

## Tabagisme et cancer du poumon : rapport préliminaire<sup>\*</sup>

Richard Doll<sup>1</sup> et A. Bradford Hill<sup>2</sup>

L'augmentation considérable du nombre de décès attribués au cancer du poumon en Angleterre et au pays de Galles est l'un des changements les plus marquants de l'évolution de la mortalité enregistrés par le Registrar-General<sup>3</sup>. C'est ainsi que, dans le quart de siècle qui sépare 1922 de 1947, le nombre annuel de décès enregistrés est passé de 612 à 9287, soit, en gros, 15 fois plus. Une telle augmentation est bien entendu sans aucune mesure avec l'accroissement de la population — de la population totale ou, plus spécifiquement, des classes d'âge élevé. En utilisant les taux de mortalité standardisés pour tenir compte des modifications de la population, Stocks (1947) met en évidence la tendance suivante : taux pour 100 000 en 1901–1920 : hommes 1,1, femmes 0,7 ; taux pour 100 000 en 1936–1939 : hommes 10,6, femmes 2,5. L'augmentation semble particulièrement rapide depuis la fin de la Première Guerre mondiale : entre 1921 et 1930, d'une part, et 1940 et 1944, d'autre part, le taux de mortalité des hommes de 45 ans et plus a été multiplié par 6, alors qu'il était multiplié par environ 3 chez les femmes du même âge. Cette augmentation se poursuit. Elle s'observe également en Suisse, au Danemark, aux États-Unis d'Amérique, au Canada, en Australie, et elle a été signalée en Turquie et au Japon.

Un grand nombre d'auteurs ont étudié ces modifications, se posant la question de savoir si elles résultaient d'une augmentation réelle de l'incidence de la maladie ou si elles n'étaient dues qu'à une amélioration du diagnostic. Pour certains c'est ce dernier facteur qui peut être considéré comme totalement, ou au moins en grande partie, responsable de l'augmentation — on citera par exemple Willis (1948), Clemmesen et Busk (1947), et Steiner

(1944). Inversement, Kennaway et Kennaway (1947) ainsi que Stocks (1947) estiment, en avançant de solides arguments, que l'augmentation est au moins partiellement réelle. Ce dernier fait par exemple remarquer que, au cours des 20 dernières années, « l'augmentation de la mortalité par cancer de l'appareil respiratoire, telle qu'elle est indiquée dans les causes de décès du certificat de décès, a été aussi rapide dans les districts ruraux que dans les villes qui disposent des meilleurs moyens diagnostiques, une observation qui ne concorde pas avec l'hypothèse que l'augmentation ne ferait que traduire une amélioration du diagnostic de cas précédemment étiquetés comme bronchite ou autre affection respiratoire ». Il attire également l'attention sur une différence de mortalité entre certaines grandes villes d'Angleterre et du pays de Galles, des différences difficiles à expliquer par la qualité du diagnostic.

L'augmentation importante et continue du nombre de décès enregistrés pendant les cinq dernières années, tant au niveau national que dans les centres hospitaliers universitaires, est en outre difficilement attribuable en totalité à l'amélioration du diagnostic. Bref, on dispose d'arguments suffisants pour rejeter une explication basée uniquement sur ce facteur ; on ne peut toutefois nier qu'il a pu intervenir. Par suite, il est juste et approprié de rechercher d'autres causes.

### Causes possibles de l'augmentation

Deux causes principales sont parfois évoquées : 1) une pollution atmosphérique généralisée, due aux fumées d'échappement des voitures, à la poussière de surface des routes goudronnées ainsi qu'aux usines à gaz, aux industries et au charbon utilisé comme combustible ; 2) le tabagisme. La fréquence de certaines des composantes de la pollution a sans aucun doute augmenté au cours des cinquante dernières années ; et il est de plus indéniable que le tabagisme à la cigarette s'est considérablement développé. Ces changements associés dans le temps n'ont toutefois pas d'autre valeur qu'évocatrice, et curieusement, on ne disposait guère jusqu'ici d'arguments plus directs. Ces arguments, s'appuyant sur les observations cliniques et les

\* Cet article, ainsi que les figures et les tableaux, a été publié initialement dans *British medical journal* (Richard Doll and A. Bradford Hill, Smoking and carcinoma of the lung, 1950, 2 : 739-748). Avec l'autorisation du *British medical journal*, ce même article a été reproduit dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, 77 (1) : 84-93, et traduit dans le présent numéro.

<sup>1</sup> M.D., M.R.C.P., Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council.

<sup>2</sup> Ph.D., D.Sc., Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Honorary Director of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council.

<sup>3</sup> Service de l'état civil (NDT).

dossiers, font essentiellement référence au tabagisme. Par exemple, en Allemagne, Müller (1939) a fait l'observation suivante : sur 86 hommes atteints de cancer du poumon, 3 seulement étaient non fumeurs tandis que 56 étaient de grands fumeurs, alors que parmi 86 « hommes en bonne santé appartenant à la même classe d'âge », 14 étaient non fumeurs et 31 seulement gros fumeurs. De même, en Amérique, Schrek et son équipe (1950) ont rapporté que, sur un groupe de 82 hommes atteints de cancer du poumon, 14,6% étaient non fumeurs, contre 23,9% parmi 522 hommes hospitalisés avec un cancer ayant une autre localisation que les voies aéro-digestives supérieures. Dans ce pays, Thelwall Jones (1949 — communication personnelle) a observé 8 non-fumeurs parmi 82 patients atteints de cancer du poumon confirmé, contre 11 dans un groupe correspondant de malades non cancéreux; la différence est faible et on notera avec intérêt qu'il y avait 28 gros fumeurs dans le groupe cancer, contre 14 dans le groupe de comparaison.

Il est clair qu'aucune de ces études à petite échelle ne permet de tirer une conclusion définitive; elles indiquent cependant toutes la même direction. Leurs observations semblent maintenant corroborées par les résultats d'une vaste enquête réalisée aux Etats-Unis d'Amérique par Wynder et Graham (1950).

Wynder et Graham constatent que, sur 605 hommes atteints de carcinome bronchique de type épidermoïde, indifférencié ou non typé histologiquement, 1,3% seulement étaient « non fumeurs » — c'est-à-dire avaient fumé en moyenne moins d'une cigarette par jour pendant les 20 dernières années — tandis que 51,2% d'entre eux avaient fumé plus de 20 cigarettes par jour pendant la même durée. Par contre, ils ont estimé sur un autre groupe de 882 hommes que 14,6% des patients d'un hôpital général appartenant aux mêmes classes d'âge que les cas de carcinome bronchique étaient des « non-fumeurs », et que seulement 19,1% fumaient plus de 20 cigarettes par jour. Ils ont observé un écart comparable entre 25 femmes atteintes de carcinome bronchique épidermoïde ou indifférencié et les autres patientes, tandis qu'aucune association avec le tabagisme n'a pu être mise en évidence dans le petit groupe de patientes atteintes d'adénocarcinome.

### L'enquête

La présente investigation a été planifiée en 1947; elle devait être d'une taille suffisante pour permettre de déterminer si les patients atteints de cancer du poumon différaient réellement des autres personnes par leurs habitudes tabagiques ou par d'autres facteurs qui pourraient être liés à la pollution atmosphérique. Des patients atteints de cancer de l'estomac, du côlon et du rectum ont également été inclus dans l'enquête, pour constituer l'un des groupes de comparaison, et une attention particulière a été également accordée aux facteurs susceptibles

d'avoir un rôle dans l'étiologie de ces pathologies malignes. Ces enquêtes seront présentées séparément. L'étude rapportée ici se limite à la question de la relation entre le tabagisme et le cancer du poumon.

La méthodologie était la suivante: il a été demandé à vingt hôpitaux londoniens de participer à l'étude en signalant tous leurs patients hospitalisés avec un cancer du poumon, de l'estomac, du côlon ou du rectum. Pour la plupart, ces hôpitaux étaient au départ situés dans une même région de Londres (nord-ouest) pour faciliter les déplacements; d'autres ont par la suite été ajoutés pour étendre la portée de l'enquête. Une liste des établissements participants est donnée à la fin de l'article. La méthode de notification est variable; dans certains hôpitaux la notification a été faite par le personnel chargé de l'admission en fonction du diagnostic d'admission, dans d'autres par le médecin de l'établissement une fois qu'un diagnostic clinique suffisamment sûr a été posé, dans d'autres encore par le responsable du registre des cancers ou le service de radiothérapie. Il est probable qu'aucune de ces méthodes n'a abouti à la notification de tous les cas, mais rien n'autorise à supposer que les individus qui auraient pu échapper à la notification constituent un groupe particulier — c'est-à-dire un groupe sélectionné de manière à biaiser l'enquête — dans la mesure où les objectifs de l'investigation étaient soit inconnus des responsables de la notification, soit connus d'eux très vaguement.

À la réception de la notification, une assistante médico-sociale, spécialisée dans les enquêtes, s'est rendue dans l'hôpital pour interroger le patient au moyen d'un questionnaire préétabli. Au cours de l'enquête, quatre assistantes sociales ont interrogé les patients, et tous ont été interrogés par l'une ou l'autre de ces enquêtrices. Outre l'entretien avec les patients signalés porteurs d'un cancer correspondant à l'un des quatre sièges indiqués, elles ont été chargées de faire une enquête comparable dans un groupe de patients « témoins non cancéreux ». Ces patients n'avaient pas été signalés, mais, pour chaque cas de cancer du poumon interrogé à l'hôpital, les enquêtrices ont reçu pour mission d'interroger un patient de même sexe, appartenant à la même classe d'âge (intervalle de classe: cinq ans), hospitalisé dans le même établissement à peu près au même moment. (Lorsque plusieurs patients répondaient à ces critères, le choix s'est porté sur le premier de la liste du service considéré par le responsable comme apte à être interrogé.)

Dans deux hôpitaux spécialisés (Brompton Hospital et Harefield Hospital), il n'a pas toujours été possible de trouver un témoin par cette méthode, et le témoin a alors été recruté dans l'un des deux hôpitaux voisins, le Royal Cancer Hospital ou le Mount Vernon Hospital. Même avec un tel assouplissement des critères de recrutement, on a manqué de témoins pour le Brompton Hospital, et il a fallu pour obtenir les témoins nécessaires utiliser les dossiers de patients interrogés en tant que patients cancéreux, soit dans cet établissement, soit au Royal Cancer Hospital, mais chez lesquels le cancer a finalement été exclu. La méthode de recrutement ayant été différente dans ces

hôpitaux, les données obtenues ont été analysées séparément. Cependant, les résultats obtenus concordant avec ceux des autres hôpitaux, c'est l'ensemble des résultats qui est présenté ici sous forme d'une série unique.

Considérant la méthode de notification utilisée, on ne pouvait pas s'attendre à ce que le diagnostic porté soit toujours exact. Le diagnostic concernant chacun des patients a par conséquent été vérifié, soit après la sortie de l'hôpital, soit après décès à l'hôpital, et la vérification a été faite pour tous les diagnostics sauf 9 (soit 0,4% du total). Aucun dossier d'aucune sorte n'a pu être retrouvé pour ces quelques cas (3 atteints de cancer du poumon, 2 de cancer de l'estomac, 2 de cancer du rectum et 2 sans cancer) et ils ont dû être classés en fonction de l'information disponible au moment de l'entretien. En règle générale, c'est le diagnostic de sortie qui a été considéré comme le diagnostic définitif; il est toutefois arrivé qu'un examen vienne ultérieurement contredire ce diagnostic — par exemple, un examen anatomopathologique de prélèvement nécropsique. On a alors modifié le diagnostic en fonction des meilleures données disponibles.

## Les données

Entre avril 1948 et octobre 1949, le nombre de cas de cancer notifiés a atteint 2370. Il n'a cependant pas été possible d'interroger tous ces patients. Tout d'abord, il avait été décidé, avant de commencer, qu'aucun patient de 75 ans ou plus ne serait inclus dans l'enquête, vu qu'il était peu probable d'obtenir des antécédents exacts en interrogeant des personnes très âgées. Le nombre de ces patients atteignait 150. Chez 80 autres cas, le diagnostic était incorrect et avait déjà été modifié avant la visite de l'enquêtrice. Ces deux groupes enlevés, il restait 2140 patients à interroger. Parmi eux, 408 n'ont pas pu être interrogés pour les raisons suivantes : déjà sortis, 189; trop malades, 116; décédés, 67; trop sourds, 24; incapables de s'exprimer clairement en anglais, 11; pour un patient, l'enquêtrice a abandonné l'entretien, les réponses du patient paraissant totalement dépourvues de vraisemblance. Aucun patient n'a refusé d'être interrogé.

La proportion de patients non interrogés est élevée, mais rien n'indique apparemment que les résultats pourraient s'en trouver biaisés. La raison essentielle est l'intervalle de temps qui s'est inévitablement écoulé entre la date de la notification et la visite de l'enquêtrice. Les sujets de l'enquête sont donc représentés par les 1732 patients présumés au moment de l'entretien être atteints de cancer pulmonaire, gastrique ou colorectal, et les 743 patients de médecine générale et de chirurgie interrogés initialement comme témoins. Le nombre de patients dans chacune des catégories — c'est-à-dire après vérification du diagnostic de sortie — est indiqué au Tableau I. Les cas de carcinome sont ici divisés en deux groupes : le groupe A composé de cas chez lesquels le diagnostic a été confirmé après prélève-

Tableau I. Nombre de patients interrogés pour chacun des groupes de pathologie, subdivisé en fonction de la qualité du diagnostic

Pathologie	Nombre de cas		Total
	Groupe A. Diagnostic confirmé par prélèvement nécropsique, etc.	Groupe B. Autres critères de diagnostic	
Cancer du poumon	489	220	709
Cancer de l'estomac	178	28	206
Cancer colorectal	412	19	431
Autres pathologies malignes	—	—	81
Maladies autres que cancer (témoins)	—	—	709
Autres cas	—	—	335
Exclus	—	—	4
<b>Tous cas confondus</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>2 475</b>

ment nécropsique, biopsie ou opération exploratoire, et le groupe B composé du reste des patients.

Les 81 patients rangés dans la catégorie «Autres pathologies malignes» du Tableau I ont été interrogés en tant que cas de cancer du poumon, cancer de l'estomac, cancer colorectal ou en tant que témoins non cancéreux. La vérification ultérieure du diagnostic a révélé soit qu'ils étaient porteurs d'un carcinome primitif dont le siège était autre que ceux spécifiquement étudiés, soit que la tumeur, à l'examen anatomopathologique, n'était pas en fait un carcinome — mais, par exemple, un sarcome, un réticulo-endothéliome, etc. Les 335 «Autres cas», soit ont été interrogés en tant que cas de carcinome pulmonaire, gastrique ou colorectal et se sont révélés par la suite ne pas avoir de pathologie maligne, soit, ayant été interrogés en tant que témoins non cancéreux, ils sont devenus surnuméraires lorsque les cas de cancer du poumon avec lesquels ils étaient appariés se sont révélés être étiquetés comme cancer du poumon par erreur. Les quatre cas «Exclus» l'ont été en raison des incertitudes sur leur classification réelle. Chez 2 de ces patients, un diagnostic de carcinome primitif du poumon a été porté à l'hôpital, mais l'on avait des raisons de supposer que les tumeurs pouvaient être des tumeurs secondaires à un cancer du sein dans un cas et à un cancer du col de l'utérus dans l'autre; chez les 2 autres, on notait un carcinome primitif dans deux des localisations spécifiquement étudiées — à savoir poumon et côlon dans un cas, estomac et côlon dans l'autre.

Les 709 patients témoins, atteints de maladies autres que le cancer, constituent un groupe qui, comme on l'a déjà indiqué, a été choisi pour être étroitement comparable par l'âge et le sexe aux patients atteints de cancer du poumon. Le Tableau II donne les éléments de comparaison de ces deux groupes.

On constate que les patients atteints de cancer du poumon et ceux du groupe témoin constitué de patients non cancéreux sont exactement comparables en ce qui concerne le sexe et l'âge, mais qu'il existe

Tableau II. Comparaison entre le groupe de patients atteints de cancer du poumon et le groupe de patients non cancéreux choisis comme témoins, en fonction du sexe, de l'âge, de la classe sociale et du lieu de résidence

Age	Nombre de patients atteints de cancer du poumon		Nombre de patients témoins non cancéreux		Classe sociale (catégorie du Registrar-General. Hommes seulement)	Nombre de patients atteints de cancer du poumon	Nombre de patients non cancéreux
	H	F	H	F			
25-	2	1	2	1	I et II	77	87
30-	6	0	6	0	III	388	396
35-	18	3	18	3	IV et V	184	166
40-	36	4	36	4			
45-	87	10	87	10	Toutes classes confondues	649	649
50-	130	11	130	11			
55-	145	9	145	9			
60-	109	9	109	9	<i>Lieu de résidence</i>		
65-	88	9	89*	9	Comté de Londres	330	377
70-74	28	4	27*	4	Périphérie de Londres	203	231
					Autres circonscriptions importantes du comté	23	16
					District urbain	95	54
					District rural	43	27
					Etranger ou dans l'armée	15	4
<b>Tous âges confondus</b>	<b>649</b>	<b>60</b>	<b>649</b>	<b>60</b>	<b>Total (H+F)</b>	<b>709</b>	<b>709</b>

\* Un témoin a été choisi par erreur dans la mauvaise classe d'âge.

certaines différences quant à la classe sociale et au lieu de résidence. La répartition par classe sociale est peu différente dans les deux groupes, à peine plus que si elle était due au hasard ( $\chi^2 = 1,61$ ;  $n^1 = 2$ ;  $0,30 < p < 0,50$ ). La différence concernant la répartition par lieu de résidence est, elle, importante ( $\chi^2 = 31,49$ ;  $n = 5$ ;  $p < 0,001$ ), et le Tableau II montre qu'une proportion importante de cas de cancer du poumon résidaient à l'extérieur de Londres au moment de leur admission à l'hôpital. Cet écart peut être expliqué par le fait que les personnes atteintes de cancer sont venues d'autres régions du pays pour se faire traiter à Londres dans des centres spécialisés. Si l'on considère maintenant les 98 cas de cancer du poumon et les 98 témoins vus dans les hôpitaux de district de Londres, c'est-à-dire des hôpitaux qui sont dépourvus de centre de radiothérapie et de chirurgie thoracique spécialisés — la différence disparaît. Parmi ces 98 patients atteints de cancer du poumon, 56 habitaient le comté de Londres, 42 la périphérie londonienne et aucun ailleurs; pour leurs témoins non cancéreux, les chiffres correspondants étaient respecti-

<sup>1</sup> « n », qui désigne ici le nombre de degrés de liberté, était à l'époque de la publication de l'article original désigné par « n' » en France. On utilise actuellement le sigle « ddl » pour désigner ce nombre (NDT).

vement de 60, 38 et 0, une différence manifestement négligeable.

Il est, par conséquent, évident que le groupe témoin constitué de patients atteints de maladies autres que le cancer est strictement comparable au groupe de patients atteints de cancer du poumon pour des aspects importants, mais en diffère légèrement en ce qui concerne la région de l'Angleterre d'où ils sont issus. S'il n'est guère probable qu'une telle différence invalide les comparaisons, elle doit toutefois ne pas être oubliée; par chance, on peut, si nécessaire, l'éliminer, en limitant la comparaison au groupe plus restreint de patients observés dans les hôpitaux de district.

### Etude du comportement tabagique

L'étude de la relation entre le tabagisme et la maladie est compliquée par le fait que les habitudes tabagiques évoluent. Un homme qui a peu fumé pendant des années peut devenir un gros fumeur; un gros fumeur peut diminuer sa consommation ou arrêter de fumer — et, de plus, peut le faire à plusieurs reprises. Une maladie respiratoire aiguë peut obliger le patient à cesser de fumer, ou il peut lui être conseillé d'arrêter pour l'une des nombreuses raisons médicales possibles. En 1947, une nouvelle complication a été introduite par le Chancelier de l'Echiquier, les taxes sur le tabac ayant tellement augmenté que nombreux sont ceux qui ont réduit considérablement leur consommation — souvent pour y revenir plus ou moins dans les mois suivants. Ce n'est heureusement qu'un an au moins après la dernière modification importante des taxes sur le tabac que les entretiens avec les patients ont commencé; quoi qu'il en soit, l'impact de la mesure a été réduit en interrogeant les témoins appariés avec les cas de cancer du poumon, de sorte que la modification du prix du tabac a probablement affecté tous les groupes de la même manière.

Les difficultés dues aux variations de la consommation de tabac peuvent être en grande partie surmontées si le recueil des antécédents de tabagisme est plus détaillé que celui qu'on obtient au cours d'un examen médical ordinaire — par exemple, un homme décrit dans le dossier hospitalier comme non-fumeur a reconnu lors de l'entretien qu'il avait été un très gros fumeur jusqu'aux années récentes. Par conséquent, dans la présente enquête, les patients ont été soigneusement questionnés et il leur a été demandé: a) s'il avaient déjà fumé à un moment quelconque de leur vie; b) l'âge auquel ils avaient commencé et arrêté; c) la quantité de tabac qu'ils fumaient habituellement avant le début de la maladie qui a entraîné leur hospitalisation; d) les principaux changements dans leurs habitudes tabagiques et la quantité maximale de tabac qu'ils avaient l'habitude de fumer; e) l'importance relative de la pipe et de la cigarette; f) s'ils inhalaient ou non la fumée.

Pour pouvoir enregistrer puis classer des données aussi détaillées, il a été nécessaire de fixer une définition du fumeur. Est-ce que, par exemple, la

femme qui prend une cigarette par an après le dîner de Noël est fumeuse ? Est-ce que l'homme de 50 ans qui, dans sa jeunesse, a fumé quelques cigarettes pour voir si ça lui plaisait et a trouvé que non est fumeur ? Si oui, pourrait-on trouver une seule personne étiquetable comme non-fumeur ? Dans cette enquête, la définition du fumeur est donc la suivante : personne qui a fumé au moins une cigarette par jour pendant au moins un an, une consommation inférieure étant considérée comme négligeable. Les antécédents obtenus dépendent bien sûr de la mémoire du patient et de la véracité des faits. Pour évaluer la fiabilité des antécédents, 50 témoins non sélectionnés, atteints de maladies autres que le cancer, ont été interrogés une deuxième fois six mois ou plus après le premier entretien. Le Tableau III permet de comparer les deux réponses obtenues à la question « combien de cigarettes fumiez-vous avant le début de votre maladie actuelle ? ».

Les réponses aux autres questions concernant les habitudes tabagiques ont montré une variabilité comparable à celle qu'on observe au Tableau III. On peut, par conséquent, en conclure que, si les antécédents tabagiques détaillés obtenus dans cette étude ne sont pas comme on s'y attendait parfaitement exacts, ils sont néanmoins assez fiables pour indiquer des tendances générales et pour fournir la preuve de différences objectives entre les groupes.

### Fumeurs et non-fumeurs

La comparaison la plus simple possible pour montrer s'il existe une association quelle qu'elle soit entre tabagisme et cancer du poumon consiste à comparer, d'une part, la proportion de patients atteints de cancer du poumon qui ont été fumeurs et d'autre part, la proportion de fumeurs dans le groupe comparable de sujets qui n'ont pas de cancer du poumon. Cette comparaison fait l'objet du Tableau IV.

On observe que la plupart des hommes ont été fumeurs à un moment ou l'autre de leur vie, mais aussi que la très faible proportion de patients atteints de cancer du poumon qui n'étaient pas fumeurs (0,3%) est très significativement inférieure à la proportion correspondante dans le groupe témoin des autres patients (4,2%). Comme on s'y attendait, le tabagisme est beaucoup moins fréquent chez les femmes que chez les hommes; mais ici encore, il était significativement plus fréquent chez celles qui ont un cancer du poumon. Dans le groupe cancer du poumon, 31,7% seulement étaient non-fumeuses, contre 53,3% dans le groupe témoin.

### Quantité de tabac fumée

Dans la comparaison simple présentée au Tableau IV, tous les fumeurs ont été regroupés, quelle que soit l'importance de leur tabagisme. Dans le Tableau V, ils ont été répartis en fonction de la quantité de tabac fumée immédiatement avant le début de la maladie qui a causé leur hospitalisation.

Tableau III. **Quantité de tabac fumée par jour avant la maladie actuelle, indiquée lors de deux entretiens séparés de six mois ou plus par les mêmes patients**

Premier entretien Nombre de personnes fumant :	Deuxième entretien						— Nombre de personnes fumant :
	0 cig.	1 cig.–	5 cig.–	15 cig.–	25 cig.–	50 cig.+	
0 cig.	8	1					9
1 cig.–		4	1				5
5 cig.–		1	13	3			17
15 cig.–			4	9	1		14
25 cig.–				1	3	0	4
50 cig.+					1	0	1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>50</b>

(Dans le cas où ils avaient arrêté de fumer avant, ils ont été classés en fonction de la quantité de tabac fumée immédiatement avant l'arrêt.) Cette catégorie est désignée dans la suite de cet article par l'expression « quantité de tabac récemment fumée ».

D'après le Tableau V, on voit qu'à côté de l'excès général de fumeurs parmi les patients atteints de cancer du poumon (Tableau IV), il existe dans ce groupe une proportion significativement encore plus grande de gros fumeurs et une proportion corrélativement plus faible de petits fumeurs que dans le groupe de comparaison formé des autres patients. Par exemple, dans le groupe cancer du poumon, 26,0% des hommes se situent dans les deux classes où la consommation est la plus forte (25 cigarettes par jour ou plus), tandis que dans le groupe témoin constitué par les autres patients masculins, 13,5% seulement des hommes se situent dans cette

Tableau IV. **Proportion de fumeurs et de non-fumeurs parmi les patients atteints de cancer du poumon et parmi les patients témoins atteints de maladies autres que le cancer**

Pathologie	Nombre de non-fumeurs	Nombre de fumeurs	Test de probabilité
Hommes :			
Cancers du poumon (649)	2 (0,3%)	647	p (méthode exacte) = 0,00000064
Témoins atteints de maladies autres que cancer (649)	27 (4,2%)	622	
Femmes :			
Cancers du poumon (60)	19 (31,7%)	41	$\chi^2 = 5,76; n = 1$ 0,01 < p < 0,02
Témoins atteints de maladies autres que cancer (60)	32 (53,3%)	28	

Tableau V. Comportement tabagique le plus récent : quantité de tabac\* consommée régulièrement par les fumeurs avant le début de la maladie actuelle; patients atteints de cancer du poumon et témoins atteints de maladies autres que le cancer

Pathologie	Nombre de patients fumeur par jour :					Test de probabilité
	1 cig.-*	5 cig.-	15 cig.-	25 cig.-	50 cig.+	
<b>Hommes :</b>						
Cancers du poumon (647)	33 (5,1%)	250 (38,6%)	196 (30,3%)	136 (21,0%)	32 (5,0%)	$\chi^2=36,95;$ n=4; p<0,001
Témoins atteints de maladies autres que cancer (622)	55 (8,8%)	293 (47,1%)	190 (30,5%)	71 (11,4%)	13 (2,1%)	
<b>Femmes :</b>						
Cancers du poumon (41)	7 (17,1%)	19 (46,3%)	9 (22,0%)	6 (14,6%)	0 (0,0%)	$\chi^2=5,72;$ n=2; 0,05<p<0,10 (Les femmes fumeur 15 cigarettes ou plus par jour ont été regroupées)
Témoins atteints de maladies autres que cancer (28)	12 (42,9%)	10 (35,7%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

\* La quantité de tabac en onces a été exprimée par son équivalent en nombre de cigarettes. Une once de tabac correspond à 26,5 cigarettes de taille normale; le facteur de conversion utilisé est donc le suivant : 1 once de tabac par semaine = 4 cigarettes par jour.

catégorie de forte consommation. La même tendance s'observe chez les femmes; toutefois, les chiffres sont plus faibles et la différence entre les patientes du groupe cancer et leurs témoins n'est pas absolument significative sur le plan statistique. Si, cependant, on compare les patientes atteintes de cancer du poumon avec l'ensemble des femmes interrogées — c'est-à-dire si on réunit les autres groupes de femmes atteintes de cancer interrogées et si l'on tient compte, comme il convient, des différences d'âge — on met alors en évidence une tendance significative ( $\chi^2 = 13,23; n = 2; p$  environ 0,001).

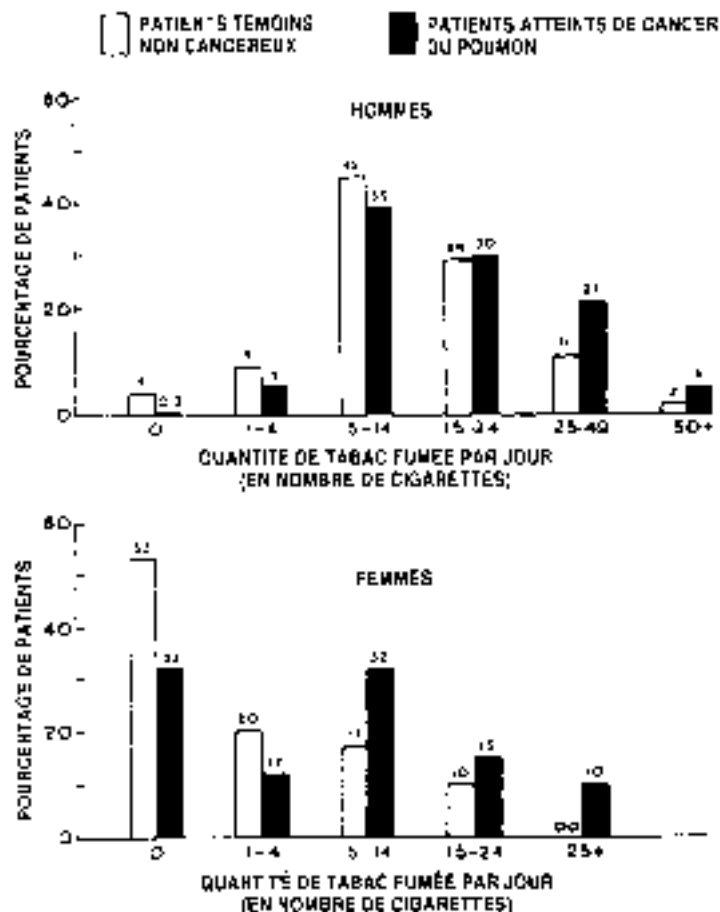
Les résultats indiqués aux Tableaux IV et V sont regroupés dans les graphiques de la Figure 1. (Les pourcentages de la figure ne sont pas exactement identiques à ceux des tableaux. Dans la figure, les pourcentages sont calculés à partir du nombre total de patients présents dans chaque groupe de pathologie, fumeurs ou non-fumeurs; dans le Tableau V, il s'agit des pourcentages parmi les fumeurs seulement.)

### Antécédents de tabagisme

Nous avons alors cherché à être encore plus précis : nous avons fait remarquer dans ce qui précède que la quantité de tabac fumée par jour à un moment donné n'est évidemment pas le reflet exact de tous les antécédents de tabagisme de l'individu. Une partie de la difficulté a été surmontée dans les tableaux précédents en classant les patients parmi les non-fumeurs quand ils n'avaient jamais fumé régulièrement, en les classant en fonction de la quantité de tabac fumée régulièrement avant l'arrêt du tabagisme dans le cas où ils avaient arrêté, et en ne tenant pas compte des changements d'habitudes tabagiques qui ont eu lieu après la survenue de la maladie qui a provoqué l'hospitalisation. D'autres méthodes d'analyse ont aussi été adoptées. Le Tableau VI montre les résultats dans les deux groupes principaux lorsqu'on établit la comparaison entre les quantités maximales de tabac qui ont été, à un moment donné, fumées régulièrement. Le Tableau VII donne les résultats de la comparaison entre les quantités totales estimées de tabac fumées tout au long de la vie du patient. Les estimations de la quantité totale fumée (exprimée en nombre de cigarettes) ont été obtenues en multipliant la quantité de tabac fumée quotidiennement par le nombre de jours où le patient a fumé régulièrement, et en tenant compte des changements importants notés dans les antécédents de tabagisme. Il est inutile de dire que ces évaluations ne sont probablement que des approximations très grossières de la vérité; nous estimons cependant qu'elles sont suffisamment précises pour révéler des différences importantes d'un groupe à l'autre.

Les résultats indiqués aux Tableaux V, VI et VII sont, on va le voir, assez comparables. Quelle que soit la manière de mesurer le tabagisme, on obtient le même résultat — à savoir une relation nette et significative entre le tabagisme et le cancer du poumon. Peut-être aurait-on pu s'attendre à ce que

Fig. 1. Pourcentage de patients en fonction de la quantité de tabac fumée par jour



des notions particulièrement précises — telles que la quantité maximale de tabac fumée à un moment donné et la quantité totale de tabac fumée — permettent d'obtenir une relation plus forte que la quantité de tabac fumée récemment avant le début de la maladie actuelle. Il faut toutefois supposer que la plus grande efficacité introduite par la mesure de ces deux premiers critères est contrebalancée par l'inexactitude qui entache le recueil des antécédents lorsqu'on demande aux patients de se souvenir d'habitudes très anciennes. Il semble par conséquent raisonnable d'adopter la « quantité de tabac récemment fumée » dans les tableaux suivants, car il s'agit d'un critère très simple qui permet de décrire le comportement tabagique.

On compare ensuite dans le Tableau VIII l'âge de début du tabagisme, le nombre d'années de tabagisme et le nombre d'années d'arrêt du tabagisme.

On observe chez les patients atteints de cancer du poumon une légère tendance à commencer à fumer plus tôt, à poursuivre plus longtemps, et à s'arrêter moins facilement, mais la distinction n'est en tout cas pas énorme et la différence n'est significative sur le plan statistique qu'en ce qui concerne la durée de l'arrêt du tabagisme.

## Cigarette et pipe

Aucune distinction n'a jusqu'ici été faite entre les fumeurs qui fument la pipe et ceux qui fument la cigarette, et il est normal de se poser la question de savoir si ces deux manières de fumer sont également associées au cancer du poumon. On retrouve ici la difficulté déjà rencontrée plus haut : un homme qui se dit fumeur de pipe fumait peut-être la cigarette peu de temps encore avant l'entretien ou, inversement, après une extraction dentaire, il a pu remplacer la pipe par la cigarette. Pour contourner la difficulté, nous avons exclu tous les hommes qui ont rapporté avoir fumé régulièrement à un moment donné à la fois la pipe et la cigarette et nous avons comparé les proportions de fumeurs « pipe seulement » et « cigarette seulement » parmi les patients atteints de cancer du poumon et parmi les témoins non cancéreux. Les résultats sont les suivants : parmi les 525 cas de cancer du poumon qui avaient fumé soit la pipe soit la cigarette, mais pas les deux, 5,7% étaient des fumeurs de pipe et 94,3% des fumeurs de cigarette; parmi les 507 témoins atteints d'autres maladies, 9,7% étaient des fumeurs de pipe et 90,3% des fumeurs de cigarette. La proportion plus faible de fumeurs de pipe et l'excès correspondant de fumeurs de cigarette dans le groupe cancer du poumon ont peu de chances d'être dus au hasard ( $\chi^2 = 5,70$ ;  $n = 1$ ;  $0,01 < p < 0,02$ ).

Il semble donc que le tabagisme soit moins lié au cancer du poumon quand on fume la pipe que quand on fume la cigarette. On peut cependant objecter qu'un tabagisme faible est moins lié au cancer du poumon qu'un tabagisme important, ainsi qu'on l'a vu au Tableau V, de sorte que les résultats pourraient s'expliquer simplement par le fait que les

Tableau VI. Quantité maximale de tabac consommée régulièrement à un moment donné par les fumeurs; patients atteints de cancer du poumon et témoins atteints de maladies autres que le cancer

Pathologie	Nombre de patients fumant au maximum par jour :					Test de probabilité
	1 cig.-	5 cig.-	15 cig.-	25 cig.-	50 cig.+	
Hommes :						
Cancers du poumon (647)	24 (3,7%)	208 (32,1%)	196 (30,3%)	174 (26,9%)	45 (7,0%)	$\chi^2=23,16$ ; $n=4$ ; $p<0,001$
Témoins atteints de maladies autres que cancer (622)	38 (6,1%)	242 (38,9%)	201 (32,3%)	118 (19,0%)	23 (3,7%)	
Femmes :						
Cancers du poumon (41)	6 (14,6%)	15 (36,6%)	12 (29,3%)	8 (19,5%)	0 (0,0%)	$\chi^2=7,58$ ; $n=2$ ; $0,02 < p < 0,05$ (Les femmes fumant 15 cigarettes ou plus par jour ont été regroupées)
Témoins atteints de maladies autres que cancer (28)	12 (42,9%)	9 (32,1%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	

Tableau VII. Estimation de la quantité totale de tabac consommée par les fumeurs; patients atteints de cancer du poumon et témoins atteints de maladies autres que le cancer

Pathologie	Nombre de patients ayant fumé au total :					Test de probabilité
	365 cig.-	50 000 cig.-	150 000 cig.-	250 000 cig.-	500 000 cig.+	
Hommes :						
Cancers du poumon (647)	19 (2,9%)	145 (22,4%)	183 (28,3%)	225 (34,8%)	75 (11,6%)	$\chi^2=30,60$ ; $n=4$ ; $p<0,001$
Témoins atteints de maladies autres que cancer (622)	36 (5,8%)	190 (30,5%)	182 (29,3%)	179 (28,9%)	35 (5,6%)	
Femmes :						
Cancers du poumon (41)	10 (24,4%)	19 (46,3%)	5 (12,2%)	7 (17,1%)	0 (0,0%)	$\chi^2=12,97$ ; $n=2$ ; $0,001 < p < 0,01$ (Les femmes fumant 15 cigarettes ou plus par jour ont été regroupées)
Témoins atteints de maladies autres que cancer (28)	19 (67,9%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	

fumeurs de pipe ont tendance à fumer une moindre quantité de tabac.

On constate effectivement que les fumeurs de pipe fument en moyenne une moins grande quantité de tabac que les fumeurs de cigarette, mais la différence ne rend probablement pas compte dans sa totalité de la proportion relativement plus faible de fumeurs de pipe dans le groupe cancer. On observe une proportion plus élevée de fumeurs de cigarette et une proportion plus

Tableau VIII. Age de début du tabagisme, nombre d'années de tabagisme et durée de l'arrêt du tabagisme, chez les patients atteints de cancer du poumon et chez les témoins atteints de maladies autres que le cancer (hommes et femmes)

Age de début (années)	Cancers du poumon		Témoins		Durée du tabagisme (années)	Cancers du poumon		Témoins		Durée de l'arrêt (années)	Cancers du poumon		Témoins			
	Nbre	%	Nbre	%		Nbre	%	Nbre	%		Nbre	%	Nbre	%		
Moins de 20	541	78,6	488	75,1	1-	14	5,1	18	7,7	0	649	94,3	590	90,8		
20-	118	17,2	129	19,8	10-	21		32		1-	30	4,4	37	5,7		
30-	17	4,2	22	5,1	20-	351	51,0	338	52,0	10-	4	1,3	14	3,5		
40+	12		11		40+	302	43,9	262	40,3	20+	5		9			
Tous âges confondus	688		650		Total	688		650		Total	688		650			
						$\chi^2 = 2,40; n = 2; 0,30 < p < 0,50$						$\chi^2 = 4,65; n = 2; 0,05 < p < 0,10$				
						$\chi^2 = 8,59; n = 2; 0,01 < p < 0,02$										

faible de fumeurs de pipe parmi le groupe cancer du poumon que parmi le groupe témoin constitué de patients non cancéreux, pour tous les niveaux de consommation de tabac — soit 1-4, 5-14, 15-24, et plus de 25 cigarettes ou leur équivalent, par jour. Par ailleurs, si l'on ne considère que les fumeurs « pipe seulement » et qu'on les répartit en fonction de la quantité de tabac fumée, on observe alors dans la catégorie des gros fumeurs — c'est-à-dire ceux qui fument plus de 6 onces de tabac par semaine — une proportion plus importante de patients du groupe cancer que de patients du groupe témoin. Pour résumer, les résultats de cette partition sont comparables à ceux du Tableau V pour l'ensemble des fumeurs. Il semble que le mode de consommation du tabac ait de l'importance, et qu'en fumant la pipe, même s'il existe une relation entre ce mode de consommation et le cancer du poumon, le risque soit moindre qu'en fumant la cigarette. Compte tenu des données dont nous disposons, il ne nous est pas possible de déterminer l'importance de cette différence.

### Inhalation de la fumée

Les fumeurs se distinguent en outre les uns des autres car certains inhalent la fumée et d'autres non. Tous les fumeurs ont été interrogés pour savoir s'ils fumaient en inhalant ou non, et les réponses données par les patients atteints de cancer du poumon et par les témoins non cancéreux sont les suivantes : sur 688 patients atteints de cancer du poumon fumeurs (hommes et femmes), 61,6% ont rapporté qu'ils inhalaient la fumée et 38,4% ont dit qu'ils ne l'inhalent pas; les chiffres correspondants pour les 650 patients atteints d'autres maladies sont de 67,2% qui inhalent la fumée contre 32,8% qui ne l'inhalent pas. Il semblerait que les patients atteints de cancer du poumon inhalent moins souvent la fumée que les autres ( $\chi^2 = 4,58; n = 1; 0,02 < p < 0,05$ ). Toutefois, cette différence n'est pas importante, et si l'on compare les patients atteints de cancer du poumon avec l'ensemble des autres patients interrogés en

tenant compte comme il convient des différences d'âge et de sexe, l'écart devient non significatif ( $\chi^2 = 0,19; n = 1; 0,50 < p < 0,70$ ).

### Interprétation des résultats

Si, d'après les tableaux précédents, il ne semble pas douteux qu'il existe une association directe entre le tabagisme et le cancer du poumon, il est nécessaire d'envisager d'autres explications à ces résultats. Pourraient-ils être dus au choix d'un échantillon non représentatif de patients atteints de cancer du poumon ou au choix d'une série témoin qui ne lui est pas réellement comparable? Pourraient-ils résulter d'une estimation exagérée de leur tabagisme par des patients pensant avoir une maladie susceptible d'être attribuée au tabagisme? Pourraient-ils résulter d'un biais dû aux enquêtrices lors du recueil et de l'interprétation des antécédents?

### Sélection des patients interrogés

La méthode de sélection des patients atteints de cancer du poumon a déjà été exposée; rien ne permet de supposer qu'ils ne constituaient pas un échantillon représentatif des patients atteints de cancer du poumon qui s'adressent aux hôpitaux londoniens sélectionnés. Les témoins, ainsi que l'indique le Tableau II, étaient exactement comparables en ce qui concerne le sexe et l'âge, et suffisamment comparables quant à la classe sociale, pour que la différence entre les deux séries puisse être négligée. Ils n'étaient pas parfaitement comparables en ce qui concerne le lieu de résidence. A cet égard, la différence était cependant qu'un plus grand nombre de cas de cancer du poumon étaient issus de petites villes et de districts ruraux, et les chiffres de la présente enquête montrent que la consommation de tabac par habitant est plus faible dans ces zones qu'à Londres. Le lieu de résidence ne peut donc manifestement pas expliquer que les patients atteints de cancer du poumon fument



davantage. En outre, si on limite la comparaison aux patients des hôpitaux de district — et tous résident dans le Grand Londres — les résultats sont identiques (Tableau IX).

On pourrait faire valoir que le choix d'un groupe témoin pris dans des services de médecine générale et de chirurgie a, en soi, entraîné la sélection de sujets ayant des antécédents de tabagisme moins lourds que la moyenne. Une telle hypothèse semble très peu probable, car, à notre connaissance, rien ne laisse présumer qu'un tabagisme inférieur à la moyenne soit caractéristique des personnes appartenant à l'un ou l'autre groupe de pathologie, et il serait certainement impossible de défendre l'idée que c'est également une caractéristique des personnes atteintes de toutes sortes de maladies autres que le cancer du poumon. On trouvera cependant au Tableau X une comparaison des habitudes tabagiques des patients répartis selon cinq grands groupes de pathologies, en tenant compte du sexe et de la structure d'âge; aucune différence significative ne peut être mise en évidence entre eux. (Nous avons inclus dans ce tableau tous les patients atteints de maladies autres que le cancer du poumon.)

Comme pour les autres tableaux où il a fallu tenir compte des différences d'âge et de sexe entre les groupes, le nombre « attendu » de cas a été obtenu à partir du nombre réel de patients pour chaque type de pathologie et dans chaque sous-groupe d'âge et de sexe, en calculant quelle serait la proportion correspondante pour chacune des classes de consommation de cigarettes si les patients avaient eu exactement les mêmes comportements que l'ensemble des patients inclus dans le tableau. En d'autres termes, nous avons calculé ce que seraient les habitudes en matière de consommation de tabac dans chaque groupe de pathologie si les patients s'étaient comportés dans chaque classe d'âge et de sexe comme l'ensemble de la population des patients. Nous avons ensuite comparé avec les chiffres réels. Le nombre de non-fumeurs est relativement important dans certains groupes en raison du grand nombre de femmes âgées incluses dans ces groupes de pathologie.

Il reste la possibilité que les enquêtrices aient choisi d'interroger parmi les patients susceptibles d'être sélectionnés un nombre disproportionné de petits fumeurs. On voit difficilement comment elles auraient pu procéder, mais l'hypothèse peut être testée indirectement en comparant les habitudes tabagiques des patients sélectionnés en vue de l'entretien à celles des autres patients, autres que ceux atteints de cancer du poumon, et dont les noms ont été signalés par les hôpitaux. Le Tableau XI rend compte de la comparaison et révèle qu'il n'existe pas de différence appréciable entre les deux groupes.

On peut par conséquent conclure que rien n'indique la présence d'un biais particulier en faveur des petits fumeurs lors de la sélection des patients de la série témoin. Autrement dit, le groupe de patients interrogés constitue, estimons-nous, une série témoin satisfaisante pour les patients atteints de cancer du poumon, pour ce qui est de la comparaison de leurs habitudes tabagiques.

## Antécédents tabagiques des patients

Une autre hypothèse à envisager est que les patients atteints de cancer du poumon ont eu tendance à exagérer leur consommation de tabac. La plupart de ces patients ne pouvaient pas savoir qu'ils étaient atteints d'un cancer, mais ils ne pouvaient pas ignorer qu'ils avaient des symptômes respiratoires, et une

Tableau IX. **Quantité de tabac récemment fumée par les patients atteints de cancer du poumon et les témoins examinés dans les hôpitaux de district (hommes et femmes)**

Pathologie	Nombre de patients fumant par jour :				
	0 cig.	1 cig.–	5 cig.–	15 cig.–	25 cig.+
Cancers du poumon (98)	2	12	36	27	21
Témoins atteints de maladies autres que cancer (98)	9	9	50	19	11

$$\chi^2 = 11,68; n = 4; 0,01 < p < 0,02$$

Tableau X. **Quantité de tabac récemment fumée par l'ensemble des patients sans cancer du poumon, répartis en fonction du type de pathologie (hommes et femmes)**

Pathologie	Nombre de patients fumant par jour :				
	0 cig.	1 cig.–	5 cig.–	15 cig.–	25 cig.+
Cancers, autres que cancer du poumon (718)	236*	78	237	110	57
	<i>220,0</i>	<i>85,3</i>	<i>236,9</i>	<i>122,8</i>	<i>53,0</i>
Affections respiratoires, autres que cancéreuses (335)	42	33	128	98	34
	<i>47,0</i>	<i>29,7</i>	<i>136,1</i>	<i>84,1</i>	<i>38,1</i>
Maladies cardio-vasculaires (166)	22	19	64	38	23
	<i>17,7</i>	<i>16,7</i>	<i>73,8</i>	<i>39,5</i>	<i>18,3</i>
Pathologies gastro-intestinales (328)	39	31	143	81	34
	<i>55,7</i>	<i>32,3</i>	<i>130,2</i>	<i>75,8</i>	<i>34,5</i>
Autres pathologies (215)	38	24	91	44	18
	<i>36,6</i>	<i>21,1</i>	<i>86,0</i>	<i>48,9</i>	<i>22,1</i>

$$\chi^2 = 20,14; n = 16; 0,20 < p < 0,30$$

\* Les nombres en caractères romains correspondent aux nombres réels observés, les nombres en caractères italiques sont ceux qui auraient été observés si, pour la pathologie concernée et pour un sexe et un âge donnés, les patients avaient eu exactement les mêmes habitudes tabagiques que l'ensemble des patients inclus dans le tableau.

Tableau XI. **Quantité de tabac récemment fumée par l'ensemble des patients autres que ceux atteints de cancer du poumon, suivant qu'ils ont été signalés par l'hôpital ou sélectionnés par l'enquêtrice (hommes et femmes)**

Choix des patients	Nombre de patients fumant par jour :				
	0 cig.	1 cig.–	5 cig.–	15 cig.–	25 cig.+
Signalement par l'hôpital (1032)	307*	114	354	179	78
	<i>301,8</i>	<i>119,0</i>	<i>345,2</i>	<i>186,1</i>	<i>80,0</i>
Sélection par l'enquêtrice (730)	70	71	309	192	88
	<i>75,2</i>	<i>66,0</i>	<i>317,8</i>	<i>184,9</i>	<i>86,0</i>

$$\chi^2 = 2,14; n = 4; 0,70 < p < 0,80$$

\* Voir note au bas du Tableau X.

telle connaissance pourrait avoir influé sur les réponses aux questions concernant la quantité de tabac fumée. Toutefois, on a déjà montré au Tableau X que les patients atteints d'autres affections respiratoires ne rapportaient pas des antécédents de tabagisme très différents de ceux indiqués par les patients atteints d'affections non respiratoires. Il n'y a donc aucune raison de supposer que l'exagération de leur consommation par les patients atteints de cancer du poumon puisse expliquer les résultats.

### Les enquêtrices

Lorsque l'étude a été planifiée, on pensait que les enquêtrices sauraient uniquement qu'elles interrogeaient des patients atteints de cancer, sans que la localisation exacte (pulmonaire, gastrique, colorectale) soit connue. En pratique, cela n'a malheureusement pas été possible : le siège de la tumeur était indiqué sur la fiche de signalement, ou l'infirmière évoquait le diagnostic en désignant le patient, ou elles se sont aperçues que dans un service donné ne se trouvaient que les cas de cancer correspondant à une seule des localisations étudiées. Sur les 1732 patients signalés et interrogés en tant que cas de cancer, le

siège de la tumeur était connu de l'enquêtrice au moment de l'entretien, sauf dans 61 cas. Il faut donc envisager attentivement la possibilité qu'un biais dû à l'enquêtrice ait modifié les résultats (l'enquêtrice ayant eu tendance à surestimer la consommation de tabac des cas de cancer du poumon).

Les éléments dont nous disposons nous permettent heureusement de tester facilement cette hypothèse. Un certain nombre de patients ont été interrogés alors qu'on les pensait atteints de cancer du poumon, puis le diagnostic a par la suite été infirmé. On peut donc comparer les habitudes tabagiques de ces patients, que l'enquêtrice croyait atteints de cancer du poumon, aux habitudes des autres patients qui étaient réellement porteurs d'un cancer du poumon et aux habitudes de l'ensemble des autres patients. Les résultats de la comparaison figurent aux Tableaux XII et XIII, et on peut constater que les habitudes tabagiques des patients classés par erreur dans la catégorie cancer du poumon au moment de l'entretien se distinguent nettement des habitudes des patients atteints réellement de cancer du poumon (Tableau XII), mais qu'elles ne diffèrent pas significativement des habitudes des autres patients interrogés (Tableau XIII).

Il est donc manifestement impossible d'expliquer les résultats de l'enquête par un biais dû à l'enquêtrice, car, en cas de biais important, les habitudes tabagiques des patients présumés par erreur avoir un cancer du poumon auraient été enregistrées par l'enquêtrice comme celles des sujets réellement atteints de cancer du poumon, et non comme celles des sujets sans cancer du poumon.

Nous pouvons ajouter que les résultats ne peuvent pas être attribués au fait que les différentes enquêtrices n'ont pas interrogé le même nombre de patients dans le groupe cancer et le groupe témoin, car, si les quatre enquêtrices n'ont pas interrogé exactement la même proportion de patients dans tous les groupes, ces proportions sont cependant très proches. En outre, si l'on considère comme quatre enquêtes distinctes le travail fait par chacune d'elles, on observe des différences hautement significatives entre les patients atteints de cancer du poumon et les autres patients interrogés pour trois des enquêtes. Concernant la quatrième, la différence est dans le même sens, mais, en raison du petit nombre de patients interrogés, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs ( $p$  se situe entre 0,10 et 0,05; l'enquêtrice a dû interrompre son travail pour cause de maladie, après n'avoir examiné que 46 patients atteints de cancer du poumon).

### Discussion

Pour résumer, il ne semble pas justifié, à notre avis, d'imputer les résultats à un biais quelconque particulier de sélection ou à un biais d'enregistrement. En d'autres termes, il faut en conclure qu'il existe une association réelle entre le cancer du poumon et le tabagisme. De plus, la comparaison des habitudes

Tableau XII. Quantité de tabac récemment fumée par les patients atteints de cancer du poumon et par les patients présumés à tort par l'enquêtrice comme atteints de cancer du poumon (hommes et femmes)

Choix des patients	Nombre de patients fumant par jour :				
	0 cig.	1 cig.-	5 cig.-	15 cig.-	25 cig.+
Patients atteints de cancer du poumon (709)	21*	40	269	205	174
	31,7	48,0	276,0	201,0	152,7
Patients présumés à tort atteints de cancer du poumon (209) <sup>†</sup>	35	25	83	50	16
	24,3	17,0	76,0	54,0	37,3
$\chi^2 = 29,76; n = 4; p < 0,001$					

\* Voir note au bas du Tableau X.

<sup>†</sup> Le nombre de cas est important dans ce groupe, l'un des hôpitaux ayant signalé tous les cas hospitalisés pour un examen bronchoscopique; sur les 209 patients présumés à tort atteints de cancer du poumon, 147 ont été interrogés dans cet hôpital.

Tableau XIII. Quantité de tabac récemment fumée par les patients présumés à tort par l'enquêtrice comme atteints de cancer du poumon et par l'ensemble des autres patients sans cancer du poumon (hommes et femmes)

Pathologie	Nombre de patients fumant par jour :				
	0 cig.	1 cig.-	5 cig.-	15 cig.-	25 cig.+
Patients présumés à tort atteints de cancer du poumon (209) <sup>†</sup>	35*	25	83	50	16
	36,8	20,4	82,0	48,8	20,8
Ensemble des autres patients sans cancer du poumon (1553)	342	160	580	321	150
	340,2	164,6	581,0	322,2	145,2
$\chi^2 = 2,58; n = 4; 0,50 < p < 0,70$					

\* Voir note au bas du Tableau X.

<sup>†</sup> Voir note au bas du Tableau XII.

tabagiques des patients dans les différents groupes de pathologie du Tableau X révèle une absence d'association entre le tabagisme et les autres affections respiratoires, d'une part, et entre le tabagisme et un cancer ayant une autre localisation (gastrique et colorectale essentiellement) d'autre part. L'association semble donc spécifique du cancer du poumon. Ceci ne veut pas obligatoirement dire que le tabagisme est la cause du cancer du poumon : l'association s'observerait si le cancer du poumon était à l'origine du tabagisme ou si ces deux éléments étaient chacun l'aboutissement d'une cause commune. Les habitudes tabagiques sont cependant contractées invariablement avant le début de la maladie (qui se manifeste par l'apparition des symptômes) et on ne peut donc pas dire que la maladie est à l'origine du tabagisme; il ne nous est pas non plus possible d'imaginer une cause commune qui entraînerait à la fois l'instauration de l'habitude et la survenue de la maladie 20 à 50 ans plus tard. Nous concluons donc que le tabagisme est un facteur, et un facteur important, de la genèse du cancer du poumon.

Comme on pouvait s'y attendre, l'impact du tabagisme varie en fonction de la quantité de tabac fumée. L'ampleur de la variation pourrait être estimée en comparant le nombre de patients interrogés atteints de cancer du poumon et le nombre correspondant de personnes qui dans la population appartiennent à la même tranche d'âge et fument la même quantité de tabac. Nos chiffres ne sont cependant pas représentatifs de la totalité du pays, ce qui pourrait avoir une certaine importance dans la mesure où les hommes des campagnes fument en moyenne moins que les citadins. En outre, ainsi qu'on l'a montré plus haut, le groupe cancer et le groupe témoin n'étaient pas comparables en ce qui concerne le lieu de résidence. La difficulté peut être surmontée en limitant la comparaison aux habitants du Grand Londres.

Si l'on suppose que les patients sans cancer du poumon vivant dans le Grand Londres au moment de leur entretien sont typiques des habitants du Grand Londres concernant leurs habitudes tabagiques, on peut alors estimer le nombre de Londoniens entrant dans chacune des classes de consommation de tabac. On peut ensuite faire le rapport entre le nombre de patients examinés ayant un cancer du poumon et l'effectif estimé de la population à risque ayant fumé une quantité de tabac comparable. Les calculs ont été faits pour chacune des classes d'âge et les résultats sont indiqués au Tableau XIV. Il faut souligner que les taux figurant dans le tableau ne mesurent pas le risque vrai d'avoir un cancer du poumon, mais ne sont donnés que pour tenter approximativement d'indiquer un risque proportionnel.

Dans le Tableau XIV, on voit clairement, et pour chacune des classes d'âge, que l'on parvient à la conclusion énoncée précédemment — à savoir que le risque de faire un cancer du poumon augmente régulièrement avec la quantité de tabac fumée. Si le risque chez les non-fumeurs est pris pour unité et que

l'on fait la moyenne des rapports obtenus dans les trois classes d'âge pour lesquelles le nombre de patients interrogés est le plus grand (45 à 74 ans), le risque relatif devient respectivement 6, 19, 26, 49 et 65 lorsque le nombre de cigarettes fumées par jour est de 3, 10, 20, 35 et, disons, 60, chiffres qui représentent le centre de classe de chacune des classes de consommation de tabac. Ce qui revient à dire, en tenant compte des hypothèses formulées, que le risque semble être à peu près directement proportionnel à la quantité de tabac fumée.

Notre étude semble comporter un résultat anormal lié à l'inhalation de la fumée. Il serait en effet normal de supposer que, si le tabagisme est dangereux, il le serait encore plus quand la fumée est inhalée. En fait, il ne semble pas y avoir de différence lorsque le patient inhale ou non la fumée. Il est possible que les patients n'aient pas parfaitement compris le sens du mot et qu'ils aient mal répondu; les enquêtrices ne sont cependant pas de cet avis. Dans l'état actuel des connaissances, il est plus raisonnable d'accepter le résultat et d'attendre que la taille des particules de fumée qui portent l'agent cancérigène soit déterminée. En attendant, rien ne peut être dit concernant l'effet d'une éventuelle modification de la fréquence ou de l'amplitude respiratoires sur le dépôt (où et combien) d'agent cancérigène (Davies, 1949).

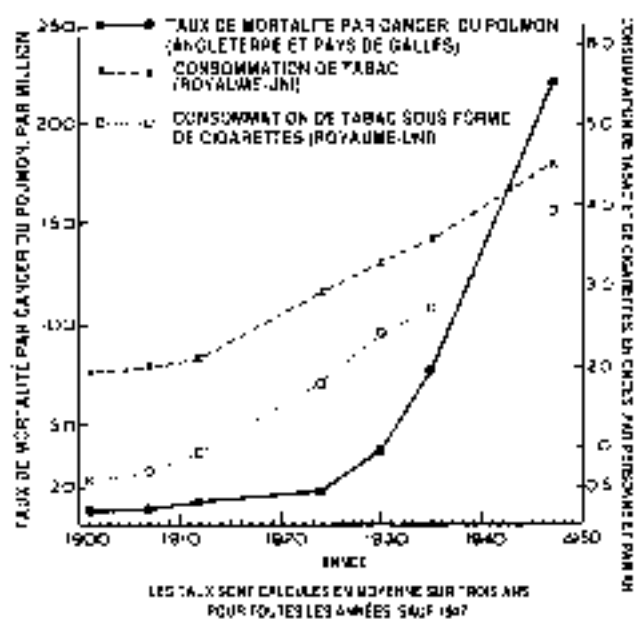
En conclusion, comment ces résultats s'intègrent-ils parmi les faits déjà connus sur le tabac et le cancer du poumon? On sait qu'au cours de ce siècle la consommation de tabac comme le nombre de décès attribués au cancer du poumon ont augmenté, et ont augmenté fortement, dans de nombreux pays. Les tendances dans ce pays sont indiquées à la Figure 2 et montrent que pendant les 25 dernières années l'augmentation du nombre de décès attribués au cancer du poumon a été beaucoup plus importante que l'augmentation de la consommation de tabac. L'une des explications possibles pourrait bien être que l'augmentation du nombre de décès de ces dernières années est en partie apparente, et due à l'amélioration du diagnostic; autrement dit, elle ne représente pas totalement l'augmentation de la prévalence du cancer du poumon. Il est par ailleurs

**Tableau XIV. Rapport entre le nombre de patients interrogés ayant un cancer du poumon et fumant une quantité journalière de tabac donnée et la population estimée du Grand Londres fumant la même quantité de tabac (hommes et femmes confondus; taux par million)**

Age	Consommation journalière de tabac :						Total
	0 cig.-	1-4 cig.-	5-14 cig.-	15-24 cig.-	25-49 cig.-	50 cig.+	
25-	0*	11	2	6	28	—	4
35-	2	9	43	41	67	77	29
45-	12	34	178	241	429	667	147
55-	14	133	380	463	844	600	244
65-74	21	110	300	510	1063	2000	186

\* Les taux calculés à partir de moins de 5 cas de cancer du poumon sont indiqués en italique.

Fig. 2. Taux de mortalité par cancer du poumon et consommation de tabac et de cigarettes



possible que l'agent cancérigène soit introduit pendant la culture ou la préparation du tabac en vue de sa consommation, et qu'il y ait eu des modifications des méthodes de culture et de préparation s'ajoutant aux changements de la consommation. Quoi qu'il en soit, il est nettement impossible dans ce pays de conclure à une relation temporelle simple entre la consommation de tabac et le nombre de décès attribués au cancer du poumon.

La prévalence du cancer du poumon étant plus grande chez l'homme que chez la femme, on pourrait penser naturellement que le tabagisme en est la cause, le tabagisme étant plus souvent masculin que féminin. Si les femmes sont de plus en plus nombreuses à commencer à fumer, la plupart des femmes arrivées à l'âge où sévit le cancer soit n'ont jamais fumé, soit ont commencé récemment seulement. Il est par conséquent tentant d'imputer le chiffre élevé du sex ratio à la plus grande consommation de tabac observée chez les hommes. Dans ce cas, on devrait alors s'attendre à ce que l'incidence du cancer du poumon soit identique chez les non-fumeurs des deux sexes. Dans la série étudiée, sur 649 hommes et 60 femmes atteints de cancer du poumon, 2 hommes et 19 femmes étaient non-fumeurs.

Pour calculer le taux d'incidence chez les non-fumeurs des deux sexes, il est nécessaire d'estimer le nombre de non-fumeurs dans la population d'où sont issus ces patients. Cela ne peut être fait pour les raisons indiquées plus haut, mais on peut obtenir une estimation du sex ratio attendu chez les cas survenus chez les non-fumeurs du Grand Londres. D'après ce que l'on sait des patients sans cancer du poumon qui habitaient le Grand Londres au moment où ils ont été interrogés, on peut calculer qu'il y avait, en 1948 à Londres, 175 000 hommes et 1 582 000 femmes de 25 à 75 ans qui n'avaient jamais été fumeurs, au sens

de la définition que nous en avons donné. En prenant ces chiffres, répartis par classe d'âge en fonction de la structure d'âge des 16 cas de cancer du poumon observés parmi les non-fumeurs habitant le Grand Londres, on peut calculer que, si l'incidence de la maladie était égale chez les non-fumeurs des deux sexes, on aurait dû observer 1 cas parmi les hommes et 15 cas parmi les femmes. La proportion observée est en fait de 0 pour 16.

Cette observation concorde avec l'hypothèse que le risque de faire un cancer du poumon est identique chez les hommes et chez les femmes, hors influence du tabagisme. Il est cependant impossible de démontrer avec les données dont nous disposons que l'écart entre les quantités de tabac fumées est suffisant pour rendre compte du sex ratio global.

Quant à la nature de l'agent cancérigène, nous ne disposons d'aucune indication. La seule substance cancérigène qui a été trouvée dans la fumée de tabac est l'arsenic (Daff et Kennaway, 1950), mais les arguments selon lesquels l'arsenic peut provoquer un cancer du poumon sont plus de l'ordre de la présomption que de la preuve (Hill et Fanning, 1948). Si l'arsenic se révélait cancérigène, il se pourrait que le danger ne vienne pas du tabac lui-même. Des insecticides contenant de l'arsenic sont utilisés pour la protection des cultures depuis la fin du siècle dernier et pourraient théoriquement être la source du facteur responsable. Un tel fait pourrait lui aussi expliquer que les décès par cancer du poumon ont augmenté plus rapidement que la consommation de tabac.

## Résumé

L'augmentation considérable du nombre de décès attribués au cancer du poumon au cours des 25 dernières années justifie la recherche d'une cause dans l'environnement. Une investigation a par conséquent été réalisée pour rechercher une éventuelle association entre d'une part le cancer du poumon et d'autre part le tabagisme, l'exposition aux fumées des voitures et des combustibles, la profession, etc. Les résultats préliminaires concernant le tabagisme sont rapportés ici.

Les données utilisées dans l'étude ont été obtenues auprès de 20 hôpitaux de la région de Londres qui ont signalé les patients atteints de cancer pulmonaire, gastrique et colorectal. Des assistantes sociales ont alors rencontré et interrogé chaque patient. Les patients atteints de cancer de l'estomac et de cancer colorectal ont servi à établir la comparaison et, en outre, les enquêtrices ont interrogé un groupe témoin de patients non cancéreux recrutés dans des hôpitaux généraux et sélectionnés parmi les patients de même âge et de même sexe que les cas de cancer du poumon.

Au total, 649 hommes et 60 femmes atteints de cancer du poumon ont été interrogés. La proportion de non-fumeurs (au sens de la définition donnée dans le texte) était de 0,3% parmi les hommes et de 31,7%

parmi les femmes. Dans les groupes témoins de patients non cancéreux, ces chiffres étaient de 4,2% pour les hommes et 53,3% pour les femmes.

Parmi les fumeurs, une proportion relativement importante de patients ayant un cancer du poumon se trouvaient dans la catégorie des gros fumeurs. Par exemple, 26,0% des hommes et 14,6% des femmes atteints de cancer du poumon et fumeurs ont indiqué que leur consommation de tabac récente avant la maladie était l'équivalent de 25 cigarettes ou plus par jour, tandis que, parmi les témoins non cancéreux, la consommation atteignait ces chiffres chez 13,5% seulement des hommes et chez aucune femme. On observe des différences comparables lorsque la comparaison porte sur la quantité maximale de tabac fumée à un moment donné et l'estimation de la quantité totale fumée.

La relation entre le cancer du poumon et le tabagisme est plus forte pour la cigarette que pour la pipe. Aucune association nette n'est observée en rapport avec l'inhalation ou non de la fumée.

Globalement, les patients ayant un cancer du poumon ont commencé à fumer plus tôt et ont poursuivi plus longtemps que les témoins, mais les différences sont très faibles et non significatives au plan statistique. Les patients atteints de cancer du poumon étaient plutôt moins nombreux que les autres à avoir cessé de fumer.

La possibilité que ces résultats soient dus au choix d'un groupe témoin inapproprié, au choix de patients atteints d'affections respiratoires surévaluant leur consommation de tabac ou à un biais dû à l'enquêtrice a été envisagée. Les raisons qui nous ont permis d'exclure toutes ces éventualités sont exposées, et on conclut de l'étude que le tabagisme est un facteur important dans l'étiologie du cancer du poumon.

À partir des antécédents tabagiques rapportés par les patients sans cancer du poumon, nous avons tenté d'estimer le nombre de personnes du Grand Londres entrant dans les diverses classes de consommation de tabac, puis calculé le risque relatif de faire la maladie dans ces différentes classes. On conviendra que les chiffres obtenus sont hypothétiques; ils laissent cependant présumer qu'au-delà de 45 ans, le risque de faire la maladie augmente en proportion directe de la quantité de tabac fumée, et qu'il est environ 50 fois plus grand chez ceux qui

fument 25 cigarettes ou plus par jour que chez les non-fumeurs.

Le sex ratio observé chez les non-fumeurs (calculé, il faut le souligner, à partir d'un très petit nombre de cas) peut facilement s'expliquer si l'incidence vraie chez les non-fumeurs est identique pour les deux sexes.

Il est impossible de mettre en évidence une relation temporelle simple entre l'augmentation de la consommation de tabac et l'augmentation du nombre de décès attribués au cancer du poumon. On pourrait donner comme explication qu'une partie de l'augmentation n'est qu'apparente — c'est-à-dire qu'elle est due en fait à l'amélioration du diagnostic —, mais on pourrait également supposer que l'agent cancérigène présent dans la fumée de tabac est introduit dans celui-ci au cours de la culture ou de la préparation. Les méthodes impliquées dans ces deux processus ont pu évoluer beaucoup plus que la quantité réelle de tabac consommé.

*Hôpitaux participants.* — Brompton, Central Middlesex, Fulham, Hackney, Hammersmith, Harefield, Lambeth, Lewisham, Middlesex, Mount Vernon and the Radium Institute, New End, Royal Cancer, Royal Free, St. Bartholomew's, St. Charles's, St. James', St. Mary's, St. Thomas's, University College, Whittington.

Nous sommes reconnaissants au personnel des hôpitaux ci-dessus de nous avoir permis d'interroger les patients et d'accéder aux dossiers; nous remercions également les membres du personnel, médical et non médical, qui ont signalé les cas et recueilli les données en vue de l'examen. Sans leur coopération, ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Sir Ernest Kennaway et le D<sup>r</sup> Percy Stocks ont participé à une conférence organisée par le Medical Research Council, où l'étude a débuté, et nous avons eu la chance de bénéficier pendant toute sa durée de leurs précieux conseils. Nous devons au Professeur W. D. Newcomb de nous avoir conseillés sur les questions de pathologie. Nous lui en sommes particulièrement reconnaissants. Enfin, nous voudrions remercier Mlle Marna Buckatzsch, Mlle Beryl Iago, Mlle Keena Jones et Mlle Rosemary Thomson, qui ont interrogé les patients et ont participé à l'analyse des résultats. Nos remerciements vont également au D<sup>r</sup> J. T. Boyd qui nous a aidé à faire les calculs.

## Bibliographie

1. Clemmesen J, et Busk T. *Brit. J. Cancer*, 1947, **1**: 253.
2. Daff M, et Kennaway EL. *Ibid.*, 1950. Sous presse.
3. Davies CN. *Brit. J. Industr. Med.*, 1949, **6**: 245.
4. Hill A Bradford, et Fanning EL. *Ibid.*, 1948, **5**: 1.
5. Kennaway EL, et Kennaway NM. *Brit. J. Cancer*, 1947, **1**: 260.
6. Müller FH. *Z. Krebsforsch.*, 1939, **49**: 57.
7. Schrek R, Baker LA, Ballard GP et Dolgoff S. *Cancer Res.*, 1950, **10**: 49.
8. Steiner PE. *Arch. Path.*, 1944, **37**: 185.
9. Stocks P. Studies on Medical and Population Subjects, No. 1. Regional and Local Differences in Cancer Death Rates. H.M.S.O., Londres, 1947.
10. Willis RA. *Pathology of Tumours*, 1948. Butterworth, Londres.
11. Wynder EL, et Graham EA. *J. Amer. med. Ass.*, 1950, **143**: 329.