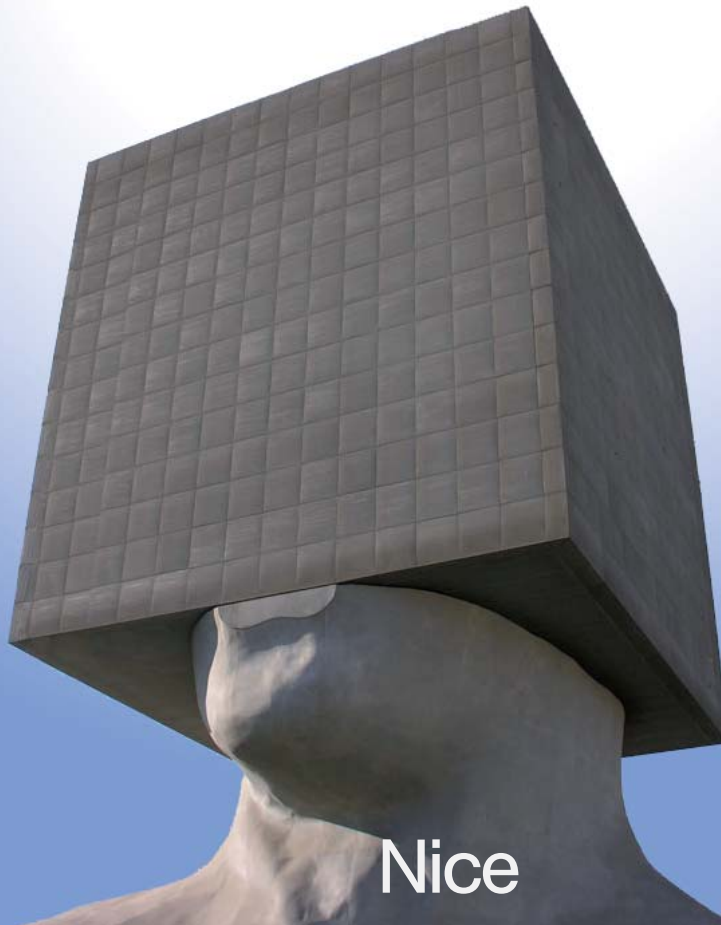


Interdisciplinaire des Connaissances



UN GRAND PASTORIEN, ALBERT CALMETTE (1863, Nice - 1933, Paris)

Texte de la conférence de Jean-Pierre Dedet,
professeur de parasitologie
Université de médecine de Montpellier
Vendredi 20 décembre 2013



Nice

UN GRAND PASTORIEN, ALBERT CALMETTE (1863, Nice - 1933, Paris)

Texte de la conférence de Jean-Pierre Dedet, professeur de parasitologie - Université de médecine de Montpellier - Vendredi 20 décembre 2013

Albert Calmette naquit le 12 juillet 1863 à Nice, où son père était chef de cabinet du préfet. Sa naissance, à 3 heures de l'après-midi, fut accompagnée des coups de canon célébrant la prise de Mexico par les troupes françaises envoyées au Mexique par Napoléon III. Sur sa maison natale, une plaque commémorative y fut apposée il y a quelques années.

Albert Calmette perdit sa mère à l'âge de deux ans, mais il fut élevé avec amour et dévouement par la nouvelle épouse de son père, qu'il considéra toujours comme sa véritable mère. Celle-ci l'entoura des soins attentifs que nécessitait sa santé délicate et s'appliqua à former son intelligence.

Jusqu'à l'âge de 10 ans, il n'eut d'autre maître que sa mère adoptive qui lui enseigna à lire, écrire et compter, au cours des étapes de la carrière préfectorale de son père, qui conduisit la famille de Nice, qu'ils quittèrent en 1868, à Bordeaux, Guéret et ensuite Mauriac, dans le Cantal.



Années de formation

A 10 ans, il entra comme externe au collège de Clermont-Ferrand. La lecture fut la principale distraction de son enfance. A cette époque d'expansion européenne dans le monde, les marins et les explorateurs étaient reçus, à leur retour de voyage, à la Société de Géographie. C'était le temps des Livingstone, Faidherbe, Francis Garnier et Ferdinand de Lesseps, l'époque des romans géographiques et scientifiques de Jules Verne, qui enchantèrent la jeunesse.

La lecture enthousiaste des romans d'aventure et des récits de voyage développa chez le jeune Albert un profond désir de devenir marin. Il entra en 1876 en Classe préparatoire à l'Ecole navale au lycée de Brest. Mais, au cours d'une violente épidémie de typhoïde, il contracta cette maladie et dut interrompre ses études de longs mois. Enfin guéri, mais encore fragile, il termina sa scolarité à Saint-Brieuc, où la famille s'était installée.

Trop âgé dès lors pour entrer à l'Ecole navale, il passa la première partie du baccalauréat à Rennes, et la deuxième à Paris, puis intégra l'Ecole de Médecine navale de Brest, en octobre 1881. A défaut de pouvoir être marin, il choisit d'être médecin de marine. Il effectua deux années d'études théoriques et pratiques très dures à l'hôpital maritime de Brest. L'un de ses maîtres l'initia à l'anatomo-pathologie et lui donna le goût des recherches microscopiques, lui apprenant à travailler avec ordre et méthode. C'était l'époque où l'on commençait à parler des microbes, des travaux de Pasteur sur le charbon et le

rouget du porc, de la découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch, et de la révolution en chirurgie opérée par Joseph Lister.

Dès sa première année d'études (à 19 ans), il manifesta son ingéniosité et son esprit pratique en inventant un pulvérisateur automatique pour antiseptiques qu'il fit construire à ses frais. Il chercha à se mettre au courant des méthodes pastoriennes qui l'attiraient irrésistiblement.

Au bout de deux ans, il réussit au concours de sortie de l'Ecole de Médecine navale (huitième sur 20 candidats), fut nommé aide-médecin de la Marine, et eut la fierté de venir passer ses vacances dans sa famille, en tenue d'officier de marine.

Première campagne, dans les mers de Chine

Il partit quelques mois plus tard pour sa première campagne dans les mers de Chine, où il passa 18 mois, comme aide-médecin à bord du cuirassé *La Triomphante* de l'escadre de Chine, commandée par l'amiral Courbet. Il s'initia à la vie de marin dont il rêvait et aux conditions de vie à bord d'un navire de guerre. Il profita des périodes de calme pour visiter les grandes villes du sud de la Chine ; il fut impressionné par le grouillement des populations et l'absence totale d'hygiène. A Hong Kong, il rencontra Patrick Manson, médecin des douanes chinoises, qui décrit la périodicité des microfilaires et la transmission des filaires par le moustique *Culex*. Manson lui fit observer la filaire lymphatique dans le sang des filariens, et l'accueillit dans le service où il étudiait les lymphangites filariennes. Calmette fit ensuite des filarioses le sujet de sa thèse.

A bord de *La Triomphante* ou lors des débarquements à terre, il participa aux combats. Il fut profondément marqué par la personnalité de l'amiral Courbet qui lui apprit ce qu'est le commandement, dans son sens le plus élevé.

De retour en France en novembre 1885, il passa avec succès ses examens de doctorat en médecine, soutint sa thèse en juillet 1886 et fut promu médecin de 2e classe de la marine.

Il effectua sa deuxième campagne à Libreville au Gabon, comme chef de l'hôpital indigène et du ponton-hôpital, de septembre 1886 à novembre 1887. Grâce à un microscope qu'il avait emporté, il étudia les lésions histologiques de la moelle et du cerveau dans la maladie du sommeil.

Troisième campagne, Saint-Pierre-et-Miquelon

De mars 1888 à juin 1890, il effectua sa troisième campagne, à Saint-Pierre-et-Miquelon qu'il choisit pour trouver un climat rigoureux, mais sain, convenant à sa jeune épouse, Emilie de La Salle.

Cette campagne fut décisive dans l'orientation de sa carrière, car, s'il eut en charge le soin et la santé des six mille habitants de l'archipel, il utilisa ses quelques moments de loisir à s'initier à la microbiologie. Il fit venir un objectif à immersion pour son microscope, et une étuve à température constante, grâce auxquels il se constitua une petite collection de microbes. Il fut un des premiers abonnés des *Annales de l'Institut Pasteur*, fondées par Emile Duclaux en 1887.

Albert Calmette réalisa et mena à bien une étude microbiologique complète, sur le rouge de la morue, un problème économique grave pour la population de cet archipel à l'activité totalement tournée vers la pêche. Pendant la saison des pêches sur les bancs de Terre-Neuve, les morues salées entassées les unes sur les autres dans les cales des navires, présentaient parfois une teinte rouge vermillon, qui leur faisait perdre la moitié de leur valeur sur les marchés européens. Albert Calmette démontra qu'il s'agissait d'une contamination bactérienne, dont il isola et cultiva le micrococcoque producteur d'un

pigment vermillon. Il découvrit son origine dans les sels utilisés pour le salage des morues, et nota sa présence dans les sels des salines de l'Atlantique (en particulier celles de la côte espagnole) et son absence dans les sels de la Méditerranée. Il démontra en outre que le microbe du rouge n'était pas toxique, et que des traces de sulfite de soude empêchaient son développement.

A son retour en France métropolitaine, Calmette opta pour le corps de santé colonial et fut promu médecin de première classe. Il soumit son travail sur le « rouge de la morue » au Docteur Roux, à l'Institut Pasteur, qui, impressionné, accepta qu'Albert Calmette passât trois mois dans son propre laboratoire, en stage, pour compléter sa formation en microbiologie qu'il avait entamée seul. En trois mois en effet il recueillit toutes les connaissances de l'époque. Alors qu'il était en stage, Louis Pasteur lui proposa de partir à Saigon créer un laboratoire pour la préparation des vaccins antivariolique et antirabique, que Monsieur Etienne, sous-secrétaire d'Etat aux Colonies, avait réclamé. A la demande de Pasteur : « *Vous qui êtes marin, est-ce que vous seriez disposé à vous rendre là-bas pour cette tâche ?* », Calmette accepta immédiatement.

En juillet 1890, Albert Calmette parla au Médecin-général Georges Treille, responsable du Corps de Santé des Colonies nouvellement créé, dans lequel il venait d'entrer. Il le convainquit de l'intérêt d'organiser un petit institut à Saigon. L'adhésion de l'Administration militaire fut immédiate, et non seulement l'affectation de Calmette à Saigon fut acceptée, mais l'équipement complet d'un laboratoire aussitôt acheté. Ce fut la première filiale de l'Institut Pasteur outre-mer, la seule d'ailleurs à procéder directement de Pasteur.

Création de l'Institut Pasteur de Saigon

Albert Calmette embarquait le 11 janvier 1891, accompagné de sa femme sur le paquebot « Natal », des Messageries Maritimes, à destination de Saigon. Il était muni, entre autres, de la souche de virus fixe de la rage conservée sur cerveaux de lapin, et qu'il entretint durant le voyage en inoculant des lapins par trépanation, tous les dix jours.



Dès son arrivée à Saigon, Albert Calmette s'attaqua à la tâche confiée et entreprit l'installation du premier institut de bactériologie d'Indochine. Ce ne fut au début qu'une pièce dans un pavillon de l'hôpital militaire, mais Calmette y réalisa un gros travail.

La variole était endémique dans toute l'Indochine où elle était annuellement responsable de milliers de morts et occasionnait les neuf dixièmes des décès infantiles. Pour lutter contre cette affection, Calmette prépara la vaccine non pas sur des génisses, rares dans le pays et peu réceptives, mais sur de jeunes bufflons âgés de six mois à un an, qui donnèrent des pustules vaccinales très riches en matière infectieuse. En deux ans, cinq cent mille Indochinois furent vaccinés et la variole fut éradiquée d'Indochine en quelques années. Les pays voisins, Singapour, la Malaisie, le Siam, les Philippines et la Chine s'approvisionnèrent à l'institut de Saigon.

Albert Calmette se consacra également à la rage. Il démontra d'abord que les animaux que l'expression locale nommait "chiens fous", étaient bien atteints de rage. Il confirma la validité de la méthode de conservation dans la glycérine pure des cerveaux et moelles de lapins porteurs du virus

fixe, méthode qui rendit de grands services dans de nombreux instituts du monde. Il fabriqua le vaccin antirabique, et bientôt affluèrent vers Saigon, pour recevoir le traitement antirabique, les sujets mordus par des animaux suspects de rage, provenant des diverses provinces d'Indochine et des états voisins.

Ces deux premiers succès de Calmette eurent un grand retentissement en Extrême-Orient où les journaux anglais célébrèrent les services rendus à la santé publique par l'institut de Saigon.

Calmette aborda également l'étude d'autres infections tropicales présentes en Cochinchine : la lèpre, la dysenterie dont les divers agents étiologiques n'étaient pas connus à l'époque, la sprue et le choléra. Une circonstance fortuite l'amena à entreprendre l'étude du venin de cobra, serpent redoutable de l'Extrême-Orient, et en particulier de l'Inde. Fuyant l'inondation, des cobras avaient envahi un village ; un habitant en avait capturé dix-neuf. L'administrateur proposa à Calmette de lui envoyer serpents et captureur. Ainsi commença une étude qui aboutit à la mise au point de la sérothérapie antivenimeuse. Car Calmette pressentit une analogie probable entre les propriétés du venin et celles des toxines microbiennes que l'on commençait à connaître, grâce aux travaux de Roux et Yersin sur la diphtérie, et de Behring et Kitasato sur le tétanos.

Il commença par étudier les propriétés biologiques du venin et sa toxicité pour diverses espèces animales : mammifères, oiseaux, poissons, batraciens, mollusques. Il étudia les variations de toxicité chez un même serpent, selon la récolte, et les variations des effets pathologiques, selon le mode d'inoculation à l'animal d'expérience. Il rechercha les produits chimiques capables de donner avec le venin des précipités insolubles dans l'eau et, partant, de neutraliser son pouvoir toxique. Il les trouva avec les hypochlorites alcalins. Grâce à cette neutralisation, il put injecter des doses croissantes de venin à des lapins et observa que le sérum de ces animaux hyper-immunisés était antitoxique, aussi bien en préventif qu'en curatif. L'Institut Pasteur de Saigon était dès lors en position de fabriquer le sérum antivenimeux qui allait être largement utilisé en Extrême-Orient.

Albert Calmette compléta ces travaux par la démonstration de l'origine fongique de la fermentation du riz. En hommage à son maître Emile Roux, il nomma *Amylomyces rouxii*, la levure responsable de la préparation de l'alcool de riz empiriquement fabriqué par les Chinois. La fabrication industrielle de cet alcool bénéficia grandement de cette découverte, comme celle de la bière avait bénéficié des travaux de Pasteur. Albert Calmette montra également qu'*Aspergillus niger* était le champignon responsable de la maturation de l'opium des fumeurs.

Calmette rentra en France en 1893, après un séjour de deux ans et demi particulièrement fécond au plan scientifique et ayant solidement établi la



notoriété du laboratoire de Saigon, dont il proposa qu'il devint une filiale de l'Institut Pasteur. C'était le premier Institut Pasteur d'outre-mer qui s'installa dans de nouveaux locaux en 1904. Le buste de Calmette est toujours présent sur la pelouse de l'Institut, et toujours honoré, comme j'ai pu l'observer en février 2011, pour le 120ème anniversaire de la création de l'Institut Pasteur de Saigon (aujourd'hui Hô Chi Minh-Ville).

Durant ce séjour à Saigon, Albert Calmette avait démontré qu'il était un travailleur infatigable, un organisateur remarquable et un chef incontesté. Il avait également fait la preuve de sa compétence en microbiologie.

Comment devenir Pastorien ?

Revenu à Paris, Calmette retourna à l'Institut Pasteur, où il aspirait à travailler. Son supérieur au Ministère des Colonies, le Médecin inspecteur général Treille, lui offrit le poste de Secrétaire du Conseil de Santé de ce ministère, en lui permettant d'effectuer ses tâches administratives l'après-midi ; ce qui donnait à Calmette la possibilité de passer ses matinées à l'Institut Pasteur, pour y poursuivre ses recherches.

Durant les deux ans qu'il passa à Paris, Calmette reprit ses travaux sur les venins de cobra et la sérothérapie antivenimeuse. Il élargit son champ d'études à de nombreuses familles de serpents : vipères de France, Naja d'Égypte et d'Inde, vipères à cornes d'Algérie et de Tunisie, *Lachesis* de Martinique ; mais aussi aux venins de scorpions et d'abeilles, et aux poisons de plantes, comme le curare, la strychnine et la jéquiritine.

Avec Amédée Borrel et Alexandre Yersin revenu de Chine, il étudia le bacille de la peste découvert par ce dernier. Leurs travaux aboutirent à la mise au point du sérum anti-pesteux, première arme thérapeutique contre la peste, à une époque où les antibiotiques n'existaient pas encore.

Dans un autre domaine, Albert Calmette sensibilisa son frère Gaston, directeur du journal *Le Figaro*, aux difficultés de l'Institut Pasteur pour produire en masse le sérum antidiptérique. Une campagne de presse et une souscription publique permirent au *Figaro* de récolter plus d'un million de francs en quelques jours, grâce auxquels furent achetés des chevaux et construits des écuries et des laboratoires à l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches, permettant de faire face à la demande médicale de sérum antidiptérique.

Bref, Albert Calmette était pleinement heureux à l'Institut Pasteur, et il « maudissait » souvent « les fonctions bureaucratiques » avec lesquelles il devait partager un temps qu'il aurait voulu totalement consacrer à la recherche. Il aspirait à faire partie de ce groupe d'hommes qui gravitaient autour de Pasteur, auquel ils vouaient un véritable culte, et que Maurice de Fleury baptisa du nom de « Pastoriens ».

Et soudain, son horizon s'éclaira. En novembre 1894, à la suite d'une conférence sur la vaccination antidiptérique donnée à Lille par Emile Roux, en présence de Louis Pasteur, des délégations du Conseil d'Hygiène et de la Municipalité de Lille vinrent à Paris, rencontrer Emile Roux à l'Institut Pasteur, et lui demandèrent de créer, à Lille, une annexe de l'Institut Pasteur, avec un centre antirabique, une production de sérum antidiptérique et un bureau d'hygiène. Ils proposaient un contrat de 10 ans à l'élève que Roux désignerait. Cette position fut offerte à Albert Calmette qui prit conseil du Médecin inspecteur général Treille. Malgré ses regrets de le voir partir, celui-ci l'engagea à accepter et le fit nommer immédiatement médecin principal, avant qu'il ne se mette en congé illimité. Albert Calmette resta 25 ans à la tête de l'Institut Pasteur de Lille.

Directeur de l'Institut Pasteur de Lille

Albert Calmette arriva à Lille au tout début janvier 1895 et se mit immédiatement à l'œuvre. Il organisa un laboratoire dans une partie de la Halle au Sucre que venait d'abandonner la Faculté des Sciences et qui fut provisoirement prêtée, pendant la construction de nouveaux locaux dont il avait conçu les plans. Rappelons que Louis Pasteur, au début de sa carrière, avait été doyen de cette Faculté des Sciences, de 1854 à 1857.

Calmette constitua une petite équipe et forma des élèves, dont certains devinrent ses collaborateurs durant de longues années, comme Camille Guérin, durant 37 ans.

Il démarra la production des sérums et vaccins pour répondre à la demande locale. Grâce au sérum antidiphthérique produit sur place, la prévalence annuelle de la diphtérie à Lille tomba de 106 cas en



1893 à 29 en 1896. Le vaccin antirabique permit de traiter les mordus des départements du nord et de Belgique, et la production de vaccin jennérien fut en hausse constante. Dans les distilleries, il adapta à la production d'alcool industriel la saccharification de l'amidon des grains par la levure *Amylomyces rouxii* qu'il avait isolée à Saigon.

Calmette prit possession des bâtiments de l'Institut Pasteur de Lille en février 1898. C'était un établissement d'un hectare dont le bâtiment principal de deux étages

faisait façade sur le boulevard Louis XIV. Dans ce bâtiment Calmette organisa ses divers laboratoires (microbie médicale, microbie vétérinaire, sérums et vaccins, hygiène, eaux, fermentations industrielles, notamment). L'institut Pasteur de Lille développa dès lors à la fois une activité de recherche et des services utiles à la région du Nord.

Beaucoup des travaux de recherche d'Albert Calmette avaient des aspects très appliqués, comme par exemple l'épuration de la vaccine par passage occasionnel sur le lapin, qui enlève les germes de la peau de la génisse et exalte la virulence de la vaccine ; ou encore l'épidémie de peste à Porto, au Portugal, qu'il alla étudier avec Salimbéni, mettant au point une arme thérapeutique efficace en conférant à l'homme une immunité active par injection de cultures de bacilles pesteux tués par chauffage et mélangées à une très petite quantité de sérum antipesteux ; ou encore l'épuration biologique des eaux usées sur des lits bactériens, qui contribuèrent à l'assainissement des villes et des rivières polluées ; ou enfin, l'étude de l'anémie des mineurs, due au ver intestinal ankylostome, pour laquelle il étudia l'environnement et les conditions de vie des patients, suggérant de développer l'éducation populaire, avec la création d'ouvriers « moniteurs d'hygiène ».

Mais il continuait également ses recherches fondamentales sur la physiopathologie comparée des venins de serpents qu'il n'avait pas abandonnées depuis Saigon.

Mais la grande affaire d'Albert Calmette, qui l'occupa durant tout le temps qu'il passa à Lille, et puis encore lorsqu'il revint à l'Institut Pasteur à Paris, en 1919, et jusqu'à sa mort en 1933, fut la tuberculose. J'aborderai ces travaux ultérieurement puisqu'ils se sont étalés sur les tranches lilloises et parisiennes de la vie d'Albert Calmette.

Albert Calmette est resté à l'Institut Pasteur de Lille durant 25 ans. Grâce à lui, cette institution, qu'il fonda à l'âge de 32 ans, prit une dimension et une notoriété remarquables. Il avait acquis dès la première heure la confiance des personnalités, des élus et des industriels frappés par les qualités intrinsèques du personnage, et l'alliance réussie qu'il sut faire d'œuvres sociales et d'une recherche de haut niveau. L'université de Lille lui confia, en 1896, la charge des cours de bactériologie et le nomma professeur titulaire en 1898. Les services qu'il rendit aux brasseurs et distillateurs locaux eurent pour résultat d'assurer d'importantes ressources fournies par ces industriels au nouvel institut.

Si les 20 premières années de son séjour lillois comptent, de son aveu même, parmi les plus heureuses de son existence, les quatre années de la guerre de 14-18, lui furent douloureuses par les épreuves imposées. Placé hors cadre du Corps de Santé des Colonies depuis 1894, où il était devenu médecin-inspecteur, il reprit volontairement du service lors de la mobilisation de 1914. Il fut nommé adjoint du

Directeur du Service de Santé de la Première Région, à Lille. Il resta à son poste à la direction de l'Institut Pasteur de Lille, se rendant utile dans tous les domaines médicaux. Durant les quatre années d'occupation allemande, il dut subir vexations et pressions des autorités allemandes : surveillance, perquisitions, réquisitions du matériel des laboratoires, et jusqu'à l'envoi de sa femme comme otage dans un camp du Hanovre, parmi une centaine d'autres épouses de personnalités de la région, par mesure de représailles.

A la fin de la guerre, Albert Calmette put reprendre contact avec l'Institut Pasteur de Paris ; il apprit qu'il en avait été élu sous-directeur, en juillet 1917, en remplacement d'Elie Metchnikov mort en juin 1916. Mais il resta à Lille jusqu'en juillet 1919, pour redonner vie et impulser un nouvel essor à son Institut fort affecté par les destructions de la guerre. Il ne le quitta qu'après avoir transmis sa direction à Louis Marmier, sous-directeur depuis l'année 1900.

Calmette, sous-directeur de l'Institut Pasteur, à Paris

Albert Calmette revint donc à la maison mère à 56 ans, répondant aux sollicitations de ses collègues parisiens, et en particulier de son maître le docteur Emile Roux. Il accepta ce profond changement dans sa vie et son travail par fidélité envers l'œuvre pastoriennne. Il quittait, en effet, un institut qu'il avait conçu, qui était parfaitement adapté à ses méthodes de travail en équipe, avec des collaborateurs attachés depuis de longues années à ses recherches, alors qu'à Paris, aucun local n'était disponible. Les bâtiments de l'Institut Pasteur, rue Dutot, qui paraissaient si vastes lors de sa création, en 1888, ne répondaient plus à la multiplication des laboratoires et des recherches qui y étaient menées à présent.

Calmette installa son cabinet, sa bibliothèque et son secrétariat dans deux chambres de l'appartement qu'avaient occupé M. et Mme Pasteur au deuxième étage du bâtiment principal ; et son laboratoire se réduisait à une unique pièce, dans laquelle s'entassèrent jusqu'à 12 assistants. On y adjoignit en annexe un poste d'ensemencement aménagé dans une cave et un petit baraquement dans le jardin.

C'est dans ces conditions précaires qu'il poursuivit ses travaux sur la tuberculose, dont je ferai la synthèse dans quelques minutes. Camille Guérin resta provisoirement à Lille pour reprendre les expériences sur la vaccination des bovins par le bacille tuberculeux bilité, expériences brutalement interrompues par la guerre. Deux des chefs de laboratoire de l'Institut Pasteur d'Algérie le rejoignirent à Paris : Léopold Nègre et Alfred Boquet.

Sous-directeur de l'Institut Pasteur, Calmette seconda Emile Roux dans la gestion de la grande maison et surtout dans la conduite des filiales de l'Institut Pasteur. Car depuis qu'il avait fondé le premier Institut Pasteur d'outre-mer, à Saïgon, plus de 10 nouveaux instituts avaient été créés, à Tunis et Constantinople (1893), Nha Trang (1895), Saint-Louis du Sénégal (1896), Tananarive (1898), Bruxelles (1900), Brazzaville (1908), Alger (1909), Tanger (1910), Chengdu (1911) et Bangkok (1913). Calmette s'était d'ailleurs personnellement impliqué dans la création de l'Institut Pasteur d'Algérie alors qu'il était à Lille. C'est à lui qu'Emile Roux avait confié la tâche de concevoir, fonder et diriger à ses débuts ce nouvel institut. De 1909 à 1912, Albert Calmette avait fait quatorze fois le voyage de Lille à Alger, où la direction fut alors confiée à Edmond Sergent, qui occupa ce poste jusqu'en 1962.

Durant le temps que Calmette passa comme sous-directeur de l'Institut Pasteur, six nouveaux Instituts Pasteur virent le jour, dont ceux d'Athènes et de Téhéran (en 1920), de Kindia en Guinée (1922), de Saint-Pétersbourg (1923), de Hanoi (1925) et de Casablanca (1929). Parmi ceux-ci, un avait une importance toute spéciale pour Albert Calmette : celui de Kindia qui était son idée et était né de sa volonté. Il s'agissait de créer un centre d'expérimentation animale sur les grands singes. Le choix de l'implantation s'était porté sur la Guinée, en raison de l'accessibilité et de l'abondance des chimpanzés

dans les forêts de ce pays. Ce fut l'Institut Pasteur de Kindia, encore appelé Pastoria, qui fut dirigé à partir de 1923 par le vétérinaire Wilbert. L'efficacité et l'innocuité du BCG y fut testée sur les chimpanzés avant le passage à l'homme.

Et ceci me ramène donc à la tuberculose que j'aborderai à présent.

Les recherches sur la tuberculose

La tuberculose, en particulier sa forme pulmonaire (appelée à l'époque phtisie), représentait un des grands problèmes de santé publique en cette fin du XIXe siècle, période d'industrialisation, de concentration urbaine et de paupérisation. Les grandes villes du Nord avaient un nombre élevé de tuberculeux. Lille, une ville de 200.000 habitants, comptait au moins 6.000 tuberculeux indigents.

Albert Calmette se mit à organiser la lutte contre la tuberculose dans le nord de la France. Il commença par créer à Lille, en 1902, un dispensaire antituberculeux adapté à la recherche des malades, auquel il donna le nom d'Emile Roux, et qui servit de modèle à de nombreux autres dispensaires en France et dans le monde. Il créa un organisme, « la Ligue du Nord contre la tuberculose », destiné à sensibiliser l'opinion publique, collecter des fonds et diffuser le plus largement possible l'information sur la contagion dans la tuberculose et les conseils élémentaires pour s'en préserver.

Pour cette tâche d'éducation hygiénique et de surveillance sanitaire des familles, il créa une école d'infirmières « visiteuses d'hygiène ».

En parallèle à cette action de prévention par l'hygiène sociale, Calmette avait entrepris dès 1900, avec son collaborateur Camille Guérin, une étude biologique et expérimentale complète du bacille tuberculeux, que Robert Koch avait découvert en 1882, et de l'infection dont il est responsable. Calmette et ses collaborateurs consacrèrent 194 publications à ce sujet, et l'ouvrage de synthèse qui en découla comportait 529 pages.

Leurs études sur la transmission du bacille tuberculeux montrèrent qu'elle se faisait non seulement par voie aérienne, mais également par voie digestive, ou encore par voie conjonctivale, ce qui éclaira l'épidémiologie de la tuberculose et amena à l'élaboration de mesures préventives.

Pour résumer brièvement les travaux de Calmette et Guérin qui aboutirent à la découverte du vaccin qui porte leurs initiales, le BCG, je dirai qu'ils se focalisèrent sur l'étude expérimentale du bacille tuberculeux chez les bovins, dont ils utilisèrent plus de 300 pour cette étude.



L'observation capitale à la base de leur succès fut la démonstration qu'une première lésion tuberculeuse, devenue kystique et en apparence guérie, déclenchait un état de résistance à une nouvelle infection ; et cet état de résistance ne durait que tant que la lésion renfermait des

bacilles vivants. C'était la découverte d'un nouveau mode d'immunité protectrice, que l'on appela prémunition.

L'objectif de Calmette et Guérin fut, dès lors, d'obtenir une immunité antituberculeuse par l'introduction, par les voies normales de l'infection, c'est-à-dire la voie digestive chez les bovins, de

bacilles tuberculeux vivants, mais dénués de virulence : c'était le « bovo-vaccin ». Au cours de leurs expérimentations sur les bacilles tuberculeux bovins, Calmette et Guérin utilisèrent la bile de bœuf pour émulsionner plus facilement les bacilles et obtenir des suspensions homogènes dénuées d'agrégats. Ils eurent l'idée de cultiver les bacilles sur ces milieux biliés, et observèrent à partir de 1908 que les cultures successives des bacilles tuberculeux sur milieux biliés perdaient progressivement leur virulence. Ils se mirent alors à cultiver systématiquement leur souche de bacilles tuberculeux bovins sur des milieux à la pomme de terre cuite dans de la bile de bœuf pure. Les cultures étaient repiquées tous les 25 jours sur des milieux neufs ; et après une trentaine de réensemencement, c'est-à-dire au bout de deux ans, ils avaient obtenu une nouvelle race de bacilles tuberculeux ayant perdu totalement leur virulence. Ces bacilles atténués inoculés à un bovin ne lui donnaient pas de maladie, mais au contraire lui conféraient une résistance à des infections avec des bacilles virulents.

A la fin de la Première Guerre mondiale, après 13 ans de culture sans discontinuer sur leur milieu de culture de pomme de terre à la bile de bœuf, ce qui représentait 230 passages, la souche de bacille tuberculeux bovin originelle, avait perdu définitivement sa virulence, et ne pouvait la retrouver. Cette souche devenue stable, ne pouvant pas réacquérir sa virulence, c'était le BCG, ou Bacille de Calmette et Guérin, le candidat vaccin des deux hommes. Des expériences multiples sur des bovins menées durant six ans à Lille montrèrent l'innocuité du BCG, mais aussi sa capacité à induire une protection contre la tuberculose. Ces résultats obtenus chez les bovins furent reproduits dans diverses autres espèces animales dont plusieurs espèces de singes, en particuliers des primates, à l'Institut Pasteur de Kindia (Guinée), comme je l'ai dit plus tôt. Ainsi en 1921 le vaccin BCG était prêt.

Dès lors, le passage à l'homme se posait. Car, dans les grandes villes d'Europe et des Etats-Unis, la tuberculose représentait 23 % de la mortalité infantile avant l'âge d'un an. Dans les familles de tuberculeux, cette mortalité infantile dépassait 50 %, et la plupart des enfants survivants étaient tuberculeux et leur mortalité à 2 ans atteignait 67 %. La vaccination précoce du nouveau-né apparaissait donc comme la solution au problème.



Comme Pasteur pour la première vaccination antirabique humaine, Calmette eut besoin d'une sollicitation extérieure forte pour prendre cette difficile décision. Le docteur Benjamin Weill-Hallé, médecin des hôpitaux et directeur de l'Ecole de puériculture, vint trouver Calmette et lui demanda de tester le BCG chez un nouveau-né particulièrement menacé : sa mère tuberculeuse venait de succomber, et il allait être élevé par sa grand-mère, également tuberculeuse. Autant dire que ses chances de survie en bonne santé étaient compromises. Après beaucoup d'hésitations, Calmette et Guérin acceptèrent et l'enfant reçut, par voie orale, 6mg de BCG en trois doses. Non seulement il ne présenta aucun trouble du fait de la vaccination, mais il se développa

parfaitement sans contracter la tuberculose.

A partir de ce succès, le docteur Weill-Hallé pratiqua la vaccination sur un certain nombre de nouveau-nés. Entre juillet 1924 et février 1926, 5.143 nouveau-nés de milieu familial tuberculeux furent vaccinés dans toute la France, et Albert Calmette présenta les résultats de ces premières années de vaccination par le BCG devant l'Académie de Médecine : 93 % des vaccinés n'avaient pas contracté la tuberculose, alors qu'ils auraient succombé à la tuberculose durant leur première année de vie sans la prémunition apportée par le BCG.

La vaccination par le BCG fut dès lors accueillie très favorablement, non seulement en France et dans ses territoires d'outre-mer, mais également dans de nombreux pays du monde. L'Institut Pasteur entreprit la production du vaccin et fit parvenir des souches de BCG à de nombreux laboratoires de bactériologie qualifiés pour qu'ils puissent entreprendre eux-mêmes une production. Un grand nombre de microbiologistes de nombreux pays souhaitaient accomplir un stage de formation à cet effet. Cette activité intense nouvelle était freinée par le manque de place sur le campus de l'Institut Pasteur, aussi un bâtiment de cinq étages fut construit au fond du jardin de l'institut, avec 90 mètres de façade sur la rue Falguière.

Une conférence technique sur le BCG, organisée par la section d'hygiène de la Société des Nations, réunit à l'Institut Pasteur, en octobre 1928, une pléiade d'experts internationaux, médecins, bactériologistes, cliniciens et vétérinaires. Ses conclusions furent formelles et soulignèrent l'innocuité et l'efficacité du BCG, ouvrant la voie à son extension mondiale.

Mais en mai 1930, survint le drame de Lübeck, en Allemagne, où sur 250 enfants ayant reçu un vaccin préparé sur place à partir d'une souche reçue de l'Institut Pasteur, une centaine furent contaminés par la tuberculose, dont 71 moururent. La presse de tous les pays couvrit l'évènement. L'angoisse des familles ayant fait vacciner leurs enfants était générale, et, à l'Institut Pasteur, Calmette et ses collaborateurs, bouleversés, réunirent toutes les informations sur la souche envoyée en Allemagne le 27 juillet 1929 : cette même souche avait été utilisée pour vacciner 6.000 enfants en France et plusieurs milliers au Mexique et en Lettonie, sans qu'aucun incident n'ait été signalé. Une enquête fut engagée par les services de santé allemands qui mit en lumière les erreurs commises au laboratoire de Lübeck. La justice allemande inculpa les médecins de ce laboratoire, dont le procès se déroula d'octobre 1931 à février 1932. Le verdict était accablant pour le laboratoire de Lübeck où un mélange de souches s'était produit, et il blanchit Albert Calmette et l'Institut Pasteur. Cet accident engendra l'élaboration de règles extrêmement strictes dans la préparation des vaccins.

La vaccination antituberculeuse par le BCG put reprendre son expansion mondiale, stimulée par les statistiques régulières démontrant son succès. Mais Albert Calmette avait été fortement ébranlé par les vingt mois que dura le drame de Lübeck, au cours duquel, outre sa compassion pour les familles affligées, ses angoisses et ses doutes personnels, il avait été profondément atteint par les campagnes diffamatoires éprouvantes de la part de nombreux organes de presse dont il avait été la cible.

Il participa à la campagne de promotion de la vaccination antituberculeuse dans le monde et lança ses collaborateurs sur de nouvelles recherches. Mais sa santé se détériora en 1933, et il s'éteignit le dimanche 29 octobre, aux premières lueurs de l'aube, à l'âge de 70 ans.

Son maître, le Docteur Emile Roux, ne se remit pas de sa mort et s'éteignit cinq jours après, à l'âge de 80 ans.

Albert Calmette fut enterré à Jouy-en-Josas, en présence des sommités médicales et scientifiques de l'époque, dans la propriété des Metz, léguée en 1923 à l'Institut Pasteur, qu'Albert Calmette avait remis en état à ses frais et qu'il occupa jusqu'à la fin de sa vie. Cette propriété, devenue le « Domaine Bourget-Calmette », est encore aujourd'hui dévolue à des œuvres sociales et de solidarité, poursuivant l'œuvre bienfaitrice d'Albert Calmette, dont le nom continua de nombreuses années à être utilisé pour parrainer les campagnes de vaccination antituberculeuse, témoignant de son prestige et de sa notoriété.

Son épouse Emilie, née de La Salle, lui survécut plus de 30 ans, puisqu'elle s'éteignit en 1966, à l'âge de 103 ans. Celle qui avait coutume de dire « Je prends de l'âge, mais je ne vieillis pas », continuait à recevoir chez elle les collègues et collaborateurs de son mari, comme elle le faisait de son vivant. Jusqu'à la fin, elle resta attentive aux évolutions de la médecine, que son mari avait profondément

marquées. Le mardi soir, elle demandait à ses visiteurs les faits marquants de la séance de l'après-midi de l'Académie de Médecine.

Telle fut la vie de cet enfant de Nice qui rêvait d'être marin. Il ne fut que ... médecin de marine, et encore ne le resta-t-il que quelques années, ce qui lui permit de devenir le grand savant que nous avons dit, et qu'un de ses élèves, Abelardo Saenz, définit comme « un grand hygiéniste et un chercheur de génie ». A cette passion pour la recherche en microbiologie, qui a caractérisé depuis toujours le Pastorien, j'ajouterai qu'Albert Calmette excellait dans l'art de diriger, d'organiser, de construire, aussi bien des équipes que des structures. Son sens inné de l'autorité se doublait d'un rare esprit de décision. Mais il était en même temps la bienveillance et la générosité incarnées.

L'évocation de sa vie nous a fait revivre une grande époque de la recherche médicale française, et du rayonnement de la microbiologie française dans le monde grâce à l'Ecole pastoriennne. Souvenons-nous que sous l'impulsion et le contrôle de l'Organisation mondiale de la Santé, du Fonds international de l'Enfance et de l'Union internationale contre la tuberculose, plus de 200 millions d'êtres humains avaient été vaccinés par le BCG en 1960. Quel dommage que, comme le dit Konrad Birkhaug, le chef du service du BCG au *State Department of Health* de New York, « Calmette ait quitté cette vie ... avant que l'œuvre capitale de sa carrière scientifique ait été reconnue par le monde médical dans son entier ».

Bibliographie

Bernard N.- La vie et l'œuvre d'Albert Calmette (1863-1933). Albin Michel, Paris, 1961 : 313 p.

Dedet J.P.- Les Instituts Pasteur d'Outre-mer, cent vingt ans de microbiologie française dans le monde. L'Harmattan, Paris, 2000, 247 p.

Hermant M.J., Scherpereel P.- Albert Calmette, codécouvreur du BCG. La passion d'épauler. Du Quesne, Lille, 2013 : 152 p.

Perrot A., Schwartz M.- Pasteur et ses lieutenants, Roux, Yersin et les autres. Odile Jacob, Paris, 2013 : 270 p.