

DÉCÈS

M. le **Président** annonce le décès survenu à Paris le 12 avril 1979, de M. **Georges Bouligand**, Correspondant pour la Section des Sciences mécaniques.

La notice nécrologique d'usage sera déposée en l'une des prochaines séances.

DÉSIGNATIONS

M. **Maurice Ponte** est désigné pour étudier la candidature de M. **Jean Denizet** au poste de Professeur associé au *Conservatoire national des Arts et Métiers*.

EXPOSÉS ET COMMUNICATIONS

Présentation par M. **Jean Dorst** d'une Note intitulée : *Première découverte de restes osseux de la Tortue terrestre de la Réunion, Cylindraspis Borbonica*, par M. **Roger Bour**.

NOTICES NÉCROLOGIQUES OU BIOGRAPHIQUES
SUR LES MEMBRES OU LES CORRESPONDANTS

Notice nécrologique sur BERNARD HALPERN,
Membre de la Section de Biologie humaine et Sciences médicales,
par M. **Etienne Wolff**

J'ai retardé jusqu'à ce jour l'honneur et le devoir d'évoquer devant vous Bernard Halpern. Comment peut-on parler de Bernard Halpern au passé, alors que nous voyons encore parmi nous son bon sourire, que nous entendons sa voix chaude et rassurante, et qui a rassuré tant de nos amis. Et que vous dire de sa vie aventureuse, commencée dans le drame et finie dans la désolation, à la fois trop courte et si riche? Elle fut orientée vers trois grands axes : le progrès de la science, le progrès de la médecine, l'exercice de l'art médical. On ne peut dire dans quel domaine il fut le plus efficace, le plus actif. Tournons-nous d'abord vers la médecine pratique, qu'il exerçait avec le plus grand art et le plus grand désintéressement. C'était de sa part pur dévouement envers ses amis, proches ou lointains, envers n'importe quel être souffrant dont il savait atténuer ou guérir la souffrance. Son diagnostic était d'une grande sûreté, sa connaissance des états pathologiques d'une finesse et d'une profondeur rares, son ascendant moral prodigieux. Quelqu'un de notre entourage ou de notre connaissance était-il atteint d'un trouble mystérieux ou banal : « Avez-vous vu Bernard Halpern? » « Allez voir Bernard Halpern » lui conseillait-on. On était sûr que Halpern viendrait à bout de son mal.

Il n'était pas même nécessaire de donner ce conseil. Halpern apprenait-il que l'un de nous était dans l'inquiétude? Il arrivait aussi vite qu'il pouvait, à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit, non sans parfois se heurter à quelque difficulté administrative hospitalière. N'importe! Sa présence seule apportait déjà l'espoir, le soulagement. Il émanait de lui une grande sûreté, il prenait avec fermeté la direction des opérations, il était là, les craintes s'évanouissaient. Combien de fois lui est-il arrivé, rendant visite à un ami dans une clinique, d'être consulté par le personnel médical pour un autre patient dont l'état se révélait alarmant?

Combien de malades n'a-t-il pas sauvés à l'improviste? Bernard Halpern était là pour tous, avec son bon sourire, ses mots réconfortants, et le traitement approprié. Dans le dédale des nouvelles techniques comme de l'ancienne pharmacopée, il voyait clair et il savait choisir. Il avait à la fois les qualités du grand médecin de famille, et celles du grand consultant. Il alliait celles du généraliste et du spécialiste. Il pratiquait tout naturellement cette belle médecine humaine, humanisée, qui doit partir du cœur et de l'âme pour être accomplie. Halpern avait ce don. Pendant la guerre, il avait dû se replier dans l'Ardèche, où il avait adopté le dur métier de médecin de campagne, faute de pouvoir exercer une autre profession. Ce métier lui avait beaucoup plu, malgré ses difficultés, ses fatigues, les risques qu'il courait alors. Bernard Halpern s'accommodait de toutes les situations, pourvu qu'il pût mettre au service d'autrui son véritable génie clinique.

Si j'ai commencé par cette face de sa personnalité, c'est qu'elle apparaissait aux yeux de tous — scientifiques et profanes : une bonté rayonnante, mise au service d'une science immense. Ce trait de caractère vaut la peine d'être cité au premier plan de son apologie, quels que soient ses autres titres de gloire.

Il est remarquable que cet homme qui avait eu une enfance si bouleversée, si menacée, une vie entrecoupée de tant de péripéties tragiques, ait gardé une telle égalité d'âme, un tel penchant à se dévouer tout entier à de grandes causes.

Nous savons tous ce que fut sa vie, les persécutions des premières années, son idéal, le rêve de son enfance : la France et la liberté. Notre Secrétaire perpétuel, le professeur Robert Courrier, a tracé, en lui remettant son épée d'académicien en 1965, une biographie émouvante de notre confrère. Elle commençait ainsi :

« S'il arrivait à un écrivain de retracer un jour votre vie, le lecteur non informé verrait là une belle œuvre d'imagination... Ce roman, vous l'avez vécu... Malheureux petit Ukrainien, traqué par les Cosaques et déporté en Sibérie à l'âge de 10 ans, vous voici professeur au Collège de France et Membre de l'Institut. » Je renvoie à ce beau texte et à d'autres qui ont retracé l'histoire de sa vie.

Ce que je voudrais ajouter à ces lignes, c'est que Bernard Halpern n'a jamais ménagé sa reconnaissance au pays qui l'a accueilli et adopté. Il exprime sa gratitude « envers la France avant tout, la patrie de mes rêves, la patrie de mon cœur, sinon celle de mes aïeux. Elle m'a donné tout et me l'a offert avec magnanimité ». En échange, il pensait ne jamais pouvoir s'acquitter de sa dette. « Il donnait tout, il ne demandait rien », telle est la ligne de conduite qu'il attribuait à son « patron » Louis Pasteur-Vallery Radot. On peut aujourd'hui l'appliquer à Halpern. Il avait tout donné à la médecine, à la science, à l'humanité.

Si les découvertes de Halpern sont d'une grande variété, la tendance de son œuvre est d'une remarquable unité. Sa pensée originale lui a permis de mettre en évidence des faits entièrement nouveaux et d'orienter les chercheurs de différents pays dans des voies inexplorées, où il a acquis une réputation universelle. Il est resté fidèle, tout au long de sa carrière, à la même orientation d'études, obéissant au principe du Dr Em. Roux : il ne faut pas abandonner.

C'est en 1929 qu'il a débuté. Il était alors étudiant en médecine et venait de passer le concours d'externat. Attiré par les sciences biologiques, il est entré comme aide bénévole, dans le laboratoire de Biologie expérimentale, que dirigeait Jean Gautrelet, directeur à l'École pratique des Hautes Études. Deux ans plus tard, il était nommé préparateur, et, un an

après, chargé de cours à l'École pratique des Hautes Études. Cette ascension rapide sur une voie un peu latérale, et malgré de grandes difficultés matérielles, montre à quel point Halpern était doué. C'est dans le laboratoire de Gautrelet qu'il s'initia à la fois à la recherche et à l'enseignement. En 1937, Docteur en médecine, il occupe le poste de directeur de Recherches pharmacologiques dans une grande industrie chimique, où il se trouve placé sous l'autorité d'un maître de la Chimie organique contemporaine, notre regretté confrère le professeur Marcel Delépine.

Bernard Halpern est réduit à l'inactivité et à la clandestinité pendant une partie de la guerre 1940-1945. Il quitte l'industrie en 1945. Il entre au C.N.R.S., avec le titre de Maître de Recherche, dans le service du professeur Louis Pasteur-Vallery Radot, à l'hôpital Broussais. C'est là qu'il poursuit sa carrière hospitalière, à la tête d'un grand et moderne service d'Allergologie, créé pour lui et par lui.

En 1959, il est directeur à l'E.P.H.E. Enfin en avril 1960, sa notoriété lui vaut une élection brillante à la chaire de Médecine expérimentale du Collège de France, celle-là même qu'avait occupée Claude Bernard.

*
* *

Une idée importante de l'œuvre de Halpern est que les phénomènes immunitaires et les phénomènes d'hypersensibilité doivent relever du même mécanisme fondamental. Dans les processus immunitaires, la formation d'anticorps spécifiques permet à l'individu de surmonter l'infection et de guérir. Cette même réponse immunologique est responsable, dans d'autres circonstances, des phénomènes d'hypersensibilité.

Ce qui donne un intérêt particulier à l'étude des phénomènes d'hypersensibilité, c'est que ces mêmes mécanismes interviennent également dans des processus d'élimination des greffes d'organes et de tissus, lorsque le greffon provient d'un individu non apparenté génétiquement à l'hôte.

Les phénomènes d'hypersensibilité ont encore une portée plus générale, car ils sont liés directement aux processus qui déterminent la spécificité de l'espèce et de l'individu, en particulier la reconnaissance du *moi* et du *non-moi*.

Dans l'œuvre scientifique de Halpern, depuis les premiers travaux sur le mécanisme d'action des venins de serpent jusqu'aux travaux récents sur le renforcement des défenses immunitaires, en passant par l'étude de l'anaphylaxie, de l'histamine, des antihistaminiques de synthèse, sur le système réticulo-endothélial, sur les défenses contre le cancer, on retrouve le même effort pour comprendre le mécanisme immunologique et biochimique des phénomènes. Par une expérimentation rigoureuse, par l'analyse critique des résultats, par la confrontation des faits expérimentaux avec les données chimiques, Halpern a construit peu à peu une œuvre scientifique monumentale. Son nom restera à côté de ceux de grands précurseurs, tels Metchnikoff, Richet et Portier.

Si je commence par évoquer ses travaux sur les venins de serpent, ce n'est pas seulement pour respecter l'ordre chronologique, c'est surtout pour montrer que dès 1934-1935 il s'était intéressé aux médiateurs chimiques endogènes. Halpern a suggéré que le venin de vipère agit grâce à la libération de l'histamine endogène. C'était une hypothèse qui paraissait alors audacieuse. Cependant cette conception fut confirmée d'une manière retentissante quelques années plus tard. Dès 1935, Halpern entrevoyait que certains processus pathologiques relèvent d'un mécanisme indirect, provoquant la libération de substances toxiques

contenues normalement dans les cellules. On mesure le chemin parcouru depuis par cette idée prophétique.

Halpern a apporté une contribution personnelle considérable à la causalité et aux manifestations de l'anaphylaxie. Il a montré que ce phénomène, lié à la réaction entre l'antigène et l'anticorps fixé sur la cellule, aboutit à la libération de l'histamine, directement responsable des troubles observés. De nombreuses précisions ont été apportées par Halpern sur la marche du phénomène, que l'on peut analyser *in vivo* et *in vitro*, grâce à la technique de la sensibilité passive, qui consiste à injecter à un animal neuf du sérum d'un animal sensibilisé.

Halpern et ses collaborateurs ont montré qu'il est possible de provoquer l'apparition de processus de sensibilisation, suivis de lésions graves, chez le Singe, le Chien, le Cobaye en leur injectant certains broyats cérébraux. Ils ont étudié l'évolution, les caractères et la topographie des lésions diffuses, atteignant à la fois l'encéphale, le cervelet, le bulbe et la moelle épinière.

La création, par un processus purement immunologique, de syndromes pathologiques, qui rappellent certaines affections neurologiques humaines, telles que des encéphalites, la sclérose en plaque, sont d'un intérêt capital. On peut se demander en effet dans quelle mesure une faible dénaturation d'un tissu par des endotoxines microbiennes peut provoquer un processus d'autosensibilisation. Ces travaux (et d'autres réalisés dans ce domaine) ont révélé que des phénomènes d'autosensibilisation sont, en effet, responsables de toute une série d'affections humaines, éventuellement mortelles, et dont la nature est restée longtemps mystérieuse : lupus érythémateux, péri-artérite noueuse, rhumatisme articulaire, diverses collagénoses, etc...

Un autre domaine de pathologie par hypersensibilité est constitué par les affections dites allergiques : asthme, rhume des foins, urticaire, eczéma, allergie médicamenteuse. Bernard Halpern a consacré à ces problèmes toute une série de recherches étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Il a étudié, notamment, la nature des anticorps responsables de l'allergie à des médicaments, les causes et le traitement de l'asthme, de l'urticaire, et bien d'autres problèmes généraux et spéciaux. N'oublions pas qu'Halpern était l'un des plus grands spécialistes de l'allergologie, et qu'on venait le consulter de tous les points du monde dans son Institut de l'hôpital Broussais.

J'en viens maintenant à une des séries de travaux qui a valu à Halpern une des plus solides bases de sa célébrité et qui sont devenues classiques. Il est maintenant bien établi que certaines substances chimiques, présentes à l'état normal sous forme de précurseurs inactifs dans les cellules, ont un rôle de médiateurs physiologiques; mais elles sont susceptibles de causer, par excès ou par défaut, des troubles pathologiques plus ou moins graves. L'histamine est le type de ces substances. Il est probable que l'histamine intervient dans toute réaction inflammatoire. Elle est en tout cas responsable des processus pathologiques de l'anaphylaxie et de l'hypersensibilité.

C'est à Halpern que nous devons la plupart des découvertes dans ce domaine. Il a montré que :

- 1° l'histamine est une substance ubiquitaire, que l'on retrouve dans tous les tissus.
- 2° la répartition de l'histamine est inégale : ce sont les tissus du revêtement cutanéomuqueux qui sont les plus riches en histamine.

3° l'histamine est un véritable constituant cellulaire, puisque la quantité d'histamine, présente dans les humeurs circulantes, ne constitue qu'une fraction infime de la masse de l'histamine.

4° l'histamine existe dans l'organisme sous forme d'un précurseur inactif. En fait, elle se trouve dans la cellule sous deux formes biochimiques : une grande partie est entièrement labile et peut être mise en liberté par toute une série de stimulus physiologiques ou pathologiques. L'autre fraction semble être « fixée » et ne peut être libérée qu'après la destruction des cellules et le traitement par des réactifs forts.

On savait que l'histamine joue un rôle éminent dans le phénomène anaphylactique. On sait maintenant, grâce aux travaux d'Halpern et de son École, qu'il existe des substances chimiques capables de provoquer une libération d'histamine, sans sensibilisation préalable. On les a groupées sous le nom de substances histamino-libératrices. Elles peuvent être schématiquement divisées en deux groupes : des amines basiques, et des polymères macromoléculaires naturels et synthétiques, qu'a étudiés l'École Halpern.

L'injection d'une des substances histamino-libératrices produit chez l'animal et chez l'Homme un syndrome très caractéristique; chez le sujet normal, les symptômes provoqués par une de ces substances sont identiques à ceux causés par une injection d'histamine. Chez les allergiques, l'injection d'une substance histamino-libératrice va déterminer les symptômes propres à la maladie spontanée : par exemple urticaire ou asthme.

Parmi les nombreux résultats obtenus par Halpern avec les substances histamino-libératrices, il y en a un qu'il faut particulièrement souligner : c'est l'action des hormones cortico-surréaliennes sur la biosynthèse de l'histamine.

C'est par ces recherches sur l'histamine qu'Halpern a essayé d'élucider non seulement le mécanisme des réactions d'hypersensibilité, mais aussi celui de la réaction inflammatoire en général.

Halpern découvrait l'intérêt théorique et pratique des antagonistes de l'histamine pour l'étude des phénomènes d'hypersensibilité. Sa contribution à ce domaine a été décisive. En 1942, il a décrit les propriétés antihistaminiques et anti-anaphylactiques de différents corps, qui ont abouti à la découverte de l'antergan. Ce composé représente le *premier* des médicaments de cette famille pharmacologique, qui ait été utilisé avec succès en thérapeutique. C'est cette découverte qui a donné l'essor que l'on connaît aux recherches sur les antihistaminiques.

En 1945-1946, Halpern a décrit les propriétés physiologiques et les effets thérapeutiques des dérivés de la phénothiazine. Parmi les produits étudiés, un corps a retenu plus particulièrement son attention : c'est celui qui est connu généralement sous le nom de phénergan.

Les dérivés de la phénothiazine ne sont pas seulement intéressants par leurs propriétés antihistaminiques et anti-anaphylactiques, ils ont fourni à la thérapeutique des médicaments précieux par leurs effets psycho-sédatifs et neuroleptiques, et elles ont beaucoup de propriétés spécifiques sur les dérivés du système nerveux central et végétatif. D'une façon générale, on peut dire qu'elles ont des effets neurodépressifs. La fixation d'un chlore sur la phénothiazine augmente beaucoup les effets sédatifs et dépressifs de cette substance, donnant ainsi naissance à la chlorpromazine ou largactil. Par la découverte des propriétés de ces substances, Halpern inaugurerait encore un nouveau domaine, celui de la psychopharmacologie, et de la thérapeutique des maladies mentales par des agents chimiques. On en connaît aujourd'hui l'immense développement.

Il faudrait citer bien d'autres sujets, où Halpern a joué un rôle dominant et apporté des résultats originaux. Parmi eux des recherches approfondies sur le système réticulo-endothélial, qui constitue une des défenses les plus actives, disséminées dans de nombreux organes, contre l'invasion de corps étrangers. Halpern et ses collaborateurs ont dégagé des lois quantitatives de la fonction phagocytaire et mis en évidence bien des aspects encore inconnus de la phagocytose, en particulier « la phagocytose discriminative ». Ce phénomène s'observe lorsque deux types de particules ou de colloïdes sont injectés simultanément dans l'organisme. Par exemple des hématies étrangères et une suspension de particules de carbone. Les cellules R. E. phagocytent d'abord les particules de carbone, et c'est seulement quand toutes celles-ci auront disparu qu'elles s'attaqueront aux hématies. Ce phénomène de phagocytose discriminative n'est pas seulement une curiosité physiologique, il joue probablement un rôle dans les cycles métaboliques de nombreuses substances (lipides, cholestérol, etc.)

Halpern a montré que l'on peut stimuler le système réticulo-endothélial par certaines substances biologiques, par exemple par des endotoxines extraites de bactéries Gram +, particulièrement par le B.C.G. Grâce à ces extraits l'animal peut résister à une infection qui aurait été sûrement mortelle.

On voit se manifester dans ce travail le souci qui sera à l'origine d'une des recherches les plus importantes des dernières années : en 1963, Bernard Halpern publie avec A. R. Prévot, G. Biozzi et coll., un article montrant que le *Corynebacterium parvum*, une bactérie anaérobie pathogène, préalablement tuée par la chaleur, stimule l'activité du système réticulo-endothélial de la Souris. C'est l'occasion d'un véritable tournant dans l'activité de Bernard Halpern et de ses collaborateurs. Non point qu'il change de préoccupation. Mais il applique ses principes et ses méthodes à un nouveau matériel : le cancer. Dès lors il ne cessera de consacrer ses efforts à ce problème.

Ce sont d'abord des recherches sur le comportement *in vitro* des cellules cancéreuses, montrant que celles-ci se groupent en grands amas globuleux, alors que les cellules normales ne forment que de petits agglomérats.

C'est ensuite une considérable série de travaux sur le renforcement de la résistance aux cancers par des traitements aux extraits de *Corynebacterium parvum*. Il est impossible en quelques mots de donner une idée de cette somme de résultats. Cet immense effort a abouti en 1974 à une réunion internationale qui s'est tenue au Collège de France, et où plus de 100 savants de nombreux pays ont présenté des rapports ou des discussions, qui se sont matérialisés dans un volume intitulé *Corynebacterium parvum*.

En l'espace de 10 ans, sous l'impulsion de Bernard Halpern, cette petite Bactérie était devenue une vedette mondiale.

Si l'on voulait tirer une conclusion de cette floraison de travaux sur le cancer, je dirais qu'au point de vue expérimental Halpern a définitivement établi que cette Bactérie fournit un puissant immunostimulateur, appartenant à la catégorie nouvelle des immunostimulateurs non spécifiques, et qu'il en a montré les propriétés et le mode d'action. Au point de vue de son utilisation en clinique humaine, on peut dire sommairement que des progrès sont chaque jour enregistrés, et qu'un grand espoir est né.

Ainsi Bernard Halpern a marqué son temps à tous égards : au point de vue humain, au point de vue médical, au point de vue scientifique. Ce fut un homme de grand talent et de grand cœur. Il est d'usage de mentionner les titres les plus éclatants de celui qui nous a quittés. Bernard Halpern était Membre de l'Académie des Sciences, de l'Académie de

Médecine, de plusieurs académies étrangères, docteur *honoris causa* de nombreuses universités, Commandeur de la Légion d'honneur, Médaille d'Or du C.N.R.S. Tels sont quelques-uns des titres de celui qui méritait tous les honneurs et toutes les récompenses. Madame Renée Halpern fut sa compagne des mauvais et des bons jours, elle illumina sa vie de son incomparable amour, de son admirable talent artistique, de sa fantaisie primesautière. A elle, à ses deux filles, à son fils vont notre inaltérable affection et notre sympathie.

Je voudrais ajouter un dernier mot. Madame Renée Halpern, qui n'a pu assister à cette séance, vient de me faire savoir qu'elle crée une Association Bernard Halpern qui attribuera chaque année une bourse de 20 000 F destinée à un jeune chercheur en immunobiologie. A notre amitié s'ajoute notre reconnaissance.

SÉANCES

La séance du lundi 30 avril est remise au mercredi 2 mai 1979 et ne sera pas suivie de Comité secret.

OUVRAGES PRÉSENTÉS OU REÇUS

M. le Secrétaire perpétuel signale parmi les pièces imprimées de la Correspondance :

1° *Carbocyclisations et hétérocyclisation de dérivés orthodibenzylés par action du soufre et Étude de nouveaux systèmes aromatiques possédant des propriétés diéniques* : [2] *benzothiéno [5.6-g] phtalazines, thiéno [3.4-g] phtalazines et leurs analogues furanniques*, par LUCETTE et YVES LEPAGE (Développements de Notes parues aux *Comptes rendus*);

2° Centre national de la Recherche scientifique. C.N.R.S. : *Faune de Madagascar*, n° 51 : *Insectes Coléoptères, Staphylinides, Oxytelidae, Osorinae*, par HENRI COIFFAIT;

3° Office national d'Études et de Recherches aérospatiales O.N.E.R.A. Note technique n° 1978-1 : *Synchronisation d'horloges dans le domaine 100 ps*, par JEAN-PATRICK MOREAU (Thèse, Paris);

4° Id. Note technique n° 1978-7 : *Influence de la turbulence sur la combustion d'hydrocarbures dans un foyer « homogène »*, par CLAUDE BONNIOT (Thèse, Paris);

5° Id. Note technique n° 1978-9 : *Effets d'ordre dans les alliages de métaux de transition en relation avec leur structure électronique*, par GUY TRÉGLIA (Thèse, Strasbourg);

6° Proceedings of the XIth Hellenic ophthalmological Congress. *Tumours of the Eyeball*. Thessalonique, 15 au 18 juin 1978;

7° Royal Society of London. *Yearbook 1979*;

8° The Nasa History series: *The partnership. A history of the Apollo-Soyuz Test Project*, par EDWARD CLINTON EZELL et LINDA NEUMAN EZELL.

A 16 h 20 mn, l'Académie se forme en Comité secret.

La séance est levée à 18 h 20 mn.

R. C.

[1] *Comptes rendus*, série C : 272, 1971, p. 2205; 274, 1972, p. 2212; 278, 1974, p. 541; 280, 1975, p. 897 et 282, 1976, p. 555.