

# Albert Calmette, le père de la sérothérapie antivenimeuse et de la vaccination antituberculeuse

M. SIMONET \*

## RÉSUMÉ

Albert Calmette, médecin de la Marine puis des Colonies, fonde, en 1891, l'institut bactériologique de Saïgon, la première filiale hors métropole de l'Institut Pasteur. Il y prépare les vaccins antivariolique et antirabique pour toute l'Union indo-chinoise et débute des recherches fondamentales sur les venins de serpents qui le conduisent, après son retour en France, à proposer un sérum antivenimeux pour traiter les envenimations consécutives aux morsures d'ophidiens. En 1895, âgé seulement de 32 ans, il établit à Lille un Institut Pasteur dont il assurera la direction pendant 24 ans. À l'époque, la tuberculose est un fléau sanitaire et Calmette crée dans la ville du Nord le premier préventorium au monde pour lutter contre la propagation de la maladie. Il entreprend, à l'Institut Pasteur de Lille et en collaboration avec Camille Guérin, l'étude des mécanismes de l'infection par le bacille de Koch et la réponse immunitaire de l'homme et des animaux contre le microorganisme afin d'élaborer un vaccin. Le repiquage tous les 20-25 jours du bacille de la tuberculose bovine sur pomme de terre bilié aboutit, après 250 subcultures, à un bacille devenu stablement avirulent et capable d'induire une immunité protectrice : le bacille bilié Calmette-Guérin ou BCG. Sollicité au lendemain de la Première Guerre mondiale par Émile Roux pour le seconder dans la direction de l'Institut Pasteur, Calmette rejoint la maison-mère en 1919. En supplément de sa fonction de sous-directeur qu'il exercera jusqu'à sa mort en 1933, il y crée le laboratoire de la tuberculose où son équipe réalise, outre la poursuite de travaux sur la biologie du BCG et l'immunité antituberculeuse, la production du vaccin à grande échelle.

**MOTS-CLÉS :** venin, sérum antivenimeux, tuberculose, préventorium, hygiène, éducation sanitaire, BCG, Camille Guérin, Institut Pasteur de Lille, Émile Roux.

## I. - INTRODUCTION

Commencé au XVI<sup>e</sup> siècle sous le règne de François I<sup>er</sup>, l'empire colonial français connaît une importante expansion durant la III<sup>e</sup> République sous l'impulsion du Président du Conseil Jules Ferry. En une trentaine d'années à partir des années 1880, l'Afrique subsaharienne est conquise et les pays colonisés sont ultérieurement regroupés en deux fédérations : l'Afrique-Occidentale française créée en 1895, et l'Afrique-Équatoriale française fondée en 1910. Durant la même période, l'empire colonial s'agrandit

de la Tunisie, de Madagascar, des Comores, de la côte des Somalis et sa dernière conquête africaine sera celle du Maroc en 1912. L'empire colonial français s'étend également en Extrême-Orient, d'abord en Cochinchine et au Cambodge durant le Second Empire, en Annam puis au Tonkin au cours de la III<sup>e</sup> République, et les quatre territoires sont réunis en 1887 dans l'Union indo-chinoise à laquelle le Laos est

\* Professeur honoraire de bactériologie, Faculté de Médecine de Lille. michellouis.simonet@gmail.com

ultérieurement rattaché (1). Il devient ainsi le deuxième empire colonial en termes de superficie et de population, et les différents territoires annexés ont le statut de colonie ou sont placés administrativement sous protectorat, mandat ou tutelle de la France.

« Certes, l'expansion coloniale a ses rudesses, elle n'est certes ni sans reproches ni sans tares, mais si quelque chose l'ennoblit et la justifie, c'est l'action du médecin comprise comme une mission et un apostolat » disait Hubert Lyautey, premier résident général du protectorat français au Maroc (2). Le médecin envoyé vers ces nouvelles contrées est confronté à des maladies d'origine inconnue pour la plupart et aura en charge la santé des populations indigènes en plus de celle des troupes coloniales. Dans cette perspective est créé, en 1890, le Corps de Santé des Colonies et des pays de Protectorat (3) qu'intègre l'un des plus emblématiques médecins de la Marine, Albert Calmette. Les pages qui suivent relatent sa vie et les traits marquants de son œuvre scientifique : « il en est peu d'aussi belle, d'aussi pleine. À tous, elle doit être donnée en exemple » écrivait Louis Pasteur Vallery-Radot quelques années après la mort de cet humaniste (4).

## II. - LA JEUNESSE ET LES AVENTURES EN TERRES LOINTAINES

Albert Calmette naît à Nice le 12 juillet 1863. Il est le dernier enfant d'Adèle-Reine Charpentier et de Guillaume Calmette, suivant Émile (né en 1851) et Gaston (né en 1858), deux autres enfants étant morts en bas âge. La mère d'Albert meurt prématurément alors qu'il n'a pas encore deux ans. Son père, haut fonctionnaire de l'administration préfectorale, se remarie en 1866 avec Marie Quiney qui sera une véritable mère pour Albert. Elle assure son éducation jusqu'à l'âge de 10 ans, l'enfant n'étant scolarisé qu'en 1873. À 13 ans, Albert veut devenir marin et intègre, à la rentrée scolaire de 1876, la classe de quatrième au lycée de Brest pour y préparer l'École navale. Le lycée, dans lequel il est interne, est malheureusement frappé par une épidémie meurtrière de fièvre typhoïde en février 1877 et Albert y contracte une forme très grave de la maladie. Il en réchappe et, après une longue convalescence, il reprend ses études mais en qualité d'externe libre à l'École Saint-Charles de Saint-Brieuc, abandonnant ainsi son rêve d'entrer à l'École navale de Brest... sans pour autant oublier son aspiration à parcourir le monde et explorer des territoires inconnus. Bachelier en 1881, Albert Calmette est admis, en octobre de la même année, à l'École de médecine navale de Brest qui forme des médecins assurant un service médical dans les territoires d'outre-mer. Il y est pris en affection par un maître, le Docteur

Armand Corre (1841-1908), un excellent clinicien et anatomo-pathologiste qui lui communique le goût des recherches microscopiques et lui inculque la rigueur scientifique. Après deux années d'études théoriques et pratiques, l'étudiant est promu, par concours, aide-médecin.

En novembre 1883, Albert Calmette réalise le rêve de sa vie : il embarque sur un voilier, *Le Mytho*, pour rejoindre l'escadre d'Extrême-Orient qui croise en mer de Chine, le long des côtes chinoises, et qui est commandée par l'amiral Courbet. Un conflit oppose alors le gouvernement de Pékin à la France qui veut étendre son protectorat dans la péninsule du Sud-Est asiatique au Tonkin que la Chine veut posséder comme marche protectrice méridionale. À la veille de la nouvelle année, le *Mytho* arrive dans la baie d'Halong où mouille l'escadre. Le jeune aide-médecin est affecté au service médical du cuirassé *La Triomphante*. Durant les six premiers mois de 1884, il navigue sur la mer de Chine et découvre la vie et les mœurs chinoises lors d'escales. Au cours de l'une d'elles, à Hong-Kong, il rencontre Patrick Manson – médecin attaché aux douanes chinoises qui a découvert le rôle des moustiques (*Culex*) dans la transmission de la filaire de Wucherer (*Wuchereria bancrofti*) – qui lui montre sous un microscope des microfilières dans le sang de malades atteints d'éléphantiasis. Finalement, la guerre avec la Chine éclate au tout début de juillet et *La Triomphante* livre des batailles navales : Calmette soigne les blessés... mais va aussi au feu. Les combats prennent fin près d'un an plus tard, le 4 mai 1885, et quelques jours plus tard Calmette reçoit l'ordre de rapatriement en métropole.

Albert Calmette arrive en France en juin 1885. Il finalise alors ses études de médecine et soutient à la Faculté de Médecine de Paris, le 6 juillet 1886, sa thèse de doctorat dans laquelle il rapporte plusieurs observations cliniques de « lymphatexie endémique des pays chauds », une affection de l'appareil lymphatique souvent en connexion avec une filariose, qui lui ont été essentiellement communiquées par le Docteur Armand Corre exerçant alors en Guadeloupe (5). Le 15 juillet, il est promu médecin de marine et reçoit l'ordre de servir au Gabon sur le Ponton-Hôpital l'*Alceste*, en rade de Libreville, pour y assurer à la fois un service médical à bord et à terre. Calmette ne séjourne finalement qu'une année au Gabon durant laquelle il contracte la malaria qui lui occasionne de fréquents accès palustres. Au cours de son séjour, il réalise, grâce à la disponibilité d'un microscope, une étude anatomopathologique de la maladie du sommeil qui sera publiée dans les *Archives de Médecine Navale* en 1888. Albert Calmette revient en France à la fin de 1887 et épouse Émilie de La Salle au début de l'année suivante (Figure 1). Deux mois plus tard, les jeunes mariés partent pour Saint-Pierre et Miquelon.



**Fig. 1 - Albert Calmette en 1888.**

Au début de 1888, Albert Calmette épouse Émilie de La Salle. De cette union naît un premier enfant qui meurt à Saint-Pierre et Miquelon en 1889. Émilie donnera naissance à Georges en 1894, puis à André en 1898.

Définitivement français au début du XIX<sup>e</sup> siècle, cet archipel d'Amérique du Nord connaît un essor économique durant sa seconde moitié grâce à la pêche à la morue. En 1887, il comprend près de 6 000 habitants concentrés sur Saint-Pierre, la plus petite des deux îles principales. Calmette va exercer pendant deux ans à l'hôpital maritime de cette île, réalisant aussi bien des accouchements que des opérations chirurgicales. À ses moments perdus, il s'initie à la microbiologie à partir de ses lectures des *Annales de l'Institut Pasteur*, revue fondée en 1887 par Émile Duclaux (sous le patronage de Louis Pasteur). Il envisage alors d'entreprendre des recherches sur le rouge de la morue, une altération des morues salées dont la cause est difficile à saisir et qui occasionne des pertes considérables aux armateurs. À cette fin, il fait venir de France un microscope avec un objectif à immersion et une étuve. Autodidacte en bactériologie, il réussit néanmoins à isoler, par culture dans un milieu sélectif de sa composition, un microcoque produisant un pigment vermillon. Ensemencé sur des tranches de morue salée mais non séchée, le microbe

provoque ladite altération du poisson. Il démontre ensuite que le même germe est également présent dans le sel provenant de salines d'Espagne et qu'il n'induit, après inoculation à un lapin ou à un cobaye, aucune manifestation pathologique (6). Un travail expérimental digne d'un pasteurien !

### III. - LA FONDATION DE LA PREMIÈRE FILIALE DE L'INSTITUT PASTEUR, HORS MÉTROPOLE

Par décret, le Corps de Santé des Colonies et des pays de Protectorat est créé le 7 janvier 1890 (3) et Calmette décide, alors qu'il est encore à Saint-Pierre, de devenir médecin colonial. Il rentre en France en juin et souhaite se former à l'Institut Pasteur. Émile Roux, qui est chargé par Louis Pasteur « d'enseigner les méthodes microbiennes dans leurs applications à la médecine », est impressionné par ses travaux sur le rouge de morue et lui octroie la possibilité de suivre, à partir d'octobre, le Cours de microbie technique qu'il a créé en 1889 (7). Durant son stage à l'Institut Pasteur, Calmette rencontre Louis Pasteur qui lui fait part d'un courrier du Sous-secrétaire d'État aux Colonies suggérant de créer un institut de bactériologie à Saïgon afin de lutter contre la variole qui est endémo-épidémique dans l'Union indo-chinoise, et contre la rage. Enthousiasmé par cette proposition, le nouveau médecin colonial accepte immédiatement cette aventure.

Calmette et son épouse quittent la France au début de 1891 et arrivent en Cochinchine en février. Calmette s'installe dans une dépendance de l'hôpital militaire de Saïgon et organise, à la demande du Sous-secrétariat d'État aux Colonies, un institut préparant les vaccins contre la variole et la rage et alimentant toute l'Indo-Chine. La vaccination antivariolique est alors réalisée de bras-à-bras, à partir d'enfants vaccinifères, et leurs parents ne consentent presque jamais, autrement que par la force, à se laisser conduire de village en village ; à cette difficulté s'ajoute le risque de transmission aux nouveaux vaccinés de deux maladies très répandues : la lèpre ou la syphilis. Pour pallier ces problèmes, l'adoption du vaccin de génisse est alors la solution. De la pulpe vaccinale glycéinée, provenant du centre vaccino-gène du Val-de-Grâce et conservée dans de la glace pendant son transport jusqu'à Saïgon, est adressée à Calmette qui l'inocule à des génisses. Au cinquième jour suivant la scarification, Calmette enlève de la surface épidermique les croûtes et, avec la plus grande asepsie, recueille la lymphe puis, quand son écoulement se ralentit, il gratte la masse pustuleuse avec une curette afin de récupérer toute la pulpe vaccinale. La récolte de la lymphe et de la pulpe terminée, il ajoute de la glycérine pure stérile et broie l'ensemble dans un mortier stérilisé. Pour alimenter la Cochinchine,

l'Annam, le Tonkin et le Cambodge, 150 tubes de cette préparation sont ainsi produits hebdomadairement, nécessitant l'inoculation de cinq génisses (ultérieurement des bufflons), chacun permettant la vaccination d'au moins 50 individus. Conservés dans une glacière, ils sont expédiés chaque semaine à tous les postes médicaux d'Indo-Chine (Figure 2) ainsi qu'aux médecins chargés de la vaccination ambulante (8). La préparation vaccinale connaît un véritable succès au-delà de l'Indo-Chine et plusieurs pays du Sud-Est asiatique s'approvisionneront à Saïgon.

En ce qui concerne la rage, celle-ci est bel et bien présente en Indo-Chine (9). L'impossibilité pour les sujets mordus par un animal enragé de se rendre à temps en France, pour y recevoir le traitement antirabique mis au point par Louis Pasteur en 1885 (10), rend impérative l'organisation d'un service de vaccination antirabique à Saïgon. En quittant la France, Calmette a emporté quatre cerveaux de lapin enragé glycérisés qu'il a maintenu dans une glacière pendant les 36 jours du voyage maritime jusqu'en Indo-Chine ; à destination, la virulence virale est à peu près intacte (11). Il peut ainsi inoculer, par trépanation, des lapins et préparer des moelles dont la virulence est atténuée par dessiccation dans l'air de flacons

contenant de la potasse (7); elles sont conservées dans de la glycérine à 30° Baumé, procédé proposé en 1887 par Émile Roux (12), au plus pendant 14 jours. Deux lapins tous les douze jours environ suffisent pour l'approvisionnement (11). Deux ans après l'ouverture du service de vaccination antirabique, 110 personnes mordues ont été traitées selon la méthode pasteurienne, avec un taux de succès d'un peu plus de 98 % (13). Pour son action au service de la Nation, Calmette sera promu Chevalier dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur, à tout juste 30 ans.

#### IV. - LES VENINS DE SERPENTS ET LE SÉRUM ANTIVENIMEUX

En octobre 1891, lors de la mousson, un village du sud de la Cochinchine est assailli par des cobras (*Naja tripudians*) qui, fuyant les inondations, mordent une quarantaine d'indigènes dans leurs habitations. Dix-neuf serpents sont capturés et l'administrateur de l'arrondissement les adresse à l'Institut bactériologique de Saïgon. Calmette entreprend d'une part d'étudier la physiologie de l'envenimation par le venin de cobra sur différents animaux de laboratoire, qui succombent plus ou moins rapidement selon les



**Fig. 2 - Calmette vaccinant contre la variole à Saïgon.**

Un an après l'ouverture du centre vaccinogène, 500 000 vaccinations avec le vaccin animal auront été effectuées dans toute l'Indo-Chine.

espèces testées mais aussi en fonction de la dose et la voie d'inoculation, et d'autre part d'examiner les propriétés physico-chimiques du poison et l'action neutralisante de diverses substances chimiques. Son étude expérimentale lui permet de conclure « (1) qu'il est possible de guérir les animaux de l'envenimation en neutralisant le venin absorbé par le sang à l'aide d'injections sous-cutanées de sels d'or ; (2) que tous les agents chimiques préconisés jusqu'ici contre les morsures des serpents venimeux en particulier l'ammoniaque, l'iode, le nitrate d'argent, etc., ne peuvent exercer aucune action curative. Le permanganate de potassium détruit l'activité du venin restant dans la morsure mais il est impuissant à arrêter les effets de celui qui est déjà absorbé. Le traitement rationnel des morsures de cobras, et peut-être des autres serpents venimeux, devra donc être exclusivement basé sur l'application des propriétés du chlorure d'or » (14). Emil von Behring et Shibasabur Kitasato ayant rapporté, en 1890, la présence d'antitoxine dans le sérum d'animaux immunisés contre la diphtérie, Calmette essaie de produire une immunité artificielle contre l'envenimation ; malheureusement ses tentatives échouent (14).

Sous le climat malsain de la Cochinchine, Calmette tombe malade et reçoit l'ordre de rentrer en France. Débarqué à Marseille en juillet 1893, il reprend, à partir d'octobre, ses essais sur les venins de serpents et la sérothérapie antivenimeuse dans le laboratoire d'Émile Roux. Des correspondants étrangers lui font parvenir à l'Institut Pasteur différentes espèces d'ophidiens originaires d'Indo-Chine, d'Égypte, d'Amérique du Nord et de la Martinique, du venin sec et parfaitement conservé d'espèces australiennes ainsi que des scorpions provenant de Tunisie et d'Égypte. Il constate que le pouvoir toxique des venins est très variable suivant l'animal choisi pour l'expérimentation et l'espèce de serpents, mais aussi selon l'époque à laquelle le venin est recueilli, plus ou moins longtemps après un repas ou une morsure (15). Quelques mois après son retour à l'Institut Pasteur, Calmette communique, le 10 février 1894, à la Société de Biologie les résultats de ses travaux (16) : « On peut immuniser les animaux contre le venin des serpents, soit au moyen d'injections répétées de doses d'abord faibles, puis progressives de venin, soit au moyen d'injections successives de venin mélangé à des substances chimiques parmi lesquelles je citerai le chlorure d'or ou les hypochlorites de soude ou de chaux. L'immunisation s'obtient, dans ce dernier cas en employant une méthode analogue à celle que MM. Roux et Vaillard ont utilisée pour produire l'état réfractaire contre le tétanos. Le sérum des animaux ainsi traités est à la fois préventif, antitoxique et thérapeutique, exactement comme celui des animaux immunisés contre la diphtérie et le tétanos. Il possède ces propriétés, non seulement à l'égard du venin qui a servi à immuniser l'animal dont on l'a retiré, mais

même à l'égard de venins d'autres origines » (17). Cette communication est l'objet d'une polémique, récemment rappelée dans un journal de toxicologie (18), avec le naturaliste et médecin Césaire Phisalix qui a exposé, cinq jours plus tôt à l'Académie des Sciences, ses travaux relatifs à l'atténuation du venin de vipère par la chaleur et à la vaccination du cobaye contre ce venin (19). Phisalix revendique alors la primauté de la découverte de la sérothérapie antivenimeuse mais Calmette lui fait pertinemment remarquer qu'il n'y est nullement question des propriétés du sérum des cobayes vaccinés (20). Deux ans plus tard, Calmette prouve expérimentalement chez le lapin, devant une commission médicale réunie au *Royal College of Physicians and Surgeons* de Londres, les effets bénéfiques de la sérothérapie antivenimeuse (21) et son application, à des victimes de morsures de najas (ou cobras), de bongares ou de trigonocéphales, rapportée par des médecins de contrées tropicales et subtropicales, est couronnée de succès (22).

## V. - LA CRÉATION DE L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE

Depuis son retour en France, Calmette occupe, grâce à la bienveillance de son supérieur hiérarchique, le médecin inspecteur général Treille, le poste nouvellement créé de secrétaire du Conseil de Santé au Ministère des Colonies : il y effectue ses tâches administratives l'après-midi et mène ses recherches à l'Institut Pasteur le matin. Toutefois, cette situation privilégiée n'est que temporaire et la création d'un poste de chef de laboratoire à l'Institut Pasteur est donc envisagée. Mais la destinée de Calmette est finalement tout autre : en novembre 1894, une délégation du Conseil d'Hygiène et de la municipalité de Lille rencontre Émile Roux afin de lui demander de créer, dans la métropole du Nord où une épidémie de diphtérie vient de sévir, un centre de production de sérum antidiphtérique ainsi qu'un centre antirabique et un bureau d'hygiène. Roux projette donc la construction d'une annexe de l'Institut Pasteur et propose alors à Calmette d'en assurer la direction, offre que ce dernier accepte avec l'aval du Ministère des Colonies qui le met en activité hors cadre du Corps de Santé des Colonies et à la disposition de l'Institut Pasteur.

Calmette arrive à Lille en 1895. Une souscription publique est ouverte pour drainer des fonds pour la construction de l'institut de bactériologie et d'hygiène. Pendant son édification, Calmette s'installe provisoirement dans la Halle aux Sucres (située le long du canal de la Basse Deûle, aujourd'hui comblé) où il prépare, dans les locaux libérés par la Faculté des Sciences, le sérum antidiphtérique et les vaccins antivariolique et antirabique destinés aux services hospitaliers et aux médecins de la région. Par ailleurs,

le recteur de l'Université de Lille et le directeur de l'Enseignement Supérieur sollicitent Calmette pour un cours de bactériologie et de thérapeutique expérimentale à la Faculté de Médecine dès la rentrée universitaire de 1896, et une chaire d'hygiène et de bactériologie, rattachée à l'Institut Pasteur de Lille, est créée en 1898 ; Calmette en sera le titulaire jusqu'à la fin de la Première Guerre mondiale.

Un peu plus de deux ans après la pose de la première pierre, Calmette intègre le vaste édifice construit selon ses plans (Figure 3), qui comprend des laboratoires de recherche dans différents domaines et des services pratiques sous la responsabilité de chefs de laboratoire (Figure 4). Calmette met au point un procédé de contrôle de la virulence et de purification du vaccin antivariolique chez le lapin (25) avec Camille Guérin, vétérinaire de l'École d'Alfort collaborant avec lui depuis 1897 et qui dirige maintenant le laboratoire de microbie vétérinaire de l'Institut Pasteur de Lille. Par ailleurs, il va poursuivre ses recherches sur le sérum antivenimeux dont l'emploi, pour traiter les morsures de serpents, est maintenant adopté dans tous les pays où les reptiles occasionnent fréquemment des accidents mortels chez l'homme et les animaux domestiques. On distingue à l'époque deux grands types de venins : les neurotoxines paraly-

santes produites par tous les Colubridés et quelques Vipéridés, et les hémorragines élaborées par tous les Vipéridés et quelques Colubridés (26). Le sérum obtenu par Calmette en vaccinant les chevaux avec le venin de cobra neutralise tous les venins neurotoxiques mais reste sans action sur ceux riches en hémorragines. Un sérum polyvalent capable d'empêcher les accidents mortels consécutifs aux morsures de reptiles venimeux, qu'elle que soit l'espèce incriminée, s'impose donc. L'Institut Pasteur de Lille le prépare en vaccinant des chevaux d'abord contre un venin très neurotoxique comme celui du cobra, puis contre un (ou plusieurs) venin(s) de Vipéridés riches en hémorragines (27) ; son activité antitoxique est contrôlée par un test *in vitro* mis au point par Calmette qui dispense ainsi de recourir, comme antérieurement, à un essai de neutralisation *in vivo* (27).

## VI. - LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE ET LA DÉCOUVERTE DU BCG

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, la tuberculose est un fléau sanitaire. Le nombre d'ouvriers tuberculeux dans les grandes villes manufacturières comme Lille, Roubaix et Tourcoing est considérable et dans la seule ville de Lille, peuplée alors de 220 000 habitants, on compte



Fig. 3 - L'Institut Pasteur de Lille, au début du XX<sup>e</sup> siècle.

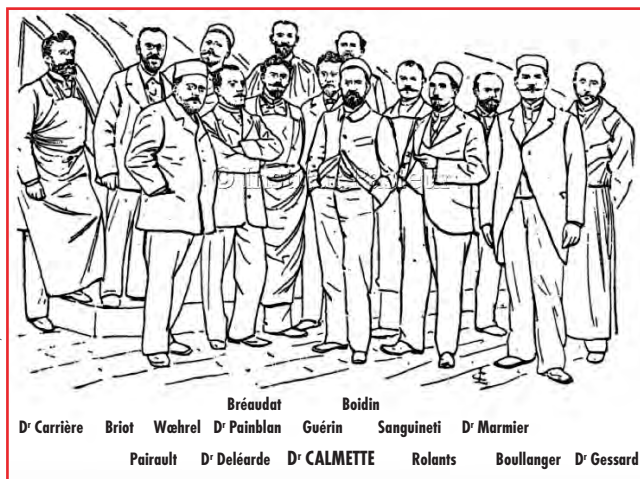
L'Institut Pasteur de Lille, situé Boulevard Louis XIV, est inauguré le 9 avril 1899 en présence de Madame Pasteur accompagnée de ses enfants et petits-enfants, d'Émile Duclaux (Directeur de l'Institut Pasteur), d'Émile Roux (sous-Directeur de l'Institut Pasteur), d'Élie Metchnikoff ainsi que des ministres de l'Agriculture et des Colonies (23). Il aura coûté 972 000 F, Calmette ayant fait don de 300 000 F reçus des Industriels du Nord pour l'apport de l'emploi d'un ferment découvert à Saïgon, *Amylomyces rouxii*, à la saccharification de l'amidon des grains (24).



© Institut Pasteur/Musée Pasteur.

**Fig. 4 - Le directeur et les chefs de laboratoire de l'Institut Pasteur de Lille, en 1899.**

L'Institut Pasteur de Lille, dirigé par Albert Calmette, comprend un laboratoire de microbie médicale, un laboratoire de microbie vétérinaire, un laboratoire des sérums et vaccins, un laboratoire d'hygiène, un laboratoire des eaux, un laboratoire de chimie physiologique, un laboratoire de physique biologique, un laboratoire de fermentations industrielles, un laboratoire de microbie agricole et des services pratiques de vaccination antirabique et antivariolique, d'analyses microbiologiques, d'analyses chimiques, d'analyses d'eau et d'analyses industrielles de brasserie et de distillerie (23), chacun d'eux ayant à sa tête un chef de service. Louis Marmier, sous-directeur en 1900, deviendra le directeur de l'institution en 1919, au départ d'Albert Calmette, et Eugène Boullanger, le sous-directeur.



© Institut Pasteur/Musée Pasteur.

environ 6 000 tuberculeux indigents (28). En 1899, le Président du Conseil Waldeck-Rousseau nomme une commission extra-parlementaire devant étudier les moyens de réduire la mortalité par la tuberculose. Calmette en fait partie et est chargé d'un rapport sur la prévention de la maladie dans les milieux industriels et ouvriers. Un programme de construction de sanatoriums, à l'instar de ceux construits en Allemagne, lui paraît financièrement inenvisageable et il propose une solution nettement moins onéreuse : la création

de dispensaires spéciaux de prophylaxie antituberculeuse ou préventoriums qui devront « rechercher et attirer, par une propagande intelligemment faite dans les milieux populaires, les ouvriers atteints ou suspects de tuberculose, à les examiner d'abord médicalement pour préciser l'état, le degré de gravité et de contagiosité de leur maladie ; à leur donner des conseils pour leur famille, à surveiller leurs enfants, à leur distribuer des crachoirs, des antiseptiques, à faire toutes les démarches utiles auprès de la bienfaisance publique, des œuvres privées, des patrons, pour obtenir des secours permettant au malade d'interrompre son travail s'il y a lieu, ou de le reprendre, s'il est amélioré ou guéri ; à leur assurer enfin toute l'assistance matérielle et morale dont ils peuvent avoir besoin » (28). Le dispensaire Émile Roux, attenant à l'Institut Pasteur de Lille, est construit et fonctionnel à partir de 1901. Il comprend une salle d'attente pour les malades, un petit bureau pour le fichier et l'enquêteur, deux salles de consultations munies de tous les appareils nécessaires à l'examen clinique des malades, séparées par une chambre noire pour la laryngoscopie, un petit laboratoire pour l'examen bactériologique des crachats et une buanderie pour la désinfection et le blanchissage du linge. Les consultations médicales (uniquement pour les personnes dénuées de ressources

et habitant Lille ou ses faubourgs) ont lieu tous les jours de la semaine, de 5 à 6 heures du soir, et le dimanche matin, de 9 à 10 heures, et sont assurées par le directeur du dispensaire (Désiré Verhaeghe, l'un des fondateurs du Syndicat national de médecine sociale) et trois autres médecins. Des moniteurs d'hygiène (remplacés ultérieurement par des visiteuses d'hygiène), délégués ouvriers formés par le corps médical, sont chargés de se rendre au domicile de leurs camarades pour les sensibiliser aux bienfaits de la propreté et de l'hygiène (29). Le préventorium lillois sera un modèle, non seulement pour d'autres établissements régionaux de prophylaxie antituberculeuse créés grâce aux fonds collectés par la Ligue du Nord contre la tuberculose fondée par Calmette en 1904, mais aussi à l'étranger.

Dès le début des années 1900, Calmette étudie à l'Institut Pasteur de Lille, principalement avec Guérin, les mécanismes de l'infection par le bacille de Koch et de l'immunité contre la tuberculose. Les premiers travaux sont consacrés aux voies d'entrée du bacille dans l'organisme de l'homme et des animaux (tout particulièrement les caprins et bovins) et à son expulsion de l'hôte infecté dans le milieu extérieur. Expérimentalement, les deux pasteuriens démontrent que les bacilles pénètrent par inhalation mais l'invasissement pulmonaire peut également résulter de l'inoculation conjonctivale ou de l'ingestion des bacilles, sans lésion oculaire ou intestinale, puis leur propagation à l'arbre respiratoire est assurée par le système lymphatique (30-32). Outre leur présence dans les sécrétions de l'appareil respiratoire, les bacilles sont expulsés avec les déjections. L'émission bacillaire, dans le milieu extérieur par les phthisiques et les animaux infectés, conduit Calmette et Guérin à étudier la réinfection expérimentale de sujets tuberculeux ; ils constatent, chez les vaches antérieurement inoculées avec le bacille de la tuberculose bovine, l'existence d'une immunité de surinfection (correspondant au phénomène décrit par Robert Koch chez le cobaye), et cet état de résistance dure autant de temps que les bacilles persistent dans les tissus (32). Dès lors, les recherches sont orientées vers l'obtention d'une immunité antituberculeuse protectrice. Afin d'affaiblir la virulence du bacille de Koch tout en lui conservant son immunogénicité, Calmette et Guérin repiquent, tous les 25 jours, la souche Nocard (provenant d'Edmond Nocard, le directeur de l'École nationale vétérinaire d'Alfort) du bacille de la tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*) sur pomme de terre cuite glycinée à 5 % (la glycérine favorisant la multiplication microbienne) (33) et recourent à un agent tensio-actif naturel, la bile d'origine bovine, pour émulsionner les colonies rugueuses constituées de bacilles amassés ; au fur et à mesure des repiquages, ils notent que la virulence du bacille pour la vache diminue progressivement (33). Après 230 subcultures réalisées en 13 années à

partir de 1908, le bacille aura perdu tout pouvoir pathogène, même à fortes doses, pour toutes les espèces animales et quelle que soit sa voie d'administration : c'est le bacille bilié Calmette-Guérin ou BCG. Par ailleurs, Calmette entreprend, à des fins diagnostiques et épidémiologiques, des travaux relatifs à la réponse immunitaire de l'hôte au cours de la tuberculose (détection des « sensibilisatrices » ou anticorps; réactions tuberculiques) (32, 34-36).

## VII - L'ÉDUCATION SANITAIRE ET LA MÉDECINE SOCIALE

Environ 85 000 ouvriers travaillent dans les Houillères du bassin du Nord et du Pas-de-Calais où les conditions de travail, décrites par Emile Zola dans *Germinal*, sont très dures. L'insalubrité des mines de charbon, où règnent une température et une humidité élevées, est à l'origine de diverses maladies infectieuses. L'une d'entre elles est l'anémie des mineurs (ankylostomiase) causée par un nématode hématophage parasitant l'intestin grêle. Calmette et son assistant Maurice Breton (qui lui succédera à la tête de la chaire d'hygiène et de bactériologie en 1919) s'intéressent à la prophylaxie de cette maladie liée au péril fécal et qui concerne près de 2 % des mineurs (37). Les œufs pondus par les vers adultes femelles sont émis avec les déjections du sujet parasité : « ils n'éclosent jamais dans le tube digestif car la température y est trop élevée et que l'air, indispensable à leur évolution, y fait défaut. Ces œufs, pour éclore et donner naissance à des larves, ont besoin d'oxygène, d'humidité et d'une température de 25° à 30° à peu près constante ». Si ces conditions sont réalisées, des œufs éclosent des larves rhabditoïdes se différenciant ensuite en larves strongyloïdes infectantes qui pénètrent l'organisme habituellement par voie transcutanée ; par la circulation générale, ces larves atteignent successivement le cœur droit puis traversent les alvéoles pulmonaires, remontent vers le pharynx où elles sont dégluties dans l'œsophage et deviennent adultes dans le duodénum où elles se fixent grâce à leurs crochets buccaux.

La prophylaxie de l'ankylostomiase chez les mineurs repose donc sur la suppression des larves infectantes dans les mines. Pour y parvenir, il faut non seulement empêcher l'introduction d'ouvriers porteurs du ver dans une exploitation houillère indemne en exigeant, pour tout embauché, un certificat médical attestant qu'il est exempt de la parasitose, mais aussi éviter la contamination d'ouvriers sains dans une mine infestée. À cette fin, Calmette propose, à l'instar de la prévention de la tuberculose, qu'une éducation hygiénique soit assurée par des moniteurs d'hygiène, eux-mêmes mineurs, sélectionnés pour leurs capacités d'initiative et d'autorité et instruits par le médecin des Houillères : ils devront expliquer aux porteurs d'ankylostomes qu'en déféquant dans la mine, en dehors de tinettes, ils peuvent contaminer leurs camarades et



se ré-infester eux-mêmes. Dans leur traité sur l'ankylostomiase (37), Calmette et Breton concluent : « Il faut obtenir du mineur son libre consentement à l'observance des prescriptions hygiéniques. On y parviendra en organisant convenablement l'assistance des malades et la surveillance sanitaire des familles. Les meilleurs moyens de réaliser cette assistance et cette surveillance sanitaire consistent à donner aux médecins des mines une responsabilité plus grande et à créer des dispensaires d'hygiène sociale pourvus de tout l'outillage prophylactique indispensable ».

### VIII. - L'ÉPURATION BIOLOGIQUE DES EAUX POLLUÉES

La région lilloise connaît depuis la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle un essor industriel ainsi qu'une expansion démographique et les pouvoirs publics locaux sont préoccupés par l'épuration tant des eaux résiduaires des usines (brasseries, distilleries, sucreries, teintureries, filatures, fonderies,...) que des eaux usées urbaines. Calmette va entreprendre, avec ses collaborateurs de l'Institut Pasteur de Lille spécialisés en agronomie (Eugène Boullanger et Léon Massol) et en chimie (Edmond Rolants) ainsi qu'avec Alphonse Buisine, professeur de chimie à la Faculté des Sciences, l'étude des procédés biologiques d'épuration. Ces derniers sont, en raison de leur efficacité, en vogue en Angleterre où Calmette se rend en 1900 pour visiter plusieurs installations, alors qu'en France l'épandage reste de rigueur (38). Cependant, l'épuration par le sol requiert qu'il soit très absorbant et perméable à l'air, conditions qui ne sont pas réalisées dans le Nord où « la perméabilité du sol est très faible à cause de l'épaisse couche d'argile qui recouvre les assises calcaires sur presque toute la région » (39). Le principe de l'épuration biologique repose sur l'emploi des bactéries anaérobies et aérobies pour transformer la matière organique en matière minérale. Selon Calmette, le modèle à adopter est celui mis en place à Manchester sous la dénomination de « procédé de la fosse septique avec double contact aérobie ». Pour sa réalisation, Calmette va bénéficier pendant plusieurs années de fonds alloués par la Caisse nationale des recherches scientifiques lui autorisant, non seulement des études en laboratoire, mais surtout de construire une station expérimentale d'épuration à la Madeleine, commune voisine de Lille. Le terrain de 1 500 mètres carrés de superficie qu'il loue en bordure de la Basse-Deûle lui permet d'aménager toute une installation d'expériences pour l'épuration d'un volume d'eau d'égout important (dérivation de l'égout collecteur de la Madeleine dont les eaux ont une teneur élevée en résidus industriels de toutes sortes et qui se déversent dans la Basse-Deûle), tel qu'on ne puisse plus lui objecter qu'il s'agit là de simples essais de laboratoire. Par ailleurs, il peut comparer sur la même eau d'égout tous les systèmes possibles d'épuration : biologique,

chimique ou chimico-bactérien (39). L'ensemble des recherches sur l'épuration biologique et chimique des eaux d'égout effectuées entre 1905 et 1914 sera détaillé dans un recueil de neuf volumes.

### IX. - LE RETOUR À LA MAISON-MÈRE ET LE DÉBUT DE LA VACCINATION DES ENFANTS PAR LE BCG

Deux mois après la déclaration de guerre de l'Allemagne à la France (3 août 1914), Lille est assiégée et le centre-ville est en grande partie détruit par les tirs de l'artillerie allemande. Après sa capitulation le 14 octobre, la métropole est aux mains des Allemands et le restera jusqu'en octobre 1918. Les recherches à l'Institut Pasteur de Lille sont au point mort dès 1915. La vie personnelle de Calmette, déjà assombrie par l'assassinat de son frère cadet Gaston, directeur du *Figaro*, le 16 mars 1914 (40), va être malmenée pendant quatre années, subissant de multiples brimades de l'occupant (23). Il est bouleversé, en janvier 1918, par la déportation en Allemagne de son épouse, à l'instar d'autres conjointes de personnalités du Nord qui sont prises comme otages pour faire pression sur le gouvernement français afin d'obtenir la libération de fonctionnaires, notables et industriels allemands et alsaciens internés en France à la suite d'opérations militaires françaises menées au tout début du conflit (41) ; Madame Calmette reviendra de son exil peu de temps avant la fin de la guerre.

Dès l'armistice du 11 novembre, Calmette reprend contact avec l'Institut Pasteur et Émile Roux, directeur de l'institution depuis 1904, lui propose le poste de sous-directeur à partir de 1919, en remplacement d'Élie Metchnikoff décédé en 1916. Ses tâches seront nombreuses. Le directeur lui confie la direction des *Annales de l'Institut Pasteur* et la responsabilité du cours de microbiologie technique qu'il a créé en 1889 (7). Il prend également en mains l'expansion des Institut Pasteur d'Outre-Mer. Après avoir établi, alors qu'il était en poste à Lille, l'Institut Pasteur d'Algérie (1909), Calmette fonde l'Institut Pasteur Hellénique à Athènes (1920) puis l'Institut Pasteur de Kindia en Guinée française (1925), centre d'élevage de singes anthropoïdes destinés à l'expérimentation des agents infectieux de l'Homme.

Calmette continue son activité scientifique à l'Institut Pasteur et constitue *ex nihilo* un laboratoire de la tuberculose. Il détache Léopold Nègre et Alfred Boquet de l'Institut Pasteur d'Algérie et accueille un médecin uruguayen, Abelardo Saenz, ainsi qu'un physiologue grec, Jean Valtis (Figure 5). Leurs recherches sont consacrées essentiellement à l'étude de la fixité du BCG, à la démonstration irréfutable de son innocuité ainsi qu'à son efficacité de prémunition contre la tuberculose. Quant à Guérin, il reste à Lille jusqu'en

1928 et évalue, sur le terrain, la prophylaxie de la tuberculose bovine par le BCG. « Dans une exploitation infectée de tuberculose, sans changer quoi que ce soit au mode d'existence ni à l'habitat des animaux, sans modifier les méthodes usuelles d'élevage des jeunes, est-il possible, par le jeu normal des naissances, en vaccinant les nouveau-nés dès les quinze premiers jours de leur vie, et en les revaccinant chaque année, de purger de tuberculose cette exploitation dans un délai de cinq ans ? ». Telle est la question à laquelle Guérin veut répondre. Les essais de vaccination commencent à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1921 sur tous les veaux à naître après cette date : la primo-vaccination sous la peau du fanon (42) est réalisée dès le premier mois et renouvelée chaque année. « Trente bovins vaccinés et revaccinés nés et élevés dans cette exploitation infectée sont arrivés, au cours de l'expérience, au terme de leur carrière économique, c'est-à-dire à l'abattoir, sans avoir contracté la tuberculose, aucune lésion tuberculeuse n'étant constatée à l'abattage. Parmi ces 30 derniers animaux, 20 étaient nés de mères tuberculeuses ou suspectes, et avaient été nourris, pendant leurs premiers mois avec le lait de la mère, non bouilli. Toutes les mesures d'isolement et de désinfection avaient été suspendues » (43).

Fort des données expérimentales accumulées depuis plusieurs années, Calmette pense que le BCG peut, sans danger, prévenir la tuberculose dans l'es-

pèce humaine. En France, au moins 25 % des enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial contaminé succombent à l'infection tuberculeuse au cours de la première année de leur existence (43) : la prémunition contre la maladie s'avère donc essentielle dans cette population très sensible au bacille de Koch. La première vaccination est réalisée en juillet 1921 par Benjamin Weill-Hallé et Raymond Turpin, deux pédiatres de l'hôpital parisien de la Charité (un établissement fermé en 1935 puis démoli, et sur le site duquel s'élève aujourd'hui le Centre Universitaire des Saints-Pères) chez un nouveau-né dont la mère était morte de tuberculose quelques heures après l'accouchement. Les bacilles traversant facilement la paroi intestinale dans le jeune âge et surtout pendant les quelques jours suivant la naissance, il reçoit donc par voie orale le BCG au troisième, cinquième et septième jours. Bien qu'élevé par une grand-mère tuberculeuse, cet enfant se développera normalement et sans lésion tuberculeuse (44). Ce succès conduit à une extension de la vaccination dans toute la France et du 1<sup>er</sup> juillet 1924 au 1<sup>er</sup> janvier 1927, 21 200 enfants, dont 969 nés et ayant vécu en milieu bacillifère, reçoivent le BCG. Les résultats sont sans appel. La mortalité par tuberculose est, pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans, voisine de 1 % alors que pour les non-vaccinés, elle est d'environ 26 %, et pour les enfants vaccinés depuis plus de deux ans, elle est nulle. Il est ainsi établi que « la vaccination par le BCG suffit à conférer



**Fig. 5 - L'équipe du laboratoire de la tuberculose à l'Institut Pasteur, vers 1928.**

Au premier rang, au centre Albert Calmette (sans blouse), entouré à sa gauche par Alfred Boquet (1879-1947), Jean Valtis (1888-1950) et Abelardo Saenz (1897-1975), et à sa droite par Camille Guérin (1872-1961) et Léopold Nègre (1879-1961). La renommée internationale de Calmette et de Guérin attire de nombreux stagiaires présents en arrière-plan. L'équipe intégrera, en 1931, le vaste pavillon de la tuberculose (longeant la rue Falguière) construit selon les plans de Calmette. Le BCG et la tuberculine y seront préparés et conditionnés, à grande échelle, pour un usage médical.

à l'enfant, pendant toute la période du jeune âge au cours de laquelle il est le plus exposé aux contagions fréquentes ou massives (contagion maternelle ou familiale, infection tuberculeuse du 'touche à tout'), c'est-à-dire environ jusqu'à l'âge de cinq ans, une protection suffisante contre les contaminations virulentes » (43). Toutefois, une revaccination, à la fin de la première et de la troisième année des enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans une famille où vit un tuberculeux, est conseillée (43). Par ailleurs, on peut recourir, sans inconvénients, à une prémunition par voie sous-cutanée chez les enfants qui n'ont pas été vaccinés par voie buccale à leur naissance et qui sont menacés d'être contaminés dans leur milieu familial (45).

Malheureusement, un événement dramatique se produit à l'hôpital de Lübeck. De décembre 1929 à avril 1930, 252 nouveau-nés sont vaccinés avec un vaccin préparé localement à partir d'une culture de BCG provenant de l'Institut Pasteur : 71 d'entre eux vont mourir de tuberculose à partir d'avril, 43 resteront sains et les autres développeront différentes formes de la maladie. L'innocuité du vaccin administré *per os* est mise en doute et la possibilité du retour à la virulence du BCG est évoquée par ses détracteurs. Pourtant, cette même culture a servi à la vaccination de plusieurs milliers de nourrissons en France, sans incident. Calmette est anéanti par la mort de ces nombreux enfants et meurtri par les accusations calomnieuses qu'il subit. Finalement, le Tribunal de Lübeck, s'appuyant sur les conclusions d'experts allemands établies après une minutieuse enquête, le disculpe : « 1°) La catastrophe de Lübeck ne peut pas être attribuée à un retour à la virulence du BCG ; 2°) Il est amplement démontré que les accidents de Lübeck sont dus à une erreur commise au laboratoire pendant la préparation du vaccin ». Les nourrissons ont en fait ingéré une culture de bacilles virulents au lieu de BCG, ou en mélange avec celui-ci (46). Moralement et physiquement très éprouvé par le drame de Lübeck et son procès, Calmette s'affaiblit progressivement à l'aube de ses soixante-dix ans. Il meurt le 29 octobre 1933, quelques jours avant le décès d'Émile Roux, son fidèle ami depuis près de 40 ans. Calmette repose dans le parc du « Château Pasteur » à Jouy-en-Josas (Yvelines), propriété léguée à l'Institut Pasteur qui l'avait autorisé à l'utiliser comme maison de campagne en échange de travaux d'entretien et de restauration.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La plupart des articles cités sont téléchargeables gratuitement dans la bibliothèque numérique Gallica.

(1) Casali D, Cadet N. L'empire colonial français – Quand la France rayonnait dans le monde (1608-1931). *Gründ* Paris ; 2015 : 217 pages.

(2) Doury P. Lyautey et la médecine. *Hist Sci Med* 2001 ; 35 : 305-15.

(3) Héraut LA. La médecine militaire coloniale française. Une aventure médicale de trois quarts de siècle (1890-1968). *Hist Sci Med* 2006 ; 40 : 381-92.

## X. - CONCLUSION

L'élaboration du premier vaccin contre la tuberculose reste l'œuvre scientifique majeure de Calmette. Son innocuité n'est reconnue définitivement qu'en 1948, lors du premier congrès international sur le BCG et, deux ans plus tard, la vaccination par le BCG est rendue obligatoire en France (Journal Officiel du 6 janvier 1950). Sont soumis à cette obligation les enfants du premier et du deuxième âge qui sont placés en maisons maternelles, crèches, pouponnières ou en nourrice, ceux résidant dans un foyer où vit également un tuberculeux et les enfants d'âge scolaire fréquentant les établissements d'enseignement et d'éducation de tous ordres. Elle concerne également les personnels de santé et d'action sociale, des administrations publiques, les militaires et les individus travaillant dans un milieu insalubre ou qui manipulent des denrées alimentaires. Avec l'avènement des antituberculeux dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, le taux d'incidence de la tuberculose en France régresse fortement, passant de 60 à 9 cas pour 100 000 habitants entre 1972 et 2005, et l'obligation vaccinale pour les enfants est suspendue en 2007 (Circulaire DGS/RI1n° 2007-318 du 14 août 2007) ; toutefois la vaccination est recommandée pour ceux exposés à un risque élevé de tuberculose, le BCG devant être administré à partir de l'âge d'un mois et idéalement au cours du deuxième mois afin d'avoir le temps de détecter un déficit immunitaire contre-indiquant son administration. En revanche, la vaccination par le BCG reste obligatoire pour certaines professions listées à l'article R. 3112-2 du Code de la santé publique. Le vaccin protège efficacement les jeunes enfants contre les formes graves de la tuberculose (méningée et miliaire), souvent mortelles, mais son efficacité reste réduite pour préserver les adultes contre la forme pulmonaire, très contagieuse et la plus fréquente. Afin de prolonger l'efficacité de la primo-vaccination par le BCG, des chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille poursuivent l'œuvre de Calmette et travaillent actuellement à la mise au point d'un vaccin de rappel composé d'antigène(s) immuno-dominant(s) de *Mycobacterium tuberculosis*.

**REMERCIEMENTS :** Monsieur Michaël Davy, responsable de la photothèque de l'Institut Pasteur.

- (6) Calmette A. Le rouge de la morue, ses causes et les moyens de les prévenir. *Imprimerie du Gouvernement Saint-Pierre*; 1892 : 10 pages.
- (7) Simonet M. *Monsieur Roux, un bienfaiteur de l'humanité. Feuilles de Biologie* 2018 ; **345** : 51-60.
- (8) Calmette A. Organisation et fonctionnement du service de vaccine animale créé à Saïgon. *Arch Med Nav Colon* 1891 ; **56** : 241-57.
- (9) Calmette A. Documents relatifs à la rage humaine-canine en Indo-Chine. *Ann Inst Pasteur* 1891 ; **5** : 639-41.
- (10) Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *C R Acad Sci* 1885 ; **101** : 765-72.
- (11) Calmette A. Notes sur la rage en Indo-Chine et sur les vaccinations antirabiques pratiquées à Saïgon du 15 avril au 1<sup>er</sup> août 1891. *Ann Inst Pasteur* 1891 ; **5** : 633-8.
- (12) Roux E. Sur un moyen de conserver les moelles rabiques avec leur virulence. *Ann Inst Pasteur* 1887 ; **1** : 87.
- (13) Calmette A, Pineau J. Les vaccinations antirabiques pratiquées à Saïgon, du 1<sup>er</sup> mai 1892 au 1<sup>er</sup> mai 1893. *Arch Med Nav Colon* 1893 ; **60** : 81-4.
- (14) Calmette A. Étude expérimentale du venin de *Naja tripudians* ou Cobra capel et exposé d'une méthode de neutralisation de ce venin dans l'organisme. *Ann Inst Pasteur* 1892 ; **6** : 160-83.
- (15) Calmette A. Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. *Ann Inst Pasteur* 1895 ; **9** : 225-51.
- (16) Calmette A. L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *C R Soc Biol* 1894 ; **46** : 120-4.
- (17) Calmette A. Propriétés du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents ; thérapeutique de l'envenimation. *C R Acad Sci* 1894 ; **118** : 720-2.
- (18) Bochner R. Paths to the discovery of antivenom serotherapy in France. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2016 ; **22** : 20.
- (19) Phisalix C, Bertrand G. Atténuation du venin de vipère par la chaleur, et vaccination du cobaye contre ce venin. *C R Acad Sci* 1894 ; **118** : 288-91.
- (20) Calmette A. Propriétés du sérum des animaux immunisés contre les venins de diverses espèces de serpents. *C R Acad Sci* 1894 ; **118** : 1004-5.
- (21) Calmette A. The treatment of animals poisoned with snake venom by the injection of antivenomous serum. *Br Med J* 1896 ; **2** : 399-400.
- (22) Calmette A. Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. *Ann Inst Pasteur* 1897 ; **11** : 214-37.
- (23) Bernard N. La vie et l'œuvre de Albert Calmette (1863-1963). *Editions Albin Michel* Paris ; 1961 : 313 pages.
- (24) Calmette A. Contribution à l'étude des ferments de l'amidon. La levure chinoise. *Ann Inst Pasteur* 1892 ; **6** : 604-20.
- (25) Calmette A, Guérin C. Recherche sur la vaccine expérimentale. *Ann Inst Pasteur* 1901 ; **15** : 161-8.
- (26) Calmette A. Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. *Masson et C<sup>e</sup>* Paris ; 1907 : 396 pages. <https://ia902906.us.archive.org/26/items/lesveninslesanim00calm/lesveninslesanim00calm.pdf>
- (27) Calmette A. Les sérums antivenimeux polyvalents. Mesure de leur activité. *C R Acad Sci* 1904 ; **138** : 1079-82.
- (28) Calmette A. Le premier dispensaire de prophylaxie antituberculeuse. Dispensaire « Émile Roux » à Lille, créé en 1901. *Rev Med Fr* 1933 ; **14** : 335-7.
- (29) Calmette A, Verhaeghe D, Woehrel T. Les préventoriums ou dispensaires de prophylaxie sociale antituberculeuse. Le préventorium « Émile Roux » de Lille. Son organisation, son fonctionnement (1901-1905). *Imprimerie L. Danel*, Lille ; 1905 : 105 pages.
- (30) Calmette A, Guérin C. Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. *Ann Inst Pasteur* 1905 ; **19** : 601-18.
- (31) Calmette A, Guérin C. Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse. *Ann Inst Pasteur* 1906 ; **20** : 353-63.
- (32) Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux : processus d'infection et de défense, étude biologique et expérimentale. *Masson et C<sup>e</sup>* Paris ; 1920 : 619 pages. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5746709s.texteImage>
- (33) Calmette A, Guérin C. Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux d'origine bovine cultivé sur bile de bœuf glycéri-née. *C R Acad Sci* 1909 ; **149** : 716-8.
- (34) Calmette A. Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose par l'ophtalmo-réaction à la tuberculine. *C R Acad Sci* 1907 ; **144** : 1324-7.
- (35) Calmette A. Enquête sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les colonies françaises. *Ann Inst Pasteur* 1912 ; **26** : 497-514.
- (36) Calmette A, Massol L. Contribution à l'étude de la réaction de fixation de Bordet-Gengou au cours de l'infection et de l'immunisation tuberculeuses. *Ann Inst Pasteur* 1914 ; **28** : 338-55.
- (37) Calmette A, Breton A. L'ankylostomiase. Maladie sociale (anémie des mineurs). Biologie, clinique, traitement, prophylaxie. *Masson et C<sup>e</sup>* Paris ; 1905 : 246 pages.
- (38) Calmette A. Les procédés biologiques d'épuration des eaux résiduaires. *Rev Hyg Pol Sanit* 1901 ; **23** : 216-40.
- (39) Calmette A. Contribution à l'étude de l'épuration des eaux résiduaires des villes et des industries. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 481-501.
- (40) *Le Figaro*. Assassinat de Gaston Calmette. Mardi 17 mars 1914.
- (41) Condette JF. Souvenirs de guerre du rece-teur Georges Lyon (1914-1918). *Presses Universitaires du Septentrion* Villeneuve-d'Ascq ; 2016 : 477 pages.
- (42) Calmette A, Guérin C. Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. *Ann Inst Pasteur* 1924 ; **38** : 371-98.
- (43) Guérin C, Richart A, Boissière M. Essai de prophylaxie de la tuberculose bovine par le BCG dans une exploitation rurale infectée (1921-1927). *Ann Inst Pasteur* 1927 ; **41** : 233-53.
- (43) Calmette A, Guérin C, Nègre L, Boquet A. Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. *Ann Inst Pasteur* 1927 ; **41** : 201-32.
- (44) Weill-Hallé B, Turpin R. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guérin (BCG). *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1925 ; **49** : 1589-601.
- (45) Weill-Hallé B, Turpin R. Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant. *Ann Inst Pasteur* 1927 ; **41** : 254-70.
- (46) Bernard L. Le drame de Lübeck et le BCG. *Bull Acad Natle Med* 1931 ; **106** : 673-82.