

Richard Doll. Une surprenante histoire de conflits d'intérêt

Richard Doll. A surprising story of conflicts of interest

J.-P. Sculier

Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique,
Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'ULB

RESUME

Richard Doll est un médecin épidémiologiste anglais très célèbre. On lui attribue la découverte du lien entre tabagisme et cancer bronchique. Sa réputation a été récemment entachée par deux faits, l'ignorance des études allemandes antérieures à ses travaux et l'existence de conflits d'intérêt majeurs avec l'industrie l'ayant conduit à minimiser le rôle des produits chimiques dans la carcinogénèse.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 487-90

ABSTRACT

Richard Doll is a very famous English physician epidemiologist. He is credited with discovering the link between smoking and lung cancer. His reputation was recently vitiated by two facts, ignorance of German studies prior to his work and the existence of major conflicts of interest with industry that led him to minimize the role of chemical products in carcinogenesis.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 487-90

Key words : conflicts of interest, Richard Doll

Richard Doll est un épidémiologiste anglais qui a acquis une renommée mondiale grâce à ses études ayant établi le lien entre le tabagisme et le cancer du poumon. Il est né en 1912 à Hampton. Après avoir échoué dans des études en mathématiques, il s'oriente vers la médecine et obtient en 1937 son diplôme au *King's College* à Londres. Communiste, il deviendra un des militants de l'association médicale socialiste qui sera à la base du service britannique de santé publique (*National Health Service*). Pendant la guerre, il servira sur un navire-hôpital. Il se consacrera ensuite à la recherche sur l'asthme, l'ulcère peptique et le cancer bronchique.

L'ASSOCIATION ENTRE LE TABAGISME ET LE CANCER BRONCHIQUE

En 1950, Richard Doll va entreprendre avec Austin Brad Hill, un physiologiste devenu en 1947 professeur de statistiques médicales, une série d'études pour déterminer le lien entre tabagisme et cancer bronchique. Ils vont publier leur premier rapport préliminaire en 1950 dans le *British Medical Journal*¹. Ils avaient interrogé sur leurs habitudes tabagiques 688 patients (dont 41 femmes) porteurs d'un cancer bronchique et 650 contrôles (dont 28 femmes) présentant d'autres affections qu'une néoplasie

maligne. Ils ont pu établir pour les deux sexes une association statistiquement significative (test du χ^2) entre l'importance du tabagisme et le cancer bronchique. Parallèlement, aux Etats-Unis, Wynder et Graham vont publier une étude du même genre dans *Journal of the American Medical Association*². Ils avaient comparé en termes de consommation tabagique 605 hommes atteints d'un cancer bronchique à 780 contrôles masculins avec d'autres maladies et avaient également trouvé une association statistiquement significative.

Doll et Hill vont ensuite réaliser une étude cas-témoins et la publieront également dans le *British Medical Journal*³. Ils ont également comparé des patients affectés d'un cancer bronchique (1.357 hommes et 108 femmes) à un même nombre de contrôles atteints d'autres maladies. Cas et contrôles ont été pairés selon leur origine géographique. La même association statistiquement significative entre importance du tabagisme et cancer bronchique, que dans la première étude, a été retrouvée avec le même type de tests ($p < 0,000001$ pour les hommes et $< 0,001$ pour les femmes). De plus, ils ont pu établir pour le grand Londres un risque linéaire entre le nombre moyen de cigarettes fumées journalièrement et le risque de mourir d'un cancer bronchique.

Afin d'améliorer le niveau de preuve de cette association, Doll et Hill vont ensuite lancer une étude prospective, la fameuse cohorte des médecins qui sera suivie pendant plus de 50 ans. La publication des premiers résultats a été faite en 1954⁴. Un questionnaire portant notamment sur les habitudes tabagiques avait été envoyé le 31 octobre 1951 à 59.600 médecins (hommes et femmes) et les données étaient suffisamment complètes pour être exploitées dans 41.024 cas. 29 mois plus tard, on déplorait 789 morts dont 35 par cancer bronchique. L'association avec l'importance de l'anamnèse tabagique était déjà statistiquement significative. En 1956, un deuxième article⁵ va analyser d'autres facteurs et d'autres causes de mort. Les auteurs trouvent une association significative entre le tabagisme et d'autres affections : la bronchite chronique, l'ulcère peptique et la tuberculose.

En 1964, Doll et Hill publient leurs résultats avec 10 ans de suivi^{6,7}. Ils ont à ce moment-là 4.963 morts dont 223 par cancer bronchique. Ils établissent un lien significatif entre mortalité et tabagisme. Pour le cancer bronchique, ils trouvent une relation linéaire entre mortalité et consommation moyenne journalière de cigarettes. Ils observent également des associations entre tabagisme et d'autres maladies : cancers du larynx, de la cavité buccale et de l'œsophage ; bronchite chronique ; maladie coronarienne. Ils mettent également en évidence une amélioration de la survie si le médecin a arrêté de fumer.

Grâce à ces travaux réalisés avec une excellente méthodologie, Doll et Hill vont être considérés comme les scientifiques ayant établi la nocivité du tabagisme et trouvé la principale cause (évitable) du cancer bronchique. Ils seront tous les deux anoblis par la Reine d'Angleterre. Doll va être nommé professeur en 1969 à l'Université d'Oxford et recevra de nombreuses distinctions.

En 2004, un an avant sa mort, il publie, sans Hill décédé en 1991, une dernière mise à jour de sa cohorte de médecins (uniquement les hommes) avec un suivi de 50 ans⁸. Il y a alors un total de 25.346 décès dont 1.052 cancers bronchiques. Les auteurs se sont concentrés sur la mortalité globale et ont montré que les fumeurs ont une survie moindre que les non-fumeurs avec une perte de 10 ans de vie. Les ex-fumeurs améliorent leur pronostic, même s'ils arrêtent de fumer entre 55 et 64 ans. Les courbes de survie issues de cette publication vont être reproduites dans de nombreuses revues et présentations.

DES REFERENCES IGNOREES

Dans sa dernière publication⁸, Doll introduit des références anciennes qu'il n'avait pas citées dans ses articles antérieurs, notamment d'auteurs allemands, Müller datant de 1939⁹ et Schairer et Schöniger de 1943¹⁰. Il reconnaît dans l'introduction que des études cas-témoins (dont ces deux travaux) avaient établi l'association entre tabagisme et cancer bronchique.

L'article de Müller est brièvement abordé dans la première publication de Doll¹.

Müller était médecin à Cologne au *Bürgerhospital*. Il a présenté en 1939 une thèse intitulée "*Tabakmissbrauch und Lungencarcinom*" dont un bref compte-rendu a été publié dans le JAMA. A l'époque, ce travail a été un véritable événement car il présentait la première étude épidémiologique contrôlée établissant le lien entre tabac et cancer du poumon. Dans une étude cas-contrôle, il a comparé, par une enquête sur l'exposition à la pollution et le tabagisme auprès des parents, 96 cas autopsiés (dont 10 femmes) à un même nombre de contrôles sains d'âge et sexe comparables. Il y avait parmi les cas masculins 3 non-fumeurs et 56 grands fumeurs contre respectivement 14 et 31 chez les témoins. Cette thèse a fait l'objet d'une publication dans la presse médicale allemande. On n'a que peu d'informations sur l'auteur. Né en 1914, il était membre du parti nazi et on ne sait pas ce qu'il est devenu. Il est probablement mort à la guerre. Son travail fondateur a été rarement cité.

Schairer et Schöniger ont publié en 1943 une étude encore plus sophistiquée dans *Zeitschrift Krebschorf*⁰, dont l'article a été traduit en anglais et publié beaucoup plus tard en 2001 dans *International Journal of Epidemiology*¹¹. Doll ne la citera que dans son dernier article publié en 2004¹². Schairer, né en 1907, était professeur de médecine et sous-directeur de l'Institut de Pathologie d'Iéna¹³. Il conduisait des recherches sur la transplantation des tumeurs. Il était membre du parti nazi mais tomba en disgrâce pendant la guerre et fut envoyé sur le front russe. Après son retour des camps de prisonniers, il reconstruisit sa carrière à Ulm. Il refusa par la suite de s'exprimer sur son passé nazi et mourut de démence en 1996. Schöniger, né en 1917, s'engagea dans l'armée en 1937 et commença des études de médecine en 1939. Il présenta sa thèse en 1944 avec le même titre que l'article publié un an auparavant avec Schairer. On ne sait pas ce qu'il est devenu. Dans leur publication de 1943 basée sur les autopsies pratiquées dans leur institut, Schairer et Schöniger observent que le cancer du poumon est de plus en plus fréquent, passant de 0,46 % des autopsies réalisées entre 1910 et 1914 à 2,77 % de celles entre 1935 et 1939. Dans un deuxième temps, ils ont mené une enquête auprès des familles de 195 cas décédés de cancer pulmonaire sur leurs habitudes tabagiques et les ont comparés à 700 contrôles vivants de même âge moyen. La proportion de grands fumeurs était respectivement de 52 et 26,7% et celle des non-fumeurs de 3 % et 15,9 %. A cette époque, on ne pratiquait pas encore systématiquement de tests statistiques. Le p du test du χ^2 est en fait $< 0,0000001$ ¹⁴.

Doll a prétendu n'avoir pas eu connaissance de cette référence en 1997 lorsque Proctor, auteur d'un remarquable ouvrage sur la guerre des nazis contre le cancer traduit en français^{15,16}, lui en a parlé. La parution de la traduction en langue anglaise de l'article de Schairer et Schöniger s'est accompagnée d'un

commentaire de Doll où il dit avoir ignoré son existence en plaidant sa bonne foi. Il reconnaît sa grande importance tout en critiquant la méthodologie utilisée.

DES CONFLITS D'INTERET CACHES

Des faits beaucoup plus dérangeants vont être révélés après la mort de Richard Doll survenue en 2001. Dans son édition du 8 décembre 2006, le quotidien anglais *The Guardian* révélait que Richard Doll était sous contrat avec la firme *Monsanto* et a reçu durant des années des honoraires s'élevant jusqu'à 1.600 dollars par jour. Il recevait aussi de l'argent de la *Chemical Manufacturers Association* et des groupes industriels *Dow Chemical* et *Imperial Chemical Industries*.

Dans un remarquable ouvrage publié en 2011¹⁷, la journaliste française d'investigation Marie-Monique Robin, déjà connue pour son travail sur *Monsanto*¹⁸, a mené une enquête sur les liens d'intérêt de Doll avec l'industrie chimique. Le compte-rendu est édifiant et montre comment Doll a pu utiliser la haute renommée scientifique qu'il avait acquise grâce à ses excellentes études épidémiologiques sur l'effet nocif du tabac pour minimiser l'effet cancérigène des produits issus de l'industrie chimique.

En 1978, le secrétaire à la santé du Président Carter déclare devant le Congrès que 20 % des cancers seraient dus à l'exposition professionnelle à des agents toxiques issus de l'industrie chimique. Pour établir les faits, le Congrès commande un rapport sur les risques évitables de cancer au célèbre épidémiologiste britannique Richard Doll assisté d'un jeune collaborateur Richard Peto qui s'illustrera par la suite dans le domaine des méta-analyses. Ce document, basé sur les registres de causes de morts observées aux Etats-Unis entre 1950 et 1977, sera publié dans le *Journal of the National Cancer Institute*¹⁹ et va être considéré par le monde médical pendant des décennies comme la référence absolue. Selon ce rapport, le tabac et le régime alimentaire sont responsables respectivement de 30 % et de 35 % des morts par cancer alors que l'exposition professionnelle, la pollution et les produits industriels ne sont en cause que dans respectivement 4, 2 et < 1 % des cas. D'autres exemples de la minimisation de l'effet cancérigène de produits industriels par Doll sont le chlorure de vinyle²⁰ et l'amiante dont il élimine le rôle dans la survenue de cancers bronchiques²¹.

Lorsque Marie-Monique Robin l'a rencontré début 2010 pour éclaircir l'attitude de son maître décédé, Richard Peto s'est révélé très embarrassé. On ne peut en tout cas avancer comme explication la méconnaissance par Doll de la notion de conflit d'intérêt. En effet, dans un éditorial écrit en 1986 sur le tabagisme passif avec le statisticien Juliano Peto (frère de Richard)²², Doll affirme que " tout scientifique qui peut être tenté d'accepter le soutien sous quelque forme que ce soit de l'industrie du tabac devrait reconnaître que les résultats peuvent être utilisés pour

les besoins de l'industrie ". Il suffit de remplacer " industrie du tabac " par " industrie chimique " et Doll peut appliquer sa sentence pour lui-même.

CONCLUSIONS

Richard Doll s'avère être un personnage à double facette. D'une part, c'est un épidémiologiste brillant qui a conduit des études de haute qualité et de haut niveau de preuve. Il a pu ainsi clairement établir l'impact très négatif du tabagisme sur la santé et a donc fourni des données essentielles à la prise des décisions anti-tabac. D'autre part, ce n'était pas un homme très honnête. Il a ignoré les études réalisées en Allemagne dans les années 1930-1940 et surtout il a profité de son aura pour organiser une véritable dénégation de l'impact cancérigène majeur des substances issues de l'industrie chimique, tout ceci pour d'importantes rémunérations financières. Son histoire est typique de l'effet pervers des conflits d'intérêt en médecine²³.

BIBLIOGRAPHIE

1. Doll R, Hill AB : Smoking and carcinoma of the lung ; preliminary report. *Br Med J* 1950 ; 2 : 739-8
2. Wynder EL, Graham EA : Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma ; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950 ; 143 : 329-36
3. Doll R, Hill AB : A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* 1952 ; 2 : 1271-86
4. Doll R, Hill AB : The mortality of doctors in relation to their smoking habits ; a preliminary report. *Br Med J* 1954 ; 1 : 1451-5
5. Doll R, Hill AB : Lung cancer and other causes of death in relation to smoking ; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956 ; 2 : 1071-81
6. Doll R, Hill AB : Mortality in relation to smoking : ten years' observations of British doctors. *Br Med J* 1964 ; 1 : 1460-7
7. Doll R, Hill AB : Mortality in relation to smoking : ten years' observations of British doctors. *Br Med J* 1964 ; 1 : 1399-410
8. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I : Mortality in relation to smoking : 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004 ; 328 : 1519
9. Müller FH : Tabakmissbrauch und lungencarcinoma. *Zeitschrift Krebsforsch* 1939 ; 49 : 57-65
10. Schairer E, Schöniger E : Lungenkrebs und Tabakverbrauch. *Zeitschrift Krebsforsch* 1943 ; 51 : 264-9
11. Schairer E, Schoniger E : Lung cancer and tobacco consumption. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 24-7
12. Vineis P, Alavanja M, Buffler P *et al.* : Tobacco and cancer : recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 99-106
13. Schairer HS : Commentary : In memoriam of my father, Prof. Dr. Med. Dietrich Eberhard Schairer. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 28-9
14. Smith GD, Egger M : The first reports on smoking and lung cancer - why are they consistently ignored ? *Bulletin of the World Health Organization* 2005 ; 83 : 799-800

15. Proctor RN : The Nazi War on Cancer.
Princeton, Princeton University Press, 1999
16. Proctor RN : La guerre des nazis contre le cancer.
Paris, Les Belles Lettres, 2001
17. Robin M-D : Notre poison quotidien. La responsabilité de l'industrie chimique dans l'épidémie des maladies chroniques.
Paris, La Découverte, 2011
18. Robin M-D : Le monde selon Monsanto. De la dioxine aux OGM, une multinationale qui vous veut du bien.
Paris, La Découverte, 2008
19. Doll R, Peto R : The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.
J Natl Cancer Inst 1981 ; 66 : 1191-308
20. Doll R : Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. Scand J Work Environ Health 1988 ; 14 : 61-78
21. Knox JF, Holmes S, Doll R, Hill ID : Mortality from lung cancer and other causes among workers in an asbestos textile factory.
Br J Ind Med 1968 ; 25 : 293-303
22. Peto J, Doll R : Passive smoking.
Br J Cancer 1986 ; 54 : 381-3
23. Sculier J-P : Conflits d'intérêt : une notion souvent (volontairement) ignorée des médecins.
Rev Med Brux 2010 ; 31 : 199-205

Correspondance et tirés à part :

J.-P. SCULIER
Institut Jules Bordet
Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques &
Oncologie thoracique
Rue Héger-Bordet 1
1000 Bruxelles
E-mail : sculier@bordet.be

Travail reçu le 18 juin 2012 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2012.