

## Chronique historique

### **Albert Calmette : à propos du 150<sup>e</sup> anniversaire de sa naissance**

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE. VACCINATION. HISTOIRE MÉDECINE

### *Albert Calmette: celebrating the 150th anniversary of his birth*

KEY-WORDS (Index medicus): TUBERCULOSIS. VACCINATION. HISTORY OF MEDICINE

Pierre BÉGUÉ

#### RÉSUMÉ

*L'œuvre d'Albert Calmette (1863-1933) est très importante, allant de la recherche fondamentale à la mise en pratique d'actions de santé publique efficaces. La sérothérapie antivenimeuse l'occupa d'abord ainsi que la mise en place des Instituts Pasteur hors de France, dont il surveilla longtemps le fonctionnement. Mais sa grande œuvre demeure la découverte du vaccin BCG dont il partage la gloire avec Camille Guérin. Ce fut un progrès considérable en un temps où la tuberculose était un fléau responsable de la mort de milliers d'enfants. Il sut aussi développer très tôt la lutte antituberculeuse sur le terrain. La qualité du BCG ne fut pas remise en cause malgré le drame de Lubeck qu'il affronta courageusement.*

#### SUMMARY

*Albert Calmette (1863-1933) left a major legacy, ranging from basic research to practical medical applications. His initial work focused on antivenimous serum therapy, as well as the creation of Pasteur Institutes outside France. But his greatest achievement is the discovery of the BCG vaccine, in conjunction with Camille Guerin. This was a major advance at a time when tuberculosis was a veritable scourge, responsible for the deaths of thousands of children each year. He also pioneered early TB control in the field. The validity of BCG vaccination was not called into question despite the Lubeck drama, that he bravely affronted in 1931.*

Albert Calmette est né le 12 juillet 1863 à Nice où son père, Guillaume Calmette, était chef de cabinet du Préfet. Il eut trois fils: Émile, qui suivit une brillante carrière militaire médicale, Gaston, qui fut journaliste et rédacteur du *Figaro* et Albert, dont

la carrière est retracée dans cette notice à l'occasion du 150<sup>e</sup> anniversaire de sa naissance.

Sa mère étant décédée très jeune il fut élevé par sa belle-mère, pour qui il aura toute sa vie une affectueuse reconnaissance. Avidé de savoir, il était passionné par l'exotisme, les voyages et les découvertes. Il rêvait d'être officier de marine. Par le fait de sa nomination comme sous-préfet à St Brieuc son père l'envoya au Lycée de Brest pour préparer l'entrée à l'École navale. Mais lors d'une épidémie de fièvre typhoïde il fut gravement malade et sa santé alors altérée ne lui permit plus de se présenter à l'École navale. Il partit au lycée de St Brieuc et après avoir obtenu son baccalauréat en 1881 il entra à l'École de Santé navale de Brest, retrouvant ainsi son goût et son attrait pour les voyages.

### **MÉDECIN DE MARINE**

Aide-médecin de marine il eut la chance de rencontrer un professeur d'anatomie pathologique de l'École de médecine de la marine de Brest, le Docteur Armand Corre, qui l'initia à la recherche microscopique. Il en gardera la marque toute sa vie et le Docteur Corre, en dépit d'une forte personnalité parfois contestée, restera l'un de ses premiers maîtres.

Il embarqua en 1883 comme aide-médecin du Service de santé de la Marine et partit avec l'escadre de l'Amiral Courbet pour la campagne de Chine. Il eut pour l'Amiral Courbet une grande estime, comme Pierre Loti et tant d'autres et il fut très affecté par son décès à Makong en 1885.

Il témoignait dès cette période d'une grande activité. Sa vocation pour la recherche en milieu exotique était comblée, malgré la dureté de cette vie militaire en Chine. À Hong-Kong il rencontra Patrick Manson qui l'initia à la recherche des filaires. À son retour en France il soutint sa thèse de doctorat en médecine en 1886 sur la lymphangite filarienne, sous la direction d'Armand Corre.

Il partit ensuite au Gabon en 1886, comme médecin de marine, et il fut médecin-chef de l'Hôpital de Libreville. Il y souffrit de nombreux accès palustres qui ne l'empêchèrent pas de travailler intensément, en particulier sur la maladie du sommeil, pour laquelle il fera plusieurs publications. Il se maria en 1888 avec Émilie de la Salle, qui l'aidera et l'accompagnera sa vie durant. Pour elle il renonce au Gabon en raison des risques sanitaires et il choisit de partir à St Pierre et Miquelon, où ils séjourneront 3 ans. À l'hôpital maritime il s'attacha particulièrement à étudier une maladie de la morue, le rouge de morue, sujet que reprendra Le Dantec.

### **SAÏGON ET LES PREMIERS INSTITUTS PASTEUR. LES VENINS. YERSIN**

En 1890, à son retour à Paris, il suivit des enseignements à l'Institut Pasteur, comme stagiaire d'Émile Roux, qui sera son maître pour le reste de sa vie. Il venait d'opter

pour le corps de santé colonial lorsqu'il fut appelé par Pasteur lui-même. Celui-ci, l'ayant distingué, lui proposa de créer un laboratoire de bactériologie à Saïgon. Il accepta avec enthousiasme de mettre en œuvre ce laboratoire, d'abord entièrement consacré à la rage et à la variole. Il partit à Saïgon avec son épouse en 1891 et ils y restèrent trois années. Calmette fonda l'Institut Pasteur de Saïgon et travailla sur de nombreux sujets. En particulier, il mit au point la vaccination contre la variole en fabriquant la vaccine sur des bufflons, pour remplacer la vaccination de bras à bras. Surtout il entreprit de nombreuses études sur les venins de serpents et mit en œuvre la sérothérapie antivenimeuse. Jusqu'à la fin de sa vie il s'intéressa aux venins et à la sérothérapie, avec plus de quarante publications sur ce sujet.

En 1890 il rencontra Yersin et une solide amitié se forgea entre les deux pasteuriens. Yersin, qui était devenu le préparateur d'Émile Roux en 1886, quitta la France pour l'Asie. Il retrouvait Calmette et son épouse à Saïgon lors de ses retours d'expédition. En 1894 il découvrit le bacille de la peste et, en se consacrant à la microbiologie désormais, il créa un deuxième Institut Pasteur à Nha Trang. Après le départ de Calmette en 1893 il assura la direction des deux Instituts qui étaient les premiers Instituts Pasteur d'Outre-mer. Calmette retourna en France en 1894.

## **L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE**

À son retour Calmette fut placé hors du cadre de Santé des Colonies et affecté à l'Institut Pasteur de Paris. Très rapidement, dès la fin de l'année 1894, Pasteur et Émile Roux lui demandèrent de partir à Lille pour y diriger les services d'hygiène et de bactériologie. Calmette accepta, mais quel changement avec son activité précédente et son goût pour les pays exotiques ! Malgré tout, l'enthousiasme et l'activité remarquable de ce pastorien ne firent jamais défaut et Calmette eut pour Lille et les habitants du Nord une profonde affection et un dévouement sans faille. Il y créa l'Institut régional qui deviendra en 1898 l'Institut Pasteur de Lille. Il l'organisa et l'anima durant des années. Son labeur y fut incessant, diversifié et créateur, comme en témoignent ses publications et ses réalisations. On peut tenter de les résumer ainsi :

- poursuite des travaux sur les venins et mise au point de la sérothérapie antivenimeuse ;
- gestion des eaux usées et mise en place d'une station d'épuration modèle ;
- étude et prévention de l'ankylostomiase chez les mineurs ;
- création d'une chaire de Microbiologie et d'Hygiène ;
- organisation de stages et d'un enseignement spécifique pour les pastoriens coloniaux ;
- travaux sur la tuberculose.

Sous l'impulsion de Calmette l'Institut Pasteur de Lille devint un centre de rayonnement pour l'enseignement et la recherche. Mais il est aussi important de noter

l'intérêt qu'il porta dès son arrivée aux questions d'hygiène concernant le terrain où il évoluait. Il fut en effet très concerné par les maladies des mineurs, par la pauvreté, par la tuberculose qui faisait des ravages, témoignant ainsi à la fois d'un grand bon sens et d'un humanisme ambitieux.

À ces tâches s'ajouta la surveillance des Instituts d'Outre-mer qui se multiplièrent depuis 1891 : en Asie (Saïgon, Nha-Trang, Hanoï), en Afrique du Nord (Tunis, Alger, Tanger, Casablanca), et en Afrique sub-saharienne (Dakar, Brazzaville, Tananarive).

## **TRAVAUX SUR LA TUBERCULOSE ET LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE**

L'intérêt de Calmette pour la tuberculose s'est affirmé dès son arrivée à Lille, sur le constat des ravages qu'elle produisait dans les milieux très défavorisés. Pour 220 000 habitants on dénombrait alors 6 000 tuberculeux indigents suivis dans les bureaux de bienfaisance de Lille, les malades propageant autour d'eux la redoutable maladie. Chez les enfants de 0 à 1 an la mortalité était de 20 % et la tuberculose représentait 30 % des décès. Pour pallier à cette dissémination Calmette créa dès 1901 le préventorium qui portera le nom d'Émile Roux, jouant le rôle de dispensaire anti-tuberculeux. Il fut suivi par la création des sanatoriums. Calmette développa d'emblée et conjointement à l'organisation de la lutte antituberculeuse une recherche intense sur l'infection bacillaire. Toutes les étapes de cette recherche sont parfaitement décrites dans son remarquable ouvrage intitulé *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, qu'il publia en 1920. Camille Guérin, vétérinaire et chef de laboratoire, travailla avec Calmette sur l'atténuation du bacille tuberculeux et sur le mécanisme de l'infection de 1905 à 1915, date de l'occupation de Lille par l'Allemagne. Durant ces longues années de recherche leur amitié devint très solide. La première guerre mondiale fit marquer une pause dans leurs travaux et leur apporta de lourdes épreuves.

## **LA GUERRE DE 1914-1918**

Juste avant la guerre, le 16 mars 1914, le frère d'Albert Calmette, Gaston Calmette, Directeur du *Figaro*, fut assassiné par Madame Caillaux épouse du ministre des finances.

Après la déclaration de guerre Calmette fut chargé d'organiser les hôpitaux militaires auxiliaires de la 1<sup>re</sup> Région militaire à Lille. En 1915 Lille fut occupée par l'armée allemande et l'Institut Pasteur fabriqua les sérums et vaccins pour la population. Les travaux avec Camille Guérin cessèrent en partie.

Le 12 janvier 1918, Madame Calmette fut déportée comme otage en Allemagne, internée au camp de Holzminden près de Brunswick, en Basse-Saxe, avec 25 autres otages lillois sur un total de 400 otages de la région, choisies parmi les épouses de notables. Les conditions d'hygiène, d'hébergement et d'alimentation furent

déplorables. À la suite d'une convention d'échange de prisonniers de guerre, Émilie Calmette sera libérée le 19 juillet 1918, dans un pitoyable état de santé.

En 1918 Madame Guérin décéda d'une méningite tuberculeuse.

## **LES RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE : PHYSIOPATHOLOGIE, MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

Albert Calmette et Camille Guérin travaillèrent de nombreuses années sur la tuberculose. Pour Calmette ce sera pendant un quart de siècle et jusqu'à sa mort son principal thème d'action. Il suffit de parcourir la liste de ses publications pour s'en persuader. Il étudie d'abord la physiopathologie de la tuberculose et essaie d'aborder la compréhension de l'immunité antituberculeuse. Les deux voies essentielles de pénétration du bacille tuberculeux sont la voie respiratoire et la voie digestive. Mais pour Calmette la voie digestive paraît plus importante et il aborde largement ce problème par l'étude expérimentale chez l'animal. Il faut souligner ici l'heureuse symbiose du médecin et du vétérinaire dans ce processus de découverte grâce à la collaboration incessante des deux hommes [5].

C'est en observant les réactions immunitaires au bacille tuberculeux chez les animaux que Calmette conçut peu à peu le projet de protéger l'homme contre la tuberculose par une sérothérapie ou par un vaccin.

## **LA TUBERCULINE, L'INDEX TUBERCULEUX ET LES ENQUÊTES**

Parallèlement et dès le début du xx<sup>e</sup> siècle Calmette avait beaucoup travaillé sur les propriétés de la tuberculine. Il n'avait eu de cesse, comme Robert Koch, de purifier ce produit complexe pour pouvoir l'utiliser comme test de l'infection tuberculeuse. Grâce à cela, et dès 1911, il put mettre en œuvre de véritables enquêtes épidémiologiques sur l'infection tuberculeuse à Lille. Il montra alors que 86 % des personnes testées et âgées de plus de 15 ans avaient une réaction tuberculinique positive. On nomma ce taux « index tuberculeux ». À la suite de ce travail, de multiples enquêtes se développèrent dans les pays d'Outre-mer sous l'impulsion des pasteuriens. On put ainsi dresser un tableau précis de l'épidémiologie de la tuberculose en fonction des pays, des âges et des milieux sociaux. La diffusion de la tuberculose dans les populations explorées était si importante que son éradication parut impossible à Calmette et qu'il se tourna vers la recherche d'un moyen de prévention. Il lui parut nécessaire de disposer d'un vaccin pour contrôler le redoutable fléau.

## **LA RECHERCHE D'UNE PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE**

Il est intéressant de rappeler que Calmette s'est d'abord tourné vers la protection passive, à savoir la sérothérapie. La recherche d'une immunisation passive était dans

la droite ligne des travaux d'Émile Roux ou de Behring sur la sérothérapie antidiptérique. Mais, très vite, Calmette constata que même avec des sérums d'animaux hyperimmunisés il ne pouvait inhiber le pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux, et cela aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* chez des cobayes.

Quand commença-t-il réellement à concevoir l'idée d'un vaccin ? Il est difficile de l'affirmer avec précision tant ses travaux furent riches et variés à cette époque. En 1924 Calmette et Guérin écrivaient dans les *Annales de l'Institut Pasteur* qu'ils avaient œuvré depuis 20 ans pour « mieux comprendre le mécanisme de l'infection bacillaire ».

Depuis 1905 Calmette voulait cerner les conditions nécessaires « pour conférer aux organismes la résistance aux contaminations naturelles ou artificiellement provoquées ». En même temps que se déroulaient leurs multiples expériences sur la physiopathologie de la tuberculose Calmette et Guérin mettaient au point l'atténuation de la virulence d'un bacille tuberculeux bovin par une méthode de culture originale.

## LA DÉCOUVERTE DU VACCIN BCG

La découverte du BCG est partie d'une souche de bacille bovin, dite « lait Nocard », que les deux bactériologistes repiquaient sur pomme de terre glycinée. Mais comme ils désiraient obtenir un vaccin purifié ils devaient émulsionner les colonies de la culture. Or, les colonies rugueuses étaient peu émulsionnables : pour cette raison Calmette et Guérin se servirent de la bile de bœuf qui rend les colonies émulsionnables et — Guérin l'écrit — la répétition des cultures sur ce milieu bilité fit perdre peu à peu la virulence du bacille. On repiqua cette souche tous les 20 à 25 jours, et c'est au bout de 230 passages en 13 années que Calmette et Guérin observèrent que le nouveau bacille était complètement atténué et ne réversait plus vers la virulence.

On ne peut qu'admirer sans réserve la ténacité de ces deux microbiologistes et de leurs équipes qui, durant treize années, repiquèrent 230 fois le bacille, afin de s'assurer de sa stabilité, de sa non réversion, de son innocuité. On lui donna le nom de bacille de Calmette et Guérin ou BCG. On l'utilisera d'abord comme vaccin chez les animaux de 1912 à 1915, pour juger si cette nouvelle bactérie était bien stable et inoffensive chez l'animal. La perte du pouvoir pathogène observée chez les bovins ne s'accompagnait nullement d'une perte d'immunogénicité : les taux d'anticorps sériques des animaux recevant ce bacille tuberculeux modifié étaient en effet très élevés. *Bref, ce bacille atténué n'était plus virulent mais toujours immunogène chez l'animal.*

## L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS : 1919-1933. LA VACCINATION DES ENFANTS PAR LE BCG

Calmette revint à Paris en 1919 comme sous-directeur de l'Institut Pasteur, où il recréa les laboratoires de recherche sur la tuberculose et développa ensuite avec ses

collaborateurs le laboratoire de production du BCG. En 1919 il fut élu à l'Académie de médecine dont il suivait régulièrement les activités.

Dès 1912, en utilisant le BCG chez les animaux, en particulier chez les bovidés mais également chez les singes en France et en Afrique, Calmette et Guérin avaient conclu à la valeur protectrice du vaccin et à son innocuité [6]. Il était apparu évident à Calmette que la vaccination devait se faire très tôt chez les enfants et si possible chez le nouveau-né, surtout en cas de contage tuberculeux familial. En 1921 Calmette disposait donc d'un vaccin sûr d'après les expérimentations animales et il décida de faire la première vaccination humaine, vaccination qui se faisait alors par la voie buccale. Il confia cette première vaccination, non sans une très grande appréhension, au Docteur Weill-Hallé, pédiatre et médecin de l'hôpital de La Charité. Celui-ci vaccina un nouveau-né dont la mère venait de mourir de tuberculose. La grand-mère, qui gardait le nourrisson, était elle-même atteinte et contagieuse. Ce fut un succès puisque le nourrisson ne mourut pas et qu'il eut un développement normal, sans tuberculose, pendant les 10 années que dura sa surveillance.

Entre 1922 et 1924 Weill-Hallé et Turpin vaccinèrent 217 nourrissons avec succès, car aucun ne succomba à la tuberculose. Après les premières publications de ces bons résultats, les médecins demandèrent à pratiquer la vaccination par le BCG: en 6 mois 5 183 nouveau-nés furent vaccinés à Paris et en France, le vaccin étant produit par l'Institut Pasteur. En échange les médecins vaccinateurs remplissaient une fiche de renseignements qu'ils adressaient à Calmette, élément essentiel et déjà moderne pour le suivi d'une prévention. C'est ainsi que l'on a pu rapidement évaluer l'efficacité du BCG, à une époque où la tuberculose était un fléau effroyable. La mortalité par tuberculose chez les enfants de 0 à 1 an vivant dans un foyer familial contaminé était de **25 à 30 %** à cette époque, alors qu'elle n'était plus que de 0,7 % chez les enfants nouveau-nés vaccinés par le BCG. Les autres causes de décès étaient d'origine non tuberculeuse. Fait important: la moitié des premiers vaccinés, soit 586 enfants sur 1317, vivaient au contact de malades tuberculeux bacillifères. L'efficacité du BCG contre la tuberculose grave mortelle était donc de 93 % [7, 8]. La voie intradermique fut utilisée plus tard en 1926 ; elle permettait de réduire considérablement la quantité de bacille BCG utilisé, comme le soulignent Weill-Hallé et Turpin à l'Académie de médecine en 1927.

### **La conférence sur le BCG à la Société des nations en 1928**

Très vite la vaccination par le BCG se propagea au monde entier. En 1928, sept ans après la première vaccination par Weill-Hallé, 116 000 enfants avaient été vaccinés en France ; on avait calculé que la vaccination des nourrissons par le BCG avait réduit la mortalité par tuberculose de trois-quarts. Fort des excellents résultats obtenus Calmette prépara alors les documents nécessaires à une grande réunion sur le BCG, organisée par la Société des Nations (SDN) en 1928. Cette Conférence internationale était due à l'initiative d'Émile Roux. Elle fonctionna avec trois commissions composées de bactériologistes, de cliniciens et de vétérinaires,

regroupant des spécialistes éminents de plusieurs pays. Ils furent unanimes sur l'intérêt du vaccin et rendirent les conclusions suivantes :

- le vaccin BCG administré per os ou par voie intradermique ne donne pas de tuberculose virulente chez l'enfant,
- la valeur de l'immunité conférée requiert une étude plus prolongée,
- la prophylaxie de la tuberculose bovine doit être encouragée en vaccinant les bovidés par le BCG.

Ces conclusions et les données épidémiologiques furent rapportées à l'Académie de médecine le 6 novembre 1928 par Léon Bernard [9]. Lors de la même séance Albert Calmette communiqua sur les résultats favorables de la vaccination BCG de 3657 enfants nés de mère tuberculeuse, bien suivis, sur les 116 000 nouveau-nés vaccinés entre 1924 et 1928 [10]. Mais un débat et des polémiques s'instaurent entre Calmette et des détracteurs du vaccin, dont le plus actif fut un membre de l'Académie, José Lignières. Sans être un franc adversaire il remettait pourtant en cause l'innocuité du vaccin BCG ainsi que les méthodes statistiques de mortalité tuberculeuse utilisées par Calmette. Émile Roux fit à cette époque une défense très vigoureuse et Calmette rédigea de multiples et longues réponses, que l'on peut lire dans le Bulletin de l'Académie de médecine. Il ne put cependant jamais convaincre Lignières de la qualité scientifique de ses travaux. Malgré ces oppositions la plupart des médecins vaccinateurs français de l'époque étaient satisfaits des résultats du BCG, tant le fléau tuberculeux était préoccupant à cette époque et la mortalité des enfants considérable. D'ailleurs, en 1930, l'UICT (Union internationale contre la tuberculose) affirma l'intérêt de ce vaccin pour tous les pays de la planète.

## **LE DRAME DE LÜBECK**

Malheureusement, la même année, éclata au milieu de ces résultats encourageants et de ces efforts multiples, un véritable drame pour le BCG et pour Albert Calmette, l'affaire de Lübeck.

En 1930 on apprit que des enfants vaccinés par le BCG étaient décédés en Allemagne, à Lübeck. La presse rapportait que 71 enfants sur 250 vaccinés étaient décédés de tuberculose grave. La souche de BCG avait été fournie en 1929 à l'hôpital de Lübeck par le service de la tuberculose de l'Institut Pasteur. Le laboratoire de l'hôpital avait préparé son vaccin BCG à partir de la souche et ce vaccin, après des tests, avait servi à vacciner les enfants allemands en 1930. On assista alors à une véritable panique, les polémiques surgissant de toutes parts. Calmette et ses collaborateurs vérifièrent immédiatement que cette souche était inoffensive, puisqu'elle avait servi à vacciner plus de 5 000 enfants en France, sans qu'aucune maladie ni décès ne soient rapportés. Le constat était le même dans les autres pays qui avaient utilisé le même vaccin. Une longue enquête se déroula en Allemagne pour instruire



le procès, les familles demandant, à juste titre, réparation. Pour compliquer la situation les cultures virulentes du bacille BCG de Lübeck avaient été détruites. Mais on commençait à penser que la culture de BCG avait été contaminée par une souche de bacille tuberculeux virulent. La Conférence internationale sur la tuberculose réitéra néanmoins ses félicitations à Calmette, les autorités allemandes elles-mêmes reconnaissant l'innocuité du vaccin BCG. En 1931 l'Académie de médecine affirma sa confiance dans le BCG par la voix d'Edmond Lesné, à la suite d'un travail en commission dédiée au BCG et Léon Bernard rapporta dans une communication du 22 décembre 1931 les deux conclusions des experts allemands qui innocentèrent le BCG [11] :

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. »

C'est seulement en 1932 que s'ouvrit le procès du BCG, qui compta 76 séances. Albert Calmette se défendit courageusement, entre les avis des experts et la férocité des opposants. Les parents des enfants décédés réclamaient des réparations pour dommages. Cependant les experts étaient formels : le BCG fourni par l'Institut Pasteur n'avait pas reversé, mais le vaccin préparé à Lübeck contenait des bacilles tuberculeux virulents d'une souche retrouvée aussi chez les enfants décédés. Ces bacilles avaient été manipulés dans le même laboratoire où étaient préparées les émulsions vaccinales. Le tribunal innocentait le BCG mais Calmette était épuisé par des années de combat et de polémiques, auxquelles il répondit toujours de façon scientifique et claire.

Nous ne pouvons, dans un si court exposé, décrire toutes les autres activités de Calmette : congrès, surveillance des Instituts Pasteur, charge de rédacteur des *Annales de l'Institut Pasteur*, élection à l'Académie des sciences, etc.

## **DERNIERS TRAVAUX**

Calmette continua, malgré ces souffrances morales, à travailler avec ses collaborateurs sur des projets de nouvelles recherches pour les années à venir. Il était malheureusement victime depuis 1925 d'une surdité qui le gênait de plus en plus en l'isolant de son entourage. Malgré cela il travailla très intensément et développa de nombreux projets qu'il soumettait à ses élèves, comme s'il pressentait une fin prochaine. En 1931 il rédigea aussi sous la forme de souvenirs un assez long testament où il exprimait tout ce qu'il avait aimé dans sa vie professionnelle mais aussi tout ce qu'il avait souffert. Néanmoins la passion pour son travail ne le quitta jamais : « J'espère qu'il me sera donné de travailler jusqu'à ce que mes yeux se ferment à la lumière et que je m'endormirai l'âme en paix avec la conscience d'avoir fait ce que j'ai pu », écrivait-il.

Sa santé s'altéra progressivement en 1933. Émile Roux était lui aussi très souffrant et alité. Albert Calmette lui rendit une dernière visite dix jours avant son décès, mais, très malade, il ne put pas retourner voir son maître. Ce dernier lui conseilla d'ailleurs le repos, le 27 octobre 1933. Calmette s'éteignit le 29 octobre, 5 jours avant la mort d'Émile Roux qui disparut le 3 novembre 1933. Albert Calmette repose à Jouy-en-Josas, où il possédait une maison qu'il aimait. Sa chère épouse Émilie le rejoindra seulement en 1966 à l'âge de 102 ans. Calmette et Roux disparus, Camille Guérin resta seul pour poursuivre l'œuvre de la vaccination par le BCG, témoignant, jusqu'à la fin, de son attachement à son maître Albert Calmette. Calmette laissait le souvenir d'un grand savant, mais aussi d'un homme affable, très proche de ses élèves et très attaché à ses maîtres et à ses amis, pour lesquels sa fidélité ne fut jamais démentie.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] BERNARD N. et NEGRE L. — Albert Calmette : sa vie, son œuvre scientifique. Paris. Masson, 1939, VII-271 p.
- [2] BERNARD N. — Albert Calmette. In : BERNARD N., BLANCHARD M., DUHAMEL G. — Les initiateurs français en pathologie infectieuse: Pasteur, Roux, Nicolle, Widal, Calmette, Laveran. Paris : Flammarion, 1942. (Bibliothèque de philosophie scientifique), pp. 139-179.
- [3] CALMETTE A. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Paris : Masson édit, 1920, 610 p.
- [4] CALMETTE A. — La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG. Paris : Masson édit, 1928.64 p.
- [5] CALMETTE A., GUÉRIN C. — Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. *Annales de l' Institut Pasteur*, 1911, 25, 625-646.
- [6] CALMETTE A., GUÉRIN C. — Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. *Annales de l' Institut Pasteur*, 1924, 38, 371-398.
- [7] CALMETTE A., GUÉRIN C., WEILL-HALLÉ B. — Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. *Bull. Acad. Natle med.*, 1924, 96, 787-796.
- [8] CALMETTE A., GUÉRIN C., NÈGRE L., BOQUET A. — Résultats des essais de prémuniton des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin BCG (1921 à 1926). *Bull. Acad. Natle med.*, 1926, 95, 182-187.
- [9] BERNARD L. — Rapport de la Conférence technique sur le BCG organisée par la section d'Hygiène de la Société des Nations. *Bull. Acad. Natle med.*, 1928, 100, 1087-1096.
- [10] CALMETTE A. — Pratique et résultats actuellement connus de la vaccination préventive de la tuberculose des enfants du premier âge par le BCG en France, du 1<sup>er</sup> Juillet 1924 au 1<sup>er</sup> Juillet 1928. *Bull. Acad. Natle med.*, 1928, 100, 1096-1108.
- [11] BERNARD L. — Le drame de Lübeck et le BCG. *Bull. Acad. Natle med.*, 1931, 106, 673-682.