique, profession, habitudes alimentaires et usage de stimulants. » G. Meadors à B. Boone, 19 juillet 1947, « Justification for Budget Estimate for the Sub-Project 'Epidemiology' », *Memorandum*, NHLBI, Framingham Archives. Dans celui daté de 1948, on trouve : « race, régime, mode de vie, profession, statut économique ». G. Meadors, 1948, « Proposed Study of the Epidemiology of Cardiovascular Disease », *Rough Draft*, NHLBI, Framingham Archives.

statisticiens à Bethesda qui réalisent l'analyse statistique des données, fut essentielle à la réussite de l'enquête.

Pour dépister l'éventuelle survenue de nouveaux cas de la maladie étudiée, des examens cliniques réguliers de chaque individu de la cohorte (5209 individus) sont effectués tous les deux ans dans une clinique prévue à cet effet et par des cliniciens, à Framingham même. Pour réaliser ces examens, des médecins des environs et en particulier des étudiants en médecine de Boston furent recrutés. Notons que David Sackett qui jouera un rôle important à la suite de Feinstein dans l'institutionnalisation de « l'épidémiologie clinique » a pratiqué ces examens quand il était étudiant à Harvard (Sackett, 2002). Pour les examens initiaux, deux examens cliniques furent réalisés successivement par deux cliniciens pour chaque individu afin de mieux s'assurer de la justesse et de l'objectivité du diagnostic. Mais ce double examen et la définition de critères pour l'interprétation diagnostique ne suffirent pas à supprimer la variabilité dans le jugement et de grandes difficultés posées par certains cas, en particulier l'angine de poitrine.

Les données recueillies étaient envoyées aux statisticiens pour l'analyse. Cette collaboration à distance ne fut pas sans difficultés. Les objectifs des cliniciens ont dû s'adapter aux possibilités et limites de la méthode et de l'analyse statistique. Toutefois, l'interprétation des résultats et leur usage sont très marqués par une orientation de cliniciens particulièrement soucieux d'apporter des outils pour la prévention du risque dans la pratique de la médecine. D'ailleurs, si le premier article donnant les résultats de cette étude sont publiés dans l'*American Journal of Public Health* (Dawber, 1957), ils le furent ensuite à grande majorité dans des revues de médecine interne ou de cardiologie. Avant qu'on ne dispose de confirmation expérimentale renforçant la présomption de causalité des facteurs de risque identifiés, les cliniciens de l'enquête défendirent auprès des médecins généralistes la pertinence de l'approche des maladies cardiovasculaires à partir de leurs facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, présence de diabète, consommation de tabac, etc.) L'objectif qui domine est bien celui, clinique, d'identifier un « profil coronarien ». Dans un but d'analyse étiologique, les statisticiens adaptèrent des techniques d'analyse multivariée et constituèrent des équations pour mieux appréhender la multiplicité des facteurs en jeu et leurs interactions. Les cliniciens voulurent rapidement utiliser ces équations dans un but pronostic, pour prédire le risque des patients<sup>17</sup>.

En 1980, dans un livre qui relate l'histoire de l'enquête et ses méthodes, Thomas Dawber, désigne l'enquête de Framingham, comme relevant d'un « exercice en épidémiologie clinique » (1980, p. 11). Cette origine et cette orientation très « clinique » de l'enquête de Framingham, l'une des premières grandes enquêtes de cohorte que l'on considère souvent comme constituant le prototype de ce nouveau genre d'enquête, fondamental dans l'épidémiologie moderne, suffirent-elles pour considérer qu'elle relève de ce qui fut baptisé et institutionnalisé par la suite « épidémiologie clinique », une sous-discipline de l'épidémiologie ? Est-ce que l'on peut généraliser ces observations faites principalement à

<sup>17</sup> De leur côté, certains statisticiens, plus prudents sur la pertinence clinique des résultats obtenus, mirent en garde sur la validité de cet usage (Gordon, 1971).

partir de l'enquête de cohorte (et en particulier, celle de Framingham) ou tout au plus, à partir de l'épidémiologie cardiovasculaire américaine<sup>18</sup>, à « l'épidémiologie moderne » ? Notons que cette dernière est critiquée par certains épidémiologistes pour s'être trop restreinte au niveau individuel et biologique d'analyse aux dépens des recherches plus traditionnelles de l'épidémiologie de santé publique comme l'étude de l'environnement ou des causes sociales (Susser, 1998 ; Diez-Roux, 1998 ; Krieger, 1994 ; etc.).

### 3. Qu'est-ce que « l'épidémiologie clinique » ?

Si nous pensons que la question mérite d'être soulevée, nous pouvons d'emblée souligner la difficulté d'une réponse. L'épidémiologie clinique est certes devenue une discipline institutionnalisée depuis les années 1980-1990 avec ses manuels, ses départements et ses revues. Pour autant, sa définition ne fait pas encore l'objet d'un véritable consensus. Elle est ambivalente, même dans les divers et nombreux textes de celui qui est considéré comme son père fondateur, Alvan Feinstein<sup>19</sup>.

#### 3.1. Epidémiologie « grand 'E' » versus épidémiologie « petit 'e' »

Dans son livre de 1985, Alvan Feinstein définit « l'épidémiologie clinique » par opposition à « l'épidémiologie statistique » ou « l'épidémiologie de santé publique » (aussi surnommée « grand 'E' ») qui manque de précision méthodologique<sup>20</sup>. Pour distinguer ces deux épidémiologies, explique-t-il, il suffit de considérer ce qui est contenu dans le dénominateur. Des taux et des proportions sont examinés dans l'une et l'autre. Mais si, dans l'épidémiologie de santé publique, le dénominateur est une population générale issue des recensements ou une communauté géographique particulière (études qu'il appelle « hétérodémiques »), dans l'épidémiologie clinique, on a affaire à un ensemble d'individus étudiés dans des conditions cliniques bien précises, soit une cohorte bien définie (études qu'il appelle « homodémiques », littéralement, « les mêmes personnes ») (1985, p. 4 et p. 20). Feinstein distingue les comparaisons qui sont établies à partir d'études « hétérodémiques » et d'études « homodémiques ». Dans les études « hétérodémiques », les individus dans le dénominateur ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux qui sont inclus dans le numérateur<sup>21</sup>. Il y a là un défaut majeur aux yeux de Feinstein que les études « homodémiques » évitent.

Si l'on suit cette première définition du projet de Feinstein, il semble que l'étude de Framingham, et de manière générale, les études étiologiques de cohorte, constituent des études homodémiques et relèvent donc de l'épidémiologie clinique, en tout cas, de l'épidémiologie « petit 'e' » comme le revendique d'ailleurs le successeur de Kannel à la

<sup>18</sup> D'autres grandes enquêtes de cohorte furent réalisées dans d'autres États américains dans les années 1960. Celle de Framingham fut rapidement considérée comme un modèle pour la méthode, et les statisticiens du *NHI* y contribuèrent, sur lequel il convenait de s'aligner.

<sup>19</sup> Voir Fletcher, 2001. Feinstein fonda le *Journal of Clinical Epidemiology* en 1988 et en fut l'éditeur jusqu'à sa mort en 2001.

<sup>20</sup> Alvan Feinstein a été très critique vis-à-vis des épidémiologistes, dénonçant notamment un manque de rigueur scientifique (1988).

<sup>21</sup> Dans l'établissement d'un taux de mortalité par exemple, on ne vérifie pas le statut de chacune des personnes qui apparaissent dans le dénominateur ; on ne vérifie pas si, à la fin de l'année, elle est toujours vivante ou non.

direction de l'étude, William Castelli, auprès de David Sackett (Sackett, 2002)<sup>22</sup>. Comme nous l'avons souligné, le soin notable apporté dans l'enquête à la rigueur et à la standardisation des données diagnostiques et au recueil des données cliniques parle en faveur de cette même conclusion. C'est à l'amélioration du recueil de ces données et de leur classification qui est le principal objectif de Feinstein dans le développement de ce qu'il considère plus globalement comme une nouvelle approche scientifique de la clinique<sup>23</sup>.

### **3.2. De Paul à Feinstein : disparition de la dimension communautaire et écologique**

S'il reconnaît quelques points communs avec l'épidémiologie clinique de John Paul (1938), Feinstein s'en distingue toutefois. Pour Paul, l'épidémiologie clinique est l'intrusion de la clinique dans l'épidémiologie, ou plutôt son extension du côté de l'épidémiologie. Son l'objectif était d'inviter les cliniciens à élargir leur champ de vision au contexte social et communautaire de la maladie. Or pour Feinstein, cette approche est encore trop enracinée dans la santé publique et la médecine sociale : ce que Paul appelle de ses vœux en 1938 s'apparente davantage à ce qui est aujourd'hui désigné par médecine communautaire (*community medicine*) ou encore épidémiologie sociale. On est encore avec Paul, souligne Feinstein, dans une approche où dominant les « statistiques de groupe » (Feinstein, 1985).

L'épidémiologie clinique de Feinstein vise à introduire « l'approche quantitative des phénomènes de santé » (méthode principalement développée en épidémiologie) dans la clinique : il s'agit de mettre au service de la décision clinique les savoirs obtenus grâce aux techniques statistiques et aux méthodes épidémiologiques en général. Il s'agit de développer l'analyse quantitative et la mesure des phénomènes cliniques qui surviennent au patient ; le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique sont au centre. L'objectif général de Feinstein est de développer une science du soin et de la décision cliniques, une base scientifique pour la pratique clinique du médecin. Feinstein considère que l'étude de ces données observées en clinique constitue un champ disciplinaire à part entière qui n'a pas à être lié à la sociologie ou aux bio-statistiques comme c'est le cas de l'épidémiologie de santé publique qu'il critique (Fletcher, 2001, p. 1189). En effet, si la population comme niveau d'organisation apparaît de manière dérivée et secondaire chez John Paul, elle n'apparaît plus du tout chez Feinstein. D'ailleurs, cela le conduit à regretter l'utilisation du terme d' « épidémiologie » qui renvoie d'emblée à une notion de population. Il explique qu'il n'utilise ce terme que pour désigner une méthode générale et non pas un contenu particulier de recherche<sup>24</sup>. Un meilleur nom pour la discipline qu'il entend fonder aurait été la « quantification du diagnostic, du pronostic et de la thérapie ». Mais outre sa longueur, un tel nom a l'inconvénient de donner trop d'importance

<sup>22</sup> Sackett, 2002. Kannel, communication personnelle, le 1er octobre 2003, Framingham.

<sup>23</sup> Pour Feinstein, on devrait accorder autant d'attention à l'analyse quantitative des phénomènes issus de la clinique qu'à celle des données issues des tests de laboratoire, de la cytologie, de la biopsie, de la radiologie. (1967).

<sup>24</sup> « [Le terme épidémiologie] peut dénoter les méthodes de recherche, plutôt que les contenus de la recherche. Lorsque j'ai commencé à réaliser que le sens littéral d'*épidémiologie* était approprié à mes méthodes de recherche, il me sembla que c'était un nom adapté pour caractériser ce que je faisais. » Feinstein, 1985, Prologue, p. IX.

aux mathématiques au détriment de la clinique. Il préfère encore le terme de « clinimétrie » [*clinimetrics*]<sup>25</sup>.

Dès lors, l'objectif de l'épidémiologie clinique même s'il n'est pas identifiable de manière très consensuelle, semble davantage celui de rendre plus scientifique la pratique clinique que celui de la recherche étiologique et l'identification de facteurs de risque à partir d'études de population, orientation qui demeure première dans l'épidémiologie pratiquée à Framingham et plus généralement, dans l'épidémiologie moderne. Dans l'enquête de Framingham même si la clinique joue un rôle fondamental, on ne saurait dire que la quantification du pronostic, du diagnostic et la thérapeutique est l'objectif central. Feinstein fut en outre un grand critique des facteurs de risque de l'épidémiologie moderne, qui concernent, à ses yeux, beaucoup trop les « modes de vie » (alimentation et obésité, consommation de tabac, exercice physique) et conduisent à une médecine de surveillance qu'il dénonce (Feinstein, 1988 ; Skrabanek, 1991). L'épidémiologie des facteurs de risque manque de rigueur et s'est trop limitée à des facteurs aisément quantifiables sans faire assez d'efforts pour intégrer des données non quantifiables. Toutefois, comme le note David Sackett, il dénonce probablement ici davantage les résultats que la méthode en tant que telle (2002).

Il semble cependant que la rhétorique est encore ici pétrie d'une opposition entre médecine et santé publique et toute l'ambivalence réside en réalité dans un positionnement frontière de l'épidémiologie des facteurs de risque, entre santé publique et médecine clinique. En plaçant au centre l'individu, la médecine des risques questionne la santé publique sur ses finalités et sa nature et rend nécessaire sa redéfinition.

## Conclusion

Ainsi, en dépit des incertitudes dans sa définition, *l'épidémiologie clinique* comme discipline apparaît comme ayant avant tout pour finalité de rendre plus scientifique la pratique clinique et, pour cela, d'utiliser les méthodes statistiques. Or ces méthodes et leur usage sont associés dans l'histoire et les esprits à l'épidémiologie et à la santé publique. Faire appel aux statistiques revient à faire appel aux méthodes épidémiologiques. Or l'usage de ces méthodes dépasse bien largement l'épidémiologie désormais.

De son côté, *l'épidémiologie très clinique* que l'on peut observer dans le cadre en particulier des études prospectives de cohorte réalisées sur les maladies cardiovasculaires aux États-Unis, a plutôt pour objectif d'identifier des facteurs de risque. En s'intéressant aux individus et en appréhendant des populations de manière plus concrète<sup>26</sup>, elle gagne en rigueur et en contrôle des biais dans l'analyse. Ce mouvement est pour elle l'occasion de devenir plus scientifique et d'étendre son rôle au-delà des sphères où elle était jusque là confinée. Il lui faut pour cela défendre son intérêt auprès des médecins peu enclins à l'usage

<sup>25</sup> C'est d'ailleurs le titre qu'il donna au livre qui suivit son premier manuel d'épidémiologie clinique : Feinstein, 1987.

<sup>26</sup> L'opposition entre « population concrète » et « population abstraite » fait aussi partie du vocabulaire dans le débat et la démarcation entre épidémiologie clinique et épidémiologie statistique ou de santé publique.

des méthodes statistiques. Dans les deux cas, il s'agit bien de répandre et promouvoir l'intérêt de la statistique auprès des cliniciens tout en se libérant de sa connotation « administrative » et de l'étiquette « santé publique » qui lui est associée. Mais, les visées théorique et pratique sont divergentes.

## **Bibliographie**

Aronowitz R., 1999, *Les maladies ont-elles un sens ?*, Trad. de l'anglais [1998], Paris, Synthélabo

Daly J., 2005, *Evidence-Based Medicine and the search for a science of clinical care*, Berkeley and Los Angeles, California, University of California Press

Dawber T.R., Meadors G.F., Moore F.E.J., 1951, « Epidemiological approaches to heart disease : the Framingham Study », *American Journal of Public Health*, 41, 279-286

Dawber T.R., Kannel W.B., Love D.E., Streeper R.D., 1952, « The electrocardiogram in heart disease detection; a comparison of the multiple and single lead procedures », *Circulation*, 5, 559-566

Dawber T.R., Moore F.E.J., Mann G.V., 1957, « Coronary heart disease in the Framingham Study », *American Journal of Public Health*, 47, 2, 4-24

Diez-Roux A.V., 1998, « Bringing context back into epidemiology : variables and fallacies in multilevel analysis », *American Journal of Public Health*, 88, 216-222

Doll R. & Hill A.B., 1950, « Smoking and carcinoma of the lung », *British Medical Journal*, 2, 739-748

Dorn H.F., 1950, « Methods of analysis for follow-up studies », *Human Biology*, 22, 238-248

Fagot-Largeault A., 1989, *Les Causes de la mort, histoire naturelle et facteurs de risque*, Paris, Vrin

Feinstein A.R., 1967, *Clinical judgment*,

Feinstein A.R., 1985, *Clinical Epidemiology, The Architecture of Clinical Research*, Philadelphia, W.B. Saunders

Feinstein A.R., 1987, *Clinimetrics*, New Haven, Yale University Press

Feinstein A.R. & Saunders W.B., 1988, « Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life », *Science*, 242, 1257-1263

Fletcher R.H., 2001, « Alvan Feinstein, the father of clinical epidemiology, 1925-2001 », *Journal of Clinical Epidemiology*, 12, 1188-1190

Goldberger J., Wheeler G.A., Sydenstricker E., 1920, « 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, 2673-2714.

Gordon T., Sorlie P., Kannel W.B., 1971, « Coronary heart disease, atherothrombotic brain infarction, intermittent claudication – multivariate analysis of factors related to their incidence », in Kannel W.B. & Gordon T., eds., *The Framingham Study : An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*, Section 27, Washington, DHEW publication (NIH)

Kannel W.B., Dawber T., Kagan A., Revotskie N., Stokes J.I., 1961, « Factors of risk in the development of coronary heart disease, six-year follow-up experience, the Framingham study », *Annals of Internal Medicine*, 55, 33-48

- Keys A., 1948, « Nutrition in relation to the aetiology and course of diseases », *Journal of the American Dietetic Association*, 24, 281-285
- Krieger N., 1994, « Epidemiology and the web of causation : has anyone seen the spider ? » *Social Science & Medicine*, 39, 887-903
- Kuh D. & Davey Smith G., 2004, « The life course and adult chronic disease: an historical perspective with particular reference to coronary heart disease », in Kuh D. & Ben-Shlomo Y., eds., *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*, 2nd Edn, Oxford, Oxford University Press, pp. 15–37
- Last J.M., 1963, « The iceberg : ‘completing the clinical picture’ in general practice », *The Lancet*, 28-31
- Morris J., 1957, *Uses of Epidemiology*, Edinburgh, E. & S. Livingstone
- New York Heart Association, Criteria Committee, 1946, *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart*, Fourth Ed., New York, New York Heart Association, Inc.
- Oppenheimer G.M., 2005, « Becoming the Framingham study: 1947–1950 », *American Journal of Public Health*, 95, 602–10
- Paul J., 1938, « Clinical epidemiology », *Journal of Clinical Investigation*, 17, 539-41
- Paul J., 1941, *Rheumatic Fever in New Haven*, Lancaster, PA, Science Press Print. Co
- Paul J., 1958, *Clinical Epidemiology*, Chicago, University of Chicago Press
- Paul J., 1950, « Epidemiology », in Green D.E. & Knox W., ed., *Research in Medical Science*, New York, Macmillan
- Pearl R. & Ciocco A., 1934, « Studies on constitution. II. Somatological differences associated with diseases of the heart in white males », *Human Biology*, 6, 650-713
- Ryle J.A., 1947, « Social pathology and the new age in medicine », reproduit dans Ryle J.A. (1994), *Changing Disciplines : Lectures on the History, Method, and Motives of Social Pathology*, 1-24
- Rothman K.J., 1986, *Modern Epidemiology*, Boston, Little, Brown and Company
- Sackett D.L., 2002, « Clinical epidemiology : what, who, and whither », *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, pp. 1161-1166
- Skrabanek P., 1991, « Risk-factor epidemiology : science or non-science ? » in Anderson D., ed., *Health, Lifestyle and Environment*, London Social Affairs Unit, pp. 47-56
- Sydenstricker E., 1926, « A study of illness in a general population group. Hagerstown Morbidity Studies No. I : the methods of study and general results », *Public Health Reports*, 41, 2069-2088
- Sydenstricker E., 1931, « Statistics of morbidity », De Lamar Lecture in Hygiene at the school of hygiene and public health, the Johns Hopkins University, in Buck C., Llopis A., Nàjera E., Terris M., eds, *The Challenge of Epidemiology : Issues and Selected Readings*, Washington D.C., Pan American Health Organization, 1988, pp. 167-175

Tracy S., 1998, « An evolving science of man : transformation and demise of American constitutional medicine, 1920-1950 », in Lawrence C. & Weisz G., eds., *Greater than the Parts : Holism in Biomedicine, 1920-1950*, New York, Oxford University Press, 161-188

White P.D., 1952, « Heart Disease forty years ago and now », *Journal of the American Medical Association*, 149, 799-801

Wynder E.L. & Graham E.A., 1950, « Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma », *Journal of the American Medical Association*, cxliii, 329-336