

SOMMAIRE

- ▶ XXXXXXXXXXXX
- ▶ XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- ▶ XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- ▶ XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- ▶ XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

HISTORIQUE: COCHRANE ET SEMMELWEIS

JEAN-MICHEL CHABOT
Faculté Necker-Enfants malades

En janvier 2004, une recherche sur le web francophone à partir des mots « essai clinique contrôlé » renvoie à près de 7 000 sites. En faisant précéder ces trois termes par le mot « historique » ce sont encore près de 3500 sites qui sont identifiés. Cette recherche donne cependant des résultats bien moindres en utilisant les termes « essai contrôlé randomisé ».

En réalité, l'historique des essais cliniques apparaît plutôt limité et ne fait mention que d'événements assez récents : on y trouve principalement les *guidelines* de la *Food and Drug Administration* (FDA) publiées en 1962 à la suite de l'affaire du thalidomide, puis en 1964 la première déclaration d'Helsinki, posant des principes fondamentaux comme la participation volontaire des sujets ou leur droit à l'intégrité; enfin, au cours des années 1980 et 1990, la succession de recommandations de bonnes pratiques des essais cliniques publiées dans plusieurs pays.

Cet historique sommaire semble méconnaître deux épisodes plus anciens, qui, sous réserve d'une méthode encore insuffisamment aboutie, peuvent être considérés comme les ancêtres de nos essais modernes.

Le premier de ces épisodes permet de saluer Archie Cochrane, médecin britannique, né en 1909, diplômé à Cambridge et fait prisonnier alors qu'il se battait en Grèce en 1941.

Au cours de sa longue captivité, il observa chez de nombreux soldats une forme de béribéri, causé vraisemblablement par une carence liée aux mauvaises conditions alimentaires. Il eut alors l'idée de répartir ce groupe de prisonniers carencés en deux sous-groupes distincts et d'ajouter des « levures » dans la ration alimentaire de l'un des deux sous-groupes. L'évolution du sous-groupe traité fut favorable, et A. Cochrane put bientôt généraliser la supplémentation à l'ensemble des prisonniers du camp. Avec succès. Ce fut, écrivit-il dans un numéro du *British Medical Journal* en 1984, « son premier et le plus réussi des essais thérapeutiques qu'il mena ».¹

Car Archie Cochrane, une fois la guerre terminée, compléta sa formation médicale pour orienter sa carrière vers l'épidémiologie clinique et la pharmacologie clinique, puis inspira la création de la *Cochrane Collaboration*, concrétisée par le gynécologue- obstétricien Ian Chalmers en 1993.

« Il a indiqué du premier coup les moyens prophylactiques que l'on doit prendre contre l'infection puerpérale avec une telle précision que l'antiseptie moderne n'a rien à ajouter aux règles qu'il avait prescrites »

**P^r Fernand Vidal
(1862-1929)**

Le second épisode est plus ancien. Il concerne un médecin hongrois, Philippe Ignace Semmelweis qui exerçait à Vienne au milieu du XIX^e siècle. Nommé Maître en chirurgie à 28 ans, il est reçu docteur en obstétrique en 1846 et devient professeur assistant dans une des maternités de l'Hospice général de Vienne. Là, Semmelweis est confronté à un nombre considérable de cas de fièvre puerpérale (quelquefois près de 30 % de décès!). Il s'interroge, cherche, et son attention est attirée par une maternité voisine, où les femmes qui viennent accoucher sont prises en charge par des sages-femmes. La mortalité y est moindre.

Au contraire, dans sa propre maternité, ce sont des étudiants qui examinent les parturientes, alors même qu'ils passent indifféremment de la salle de dissection où ils travaillent sur des cadavres, à la salle de travail. Semmelweis a alors l'intuition d'une « contagion » portée par les étudiants. Il obtient d'aller poursuivre son travail clinique dans l'autre maternité.

Le récit ² qui en est fait est reproduit ci-après :

... « À peine Semmelweis était-il entré dans ces fonctions que, sur sa demande, les étudiants, auditeurs ordinaires de Klin (première maternité), passent chez Bartch (seconde maternité) en échange des sages-femmes.

Le fait tant de fois observé se reproduit aussitôt fidèlement.

Dans ce mois de mai 1847 la mortalité par puerpérale monte chez Bartch à 27 %, soit un excédent de 18 % sur le mois précédent. L'expérience décisive est donc prête. Poursuivant alors son idée technique de désodorisation, Semmelweis fit établir une solution de chlorure de chaux avec laquelle chaque étudiant ayant disséqué le même jour ou la veille doit se laver soigneusement les mains avant d'effectuer toute espèce de recherches sur une femme enceinte. Dans le mois qui suivit l'application de cette mesure la mortalité tombe à 12 %.

Ce résultat était bien net, mais ce n'était par encore le triomphe définitif que désirait Semmelweis. Jusque-là il avait eu l'esprit fixé sur la cause cadavérique de l'infection puerpérale. Cette cause lui parut désormais acquise, réelle, mais insuffisante.

Il fuyait et redoutait "l'à-peu-près", il voulait la vérité tout entière. On eût dit pendant ces quelques semaines que la mort voulait ruser et jouer d'audace avec lui. Mais ce fut lui qui gagna.

Il allait toucher les microbes sans les voir.

Restait encore à les détruire. Jamais on ne fit mieux. Voici les faits : Au mois de juin, entra dans le service de Bartch une femme qu'on avait cru gravide d'après des symptômes mal vérifiés, Semmelweis à son tour l'examine et découvre chez elle un cancer de l'utérin et puis, sans songer à se laver les mains, il pratique le toucher, successivement, sur cinq femmes à la période de dilatation.

Dans les semaines qui suivent, ces cinq femmes moururent de l'infection puerpérale typique.

Le dernier voile tombe. La lumière est faite. "Les mains, par leur simple contact peuvent être infectantes" écrit-il... Chacun désormais, ayant disséqué ou non dans les jours qui précèdent, doit se soumettre à une désinfection soignée des mains par la solution de chlorure de chaux.

Le résultat ne se fait pas attendre, il est magnifique. Dans le mois suivant la mortalité par puerpérale devient presque nulle, elle s'abaisse pour la première fois au chiffre actuel des meilleures maternités du monde : 0,23 % ! »...

Malheureusement le travail de Semmelweis ne fut pas reconnu par ses pairs, et il fallut attendre près d'un siècle pour bénéficier des progrès liés à une meilleure hygiène.

Un mot encore. Le récit mettant en lumière le travail accompli par Semmelweis avait constitué, en réalité, une thèse de médecine soutenue en 1924. Son auteur en était le D^r Louis Destouches, alors âgé de 30 ans, alias Louis-Ferdinand Céline.

1. **Levin A.** The Cochrane Collaboration. Annals of internal medicine 2001; 135: 309-12.
2. **Céline LF.** Semmelweis. Paris: Gallimard; 1999.