

Les découvertes de Gaston Ramon et sa place dans l'épopée vaccinale (1922-1926)

par Alain PHILIPPON¹

RÉSUMÉ

Après plus de dix ans de production de sérums antidiphtérique, antitétanique ou antigangréneux chez le cheval, Gaston Ramon a découvert le principe de floculation (1922), celui des anatoxines dont celles diphtérique et tétanique (1923), celui des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité et son corollaire, ou encore les vaccinations associées (1926). Une telle réussite scientifique n'a été possible que grâce à un travail acharné de ce vétérinaire, un sens aigu de l'observation et une obsession de la recherche, le tout dans l'isolement d'un « laboratoire » des plus exigus, d'un agencement et d'un appareillage des plus sommaires. D'autres innovations pourraient être citées, elles s'inspirent des premières et ont été possibles dans le cadre de collaborations. De telles découvertes lui ont valu d'être le candidat le plus souvent cité pour un Prix Nobel de Physiologie et de Médecine, sans jamais l'obtenir. La diphtérie lui doit enfin son curieux destin dans les pays industrialisés : passer d'une maladie de l'enfance à une zoonose transmise par le chien et le chat chez des patients de plus de 65 ans.

MOTS-CLÉS

Gaston Ramon, formol, anatoxine, diphtérie, adjuvants, immunité, vaccins associés.

INTRODUCTION

Nous sommes entrés dans le centenaire des découvertes vaccinales de Gaston Ramon, qui détient un record de citations pour le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine, sans jamais en avoir été honoré (1). Vétérinaire, il est recruté en 1910 à l'annexe de l'Institut Pasteur de Garches, pour produire divers sérums antitoxiques chez le cheval. Émile Roux,

initiateur de la sérothérapie antidiphtérique dès 1894, lui demande en 1915 un moyen de mieux conserver les sérums équins. Gaston Ramon propose le formol, dont l'utilisation avec succès lui vaut de se voir octroyer un local, mais exigu et sommairement équipé. Animé d'un profond désir de recherche, il découvre les anatoxines en 1923, puis les substances adjuvantes en 1925, apportant une avancée majeure dans la réalisation des vaccins (2).

¹ Professeur émérite, Faculté de Médecine Paris Cité.
Auteur correspondant : Pr Alain Philippon, philippa01@gmail.com

I. SON ENFANCE, SES DÉBUTS

Gaston Léon Ramon (Figure 1), d'origine espagnole, est né le 30 septembre 1886 dans la maison familiale sise rue Prunelle (aujourd'hui 13 rue du Docteur-Roux) à Bellechaume, petit village de 500 habitants à 30 km au nord d'Auxerre (3). Son père est boulanger à Sens où il passe sa jeunesse, à 35 km de Bellechaume. Ramon est un élève discret, studieux et brillant, et figure d'ailleurs sur les listes de plusieurs prix d'honneurs : deuxième prix en français, premier en histoire et géographie, deuxième en mathématiques. Après avoir hésité à s'engager dans des études de pharmacie, il effectue un an de préparation au lycée de Roanne afin de passer le concours d'entrée des Écoles vétérinaires, qu'il obtient brillamment en 1905. Son classement dans les dix premiers lui permet de choisir l'École d'Alfort, qu'il intègre en 1906. Il en sera diplômé en 1910.

Pendant ses études, il montre son intérêt pour les travaux de laboratoire en effectuant un stage en Chimie (Professeur Paul-Gabriel Adam), puis dans celui des Maladies Contagieuses (Professeur Henri Vallée). Ces deux professeurs l'encouragent à s'engager dans cette voie. Ramon entre après concours au Service Vétérinaire de la Seine, où il est embauché à temps partiel comme inspecteur des abattoirs de la Villette. Toujours animé par son désir de recherche, il est présenté par le Professeur Vallée à Émile Roux, disciple de Louis Pasteur et directeur de l'Institut Pasteur. Ce dernier avait besoin d'un vétérinaire pour le service de production des sérums à l'annexe de Garches. Ramon précisera plus tard son désir d'expérimentation dans son volumineux ouvrage de plus de 900 pages, publié en 1957 : *« C'est au cours même de mes 4 années d'études à l'École vétérinaire d'Alfort que j'ai commencé à m'intéresser aux travaux de laboratoire. Les stages de deux années chacun que, durant cette scolarité, j'ai accompli en premier lieu dans le service de Chimie, puis dans celui des Maladies infectieuses rendent compte dans une certaine mesure de la tendance des recherches que j'ai entreprises ultérieurement [...] Ma formation est uniquement vétérinaire. C'est l'enseignement dispensé à l'École d'Alfort qui a développé en moi, le sens de l'observation et qui m'a donné le goût de l'expérimentation »* (2).

II. PREMIÈRE DÉCOUVERTE : LE FORMOL DANS LES SÉRUMS (1915)

Gaston Ramon est alors, tâche ingrate, chargé d'immuniser de nombreux chevaux par injection de



Fig. 1 - Gaston Ramon, dans les années 1920. Ayant épousé en 1917 Marthe Momont, dont la grand-mère paternelle était Marie Roux, sœur d'Émile Roux. Gaston Ramon devint le petit-neveu de celui-ci.

plusieurs toxines, puis de récolter leur sang afin de préparer les sérums antitétanique, antidiphtérique et antigangréneux (Figure 2) (2,3). Le docteur Roux avait constaté que, si l'on vaccine un cheval en lui injectant des doses croissantes de toxine diphtérique, on provoque l'apparition de grandes quantités d'anticorps antidiphtériques. Roux a donc l'idée d'injecter le sérum équin à des enfants atteints du croup ou diphtérie, terrible maladie souvent mortelle. La sérothérapie est ainsi née avec d'importants succès, comme aussi contre le tétanos, la gangrène gazeuse, les morsures de serpents... Mais les principales activités de Ramon se limitent à l'injection des toxines (diphtérique, tétanique, gangréneuse) aux chevaux, à la saignée, à l'obtention de sérums et au titrage de la toxine diphtérique chez le cobaye, selon la technique de Paul Erlich de l'époque. Ce travail est purement technique et astreignant, avec un nombre de chevaux passant de 135 en 1895 à 1462 en 1916.

En 1915, Roux lui demande de chercher un antiseptique efficace pour pallier les contaminations microbiennes des sérums, qui sont exigés en quantité croissante en raison de la guerre. Ramon propose, avec succès, l'aldéhyde formique ou formol. En effet, à Alfort, son chef de travaux pratiques

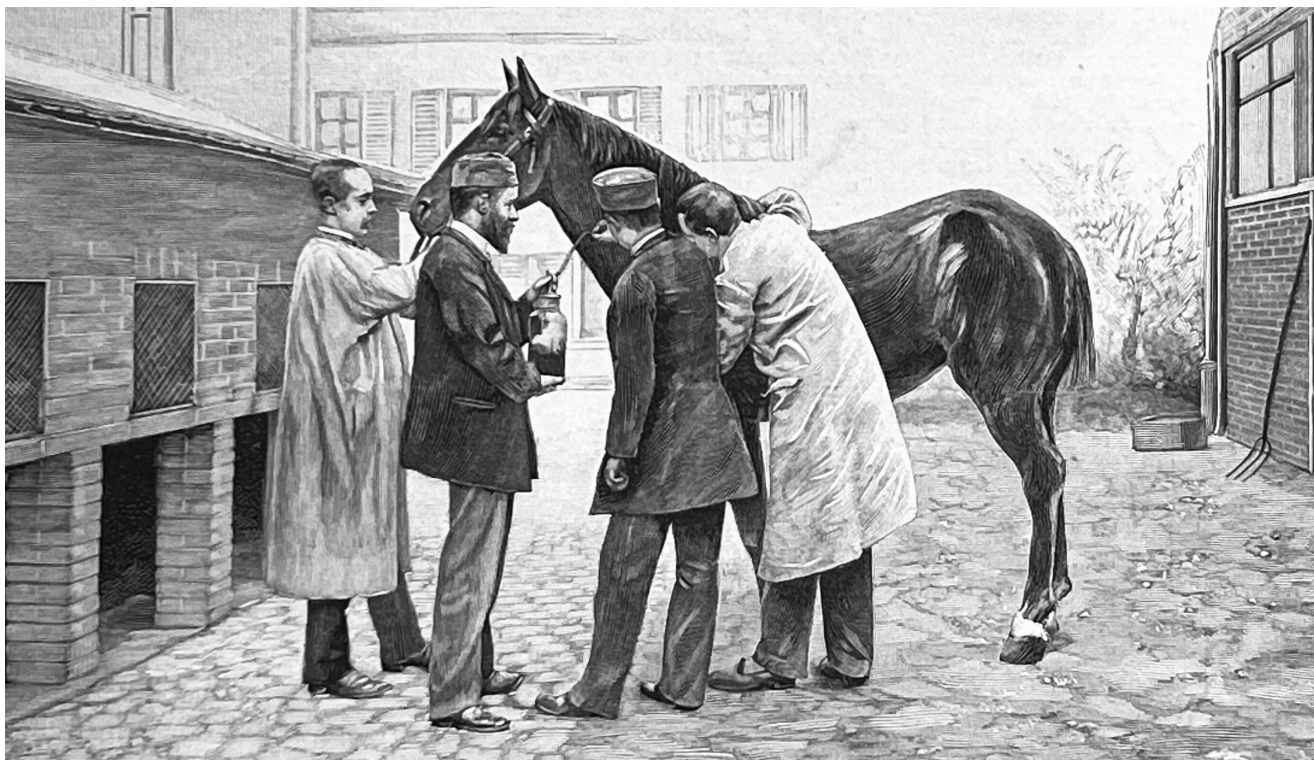


Fig. 2 - Prélèvement de sang chez un cheval immunisé

en chimie lui avait enseigné l'utilité d'ajouter un dé à coudre de formol dans un litre de lait afin de prévenir son altération, tout en laissant son analyse chimique possible. Ramon ajoute le chauffage à 55°C, déjà utilisé plusieurs années auparavant par Louis Pasteur pour la conservation des vins (pasteurisation) (2). Cette découverte anodine aura un rôle très important dans sa carrière future. En effet, pour ses premiers travaux, on met à sa disposition en 1920, une pièce exiguë de quelques mètres carrés, sans laborantin, avec un matériel restreint, comme le rapporte Ramon : « *le matériel et l'appareillage des plus sommaires consistaient en seringues, tubes à essais, une étuve, un bain marie et une lanterne à photographie adaptée* ». C'est cette lampe à photographie qui jouera un grand rôle dans sa deuxième découverte : la réaction de floculation (2).

III. DEUXIÈME DÉCOUVERTE : LA FLOCCULATION (1922)

Disposant de toxines, d'antitoxines, d'un bain-marie, de tubes de verre, de seringues et de pipettes, Ramon découvre fortuitement que l'adjonction de formol au mélange toxine-antitoxine préalablement

chauffé à 37°C entraîne une réaction de floculation : de fins flocons, visualisés dans le tube de verre grâce à une vieille lampe de projection, apparaissent d'abord uniformément répartis, puis s'agglutinent (2). Cette floculation est d'autant plus intense que les mélanges de toxine et d'antitoxine se sont saturés. Cette observation permet alors une nouvelle méthode de dosage *in vitro* de l'antitoxine diphtérique, plus rapide et moins coûteuse que l'épreuve *in vivo* de Paul Ehrlich par injection au cobaye.

À l'époque, une saignée de cheval exige l'utilisation d'une dizaine de cobayes pour mesurer son pouvoir antitoxique (3). La floculation ou forme d'immuno-précipitation est un phénomène d'agrégation de matières en suspension. Or, en sédimentant, les flocons permettent un processus d'enrichissement. Cette méthode révolutionnaire, largement diffusée et utilisée par les immunologistes, permet donc de doser la quantité d'antitoxine contenue dans un sérum ou d'apprécier la valeur immunisante d'une toxine ou anatoxine. Toutefois, cette méthode est peu satisfaisante pour l'anatoxine tétanique, car l'affinité moindre de l'antitoxine tétanique pour l'anatoxine mène à une lecture difficile (3).

IV . TROISIÈME DÉCOUVERTE : LES ANATOXINES (1923-24)

A. Vaccins : les principales étapes

1. Vaccination jennérienne après la variolisation

Cette étape très importante, car empreinte d'histoire depuis la plus haute Antiquité, fait référence à la notion d'immunité acquise lors de variole (4). Ainsi, toute personne survivant à la variole présente une immunité durable et les rechutes sont rares. Les Chinois avaient noté que les épidémies de variole n'avaient pas la même gravité : si la létalité pouvait atteindre 20 %, survenaient aussi des formes bénignes avec une mortalité réduite. L'idée de favoriser ce type d'infection atténuée afin d'acquérir une immunité ultérieure est à la base de la variolisation préventive.

La variolisation est très utilisée au XVIII^e siècle en Angleterre. À cette époque, une maladie cutanée bénigne de la vache (*vacca* en latin) se caractérise par des vésicules au niveau du pis, qui peuvent affecter les mains des trayeuses. Or, ces personnes semblent protégées de la variole. Le médecin de campagne, Edward Jenner, apporte la preuve expérimentale de cette protection en pratiquant la « variolisation » avec le liquide vésiculaire d'origine bovine ou vaccine. En mai 1796, il dépose par scarification quelques gouttes du contenu d'une pustule d'une trayeuse sur le bras de James Phipps, le fils de son jardinier âgé de 8 ans, indemne de variole (4, 5) (Figure 3). L'enfant, un peu fiévreux, développe

une adénite axillaire, mais retrouve vite la santé. Jenner sait alors que la vaccine est transmissible non seulement de la vache à l'homme (franchissement de la barrière d'espèce), mais aussi d'homme à homme. Il inocule la variole chez l'enfant le 1^{er} juillet et à la fermière, quelques mois après. Puis il répète l'expérience avant de publier les résultats de sa « vaccination » en 1798. La vaccination, devenue obligatoire par la suite en Angleterre, a suscité des émeutes (6), mais la variole a disparu des pays industrialisés (dès 1954 en France).

2. Les vaccins vivants atténués

Cependant, les grandes découvertes relatives aux vaccins sont effectuées par Louis Pasteur (Figure 4) à partir des années 1880 (5,7,8). Élève de l'École normale supérieure en 1843, spécialisé en chimie, Pasteur effectue des missions d'enseignement, en particulier à la Faculté des Sciences de Lille où, à la demande de plusieurs industriels, il fait la découverte des fermentations. Selon le produit de départ, jus de betterave, bière ou encore vin, il convenait de favoriser la fermentation vers la production d'acide acétique, d'acide lactique ou encore d'alcool. Ayant pris conscience de l'importance de certains microorganismes ou microbes, Pasteur commence alors à rechercher les moyens de les combattre. Sollicité en 1863 par l'empereur Napoléon III afin de relancer l'exportation de vins, pénalisée par une qualité inégale (notamment Bordeaux, Bourgogne ou Champagne), il imagine le chauffage des vins à 56°C, donc la pasteurisation.



Fig. 3 - Edward Jenner inoculant, à un jeune garçon, le contenu des vésicules de la main d'une trayeuse (E-E Hillmicher - 1884)

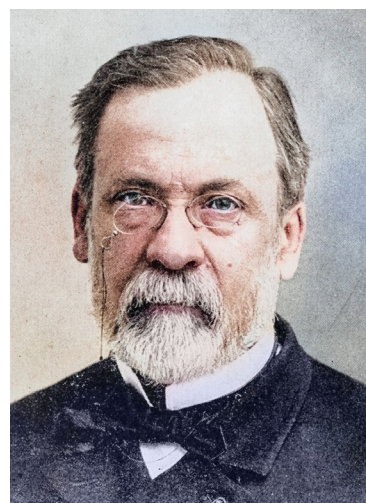


Fig. 4 - Louis Pasteur

Son intérêt pour certaines maladies, dont celle des vers à soie, ajoutée à une opinion publique défavorable à la vaccination, le conduisent à la recherche de vaccins pour les animaux ; il développe une méthode de prévention de la maladie infectieuse par un vaccin vivant atténué (7,8). Ce type de vaccin est expérimenté avec succès contre le choléra des poules dès 1878, le charbon ovin en 1882, le rouget du porc en 1883 (trois maladies bactériennes) et surtout contre la rage (maladie virale d'étiologie inconnue à l'époque) en 1885. Ainsi, Pasteur apporte une méthode vaccinale avec des procédés d'atténuation de la virulence différents selon l'agent pathogène : le vieillissement au contact de l'oxygène de l'agent du choléra des poules, le chauffage à 42-43°C pendant huit jours de celui du charbon, le passage chez le lapin de celui du rouget du porc, et enfin le passage chez le lapin et la dessiccation de la moelle épinière en présence de potasse pour la rage.

Ayant vacciné deux jeunes patients mordus par des chiens, peut-être enragés, et suite à sa première communication à l'Académie des Sciences, Pasteur est honoré du titre de bienfaiteur de l'humanité (8). Une souscription internationale permet de construire un Institut à sa gloire pour y vacciner, faire de la recherche mais aussi enseigner, ce qui l'amène à quitter son laboratoire, rue d'Ulm, où il avait jusqu'alors effectué ses travaux. Le montant de cette souscription est également suffisant pour créer les premiers Instituts Pasteur d'outre-mer, dont celui de Saïgon en Indochine, avec Albert Calmette pour premier directeur.

3. BCG ou Bilié Calmette Guérin

Suite à ces découvertes vaccinales, plusieurs équipes de scientifiques en France et dans le monde tentent de trouver un vaccin atténué contre l'agent de la tuberculose animale et humaine, dont les prévalences sont très élevées à cette époque dans divers pays. Après une tentative infructueuse et dangereuse d'un vaccin vivant avec *Mycobacterium tuberculosis*, Albert Calmette et Camille Guérin (Figure 5) orientent leur choix sur une souche de *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose bovine, adressée par Edmond Nocard, alors directeur de l'École vétérinaire d'Alfort. Ils découvrent, un peu par hasard, le moyen d'atténuer la virulence de ce bacille après de nombreuses subcultures (9,10).

Comme les mycobactéries ont tendance à s'agglutiner en amas ou cordes, il est difficile de standardiser



Fig. 5 - Camille Guérin et Albert Calmette dans leur laboratoire du BCG à l'Institut Pasteur en 1931. Co-inventeur avec Albert Calmette de la méthode de vaccination préventive, le docteur en médecine vétérinaire Camille Guérin intégra le laboratoire de Calmette à l'Institut Pasteur de Lille en qualité de préparateur en 1897, et collabora avec lui jusqu'à la mort de ce dernier en 1933.

© Institut Pasteur/Musée Pasteur

le nombre de bactéries vivantes à injecter ultérieurement, soit pour vacciner, soit pour infecter. Afin de rendre émulsifiables des cultures glycinées, ils leur ajoutent de la bile humaine, puis de bœuf, dont les sels biliaires sont des agents tensio-actifs. Résultat inespéré, Calmette et Guérin s'aperçoivent que les cultures, après le 30^e passage, perdent leur virulence chez les bovins (1909). Ils savent aussi que de jeunes bovins guéris d'une tuberculose expérimentale ne sont pas ré-infectés (1905-1906). Calmette dépose donc, sur le bureau de l'Académie des Sciences, une note décrivant le « bacille tuberculeux bilié ».

En raison de la Première Guerre mondiale qui voit Lille occupé par l'armée allemande, le vaccin vivant atténué n'est testé que le 1^{er} juillet 1921 à la crèche de l'hôpital de la Charité, à Paris (situé sur l'emplacement actuel de la Faculté de médecine, ouverte dans les années 1950, rue des Saints-Pères). Les

pédiatres Benjamin Weill-Hallé et Raymond Turpin vaccinent d'abord un nouveau-né, dont la mère est décédée de la tuberculose, quelques heures après l'accouchement. La santé de l'enfant rétablie, la vaccination est étendue à d'autres nouveau-nés de cet hôpital, de 1921 à 1924. Par la suite, la vaccination antituberculeuse chez l'enfant, voire chez l'adulte est appliquée dans de nombreux pays. Il est également proposé aux éleveurs de la région du Nord, dès 1921, de protéger leurs troupeaux infectés en vaccinant tout veau nouveau-né (9).

La vaccination devient obligatoire en France en 1950. En 1974, le BCG est intégré par l'Unicef dans son programme de vaccination infantile. Alors que les délais connus pour obtenir un vaccin contre une nouvelle maladie étaient plutôt d'une dizaine d'années, ce médecin et ce vétérinaire durent batailler pendant plus de 20 ans pour valider leur vaccin.

B. Les vaccins tués ou inactivés

L'obtention de bactéries vivantes de virulence atténuée peut prendre du temps, mais surtout, un retour à une virulence plus importante n'est pas à exclure. Aussi, dès l'année 1884, l'idée de préparer une suspension bactérienne tuée par la chaleur est-elle concrétisée par Daniel Salmon et Théobald Smith, aux États-Unis d'Amérique, lors de l'immunisation de pigeons vis-à-vis des salmonelles (5). D'autre part, le bacille d'Eberth ou *Salmonella typhi*, responsable de la fièvre typhoïde, dont 10 à 20 % des malades peuvent mourir, a été découvert en 1880. À partir de ces deux éléments, André Chantemesse et Fernand Widal montrent, en 1887-1888, qu'il est possible de protéger des animaux de laboratoire par une injection préalable de bacilles d'Eberth chauffés à 100°C, en précisant néanmoins que l'immunité est de courte durée. À la même période, Émile Roux et Charles Chamberland développent une méthode de vaccination à partir de l'inoculation expérimentale du cobaye par des vibrions cholériques (5).

C. Les anatoxines ou vaccins chimiques (1923-1926)

Ramon ouvre une nouvelle voie (vaccins chimiques) avec la découverte des anatoxines diphtérique et tétanique et la vaccination, respectivement en 1923 et 1925 (2). Elle s'inscrit comme une étape majeure de l'histoire des vaccins. Elle est toutefois le fruit de son expérience passée, comme Ramon le précise dans son avant-propos en 1957 : « *De fait, pendant près de 10 ans (1910-1920) et, en particulier, durant la Première Guerre mondiale, mes préoccupations*

se sont bornées à l'immunisation de très nombreux chevaux et à la récolte, chez ces animaux, des sérums antitétanique, antidiphtérique, antigreux, etc., destinés au traitement des maladies correspondantes. C'est en exécutant ce travail régulier que j'ai pu faire diverses observations dont je tirai parti, dans la suite lorsqu'il me fut possible d'expérimenter [...]. Après de multiples essais restés pendant longtemps inédits, je proposai le formol. J'avais constaté, en effet, qu'ajouté en proportion convenable au sérum il n'altère pas sensiblement ses propriétés spécifiques, non plus que ses qualités physiques ; il assure sa pureté bactériologique. En outre, le sérum ainsi formolé, injecté à l'Homme, même en quantité relativement abondante, comme dans le traitement de la diphtérie n'entraîne en dépit de la présence d'aldéhyde formique, aucune réaction fâcheuse, même dans le cas de l'injection intrarachidienne. Ma proposition fut acceptée et l'addition de formol au sérum suivie d'un chauffage de ce dernier (à 55°C) permet d'éviter, désormais des pertes à la production et des accidents septiques désagréables ».

Comme le précise Ramon : « *Ce choix du formol comme antiseptique des sérums thérapeutiques eut d'autres conséquences heureuses, spécialement celle-ci : lorsqu'en 1922 il me fallut ajouter un antiseptique à la toxine diphtérique que je désirais conserver dans mes recherches sur la "floculation" dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique, j'employais le formol. On verra quel rôle joua cette utilisation du formol dans la découverte du principe des anatoxines. Ici encore, je ferai remarquer le lien qui unit les observations faites durant cette période de travail surtout technique et mes recherches futures ».*

Ainsi Ramon constate en 1915 que le formol ne modifie pas l'effet protecteur des sérums antitoxiques équins ou encore l'interaction de ceux-ci avec les protéines telle la toxine diphtérique et les antitoxines correspondantes grâce au phénomène de floculation, ni enfin l'immunogénicité. Il démontre en 1923 que la toxine diphtérique, ayant subi l'action simultanée d'une petite quantité de formol (3-5 mL/L) et de la chaleur (55°C) pendant un mois, se transforme en un dérivé inoffensif qui conserve intact son pouvoir vaccinant. Il lui donne le nom d'anatoxine diphtérique (11). En Angleterre, à la même période, Alexander-Thomas Glennie obtient par hasard une forme atténuée de toxine diphtérique, qu'il dénomme « *toxoid* », en immunisant des chevaux avec un lot de toxine préparé dans un grand récipient mis au préalable en contact avec du formol, car non autoclavable (5).

Ramon s'injecte l'anatoxine pour bien montrer son innocuité, puis à quelques condisciples, lesquels consentent aussi à vacciner leurs enfants, et à les mettre ensuite en contact avec des malades ou des convalescents de diphtérie. Après quelques essais, la vaccination par l'anatoxine est introduite en France à partir de 1927 et obligatoire à partir de 1938 pour les enfants âgés d'un an à quatorze ans. Elle avait déjà été rendue obligatoire dans l'armée française en 1930. D'autres découvertes vaccinales sont à verser au crédit de Ramon telle l'anatoxine tétanique. Ce procédé d'inactivation est étendu dès 1924 à la toxine botulique, aux venins introduisant la notion d'anavenins, ainsi qu'à d'autres microorganismes comme le bacille de Preisz-Nocard (*Corynebacterium pseudotuberculosis*) (2).

V. LES AUTRES DÉCOUVERTES IMMUNOLOGIQUES

A. Les adjuvants de l'immunité (1925)

« J'avais constaté, chez certains animaux fournisseurs de sérum antidiphtérique, la coordination qui existe entre la présence de réactions inflammatoires au point d'injection de l'antigène et l'augmentation du taux de l'antitoxine dans le sérum de ces animaux. Cette constatation, maintes fois répétée, me conduisit plus tard à l'amélioration de la production des antitoxines par l'emploi de substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité ainsi qu'à la mise au point de procédés nouveaux d'immunisation active dont celui des vaccinations associées ».

Ainsi, Ramon remarque que, chez certains chevaux producteurs de sérums, la présence d'une forte réaction inflammatoire (abcès) au point d'injection de la toxine est corrélée à l'augmentation du taux sérique d'antitoxines. Continuant ses observations, il constate qu'un abcès n'est pas nécessaire pour cette forte production d'anticorps, un simple œdème inflammatoire suffit. Cette observation le met sur la voie des adjuvants de l'immunité. Plusieurs substances inertes, difficilement résorbables, sont testées, avec pour commencer : la mie de pain, l'antigène gélosé, gélatiné, glycéliné, ou les grains d'aleurone, mais sans résultats concluants (2). Le tapioca n'étant pas recommandé chez l'humain, des essais sont entrepris avec l'amidon, la fécule de pomme de terre, le lait, l'huile, la lécithine, mais aussi le chlorure de calcium et l'alun. Ainsi le « principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité » est introduit en 1925. Poursuivant

patiemment ses titrages, il démontre que des injections de rappel, à intervalles relativement éloignés, entraînent une exaltation d'anticorps et un renforcement considérable de l'immunité (2).

En conclusion, Ramon est le découvreur des adjuvants de l'immunité, dénommés aussi immunostimulants. D'autres adjuvants, ultérieurement découverts, seront couramment utilisés en vaccinologie tels sel d'aluminium, liposomes/virosomes, particules synthétiques polymériques et émulsions. D'ailleurs, le Prix Nobel de Médecine attribué en 2023 à Drew Weissman et Katalin Karikó honore une nouvelle approche vaccinale combinant l'ARNm avec des nanoparticules lipidiques qui évitent une dégradation trop rapide de ce dernier (12,13).



Fig. 6 - Gaston Ramon et Christian Zoeller en 1925, dans le laboratoire de l'annexe de l'Institut Pasteur de Marnes-la-Coquette.

© Institut Pasteur/Musée Pasteur

B. Les vaccinations associées (1926)

Dès 1923-24, Ramon établit le « *principe des vaccinations anatoxiques (diphtérique, tétanique, etc.)* », puis en 1926, celui des « *vaccinations associées* » en ajoutant l'anatoxine diphtérique aux vaccins bactériens antityphoïdique et antiparatyphoïdique (vaccin T.A.B. = triple associé bactériologique) (2). La pratique séparée de trois vaccinations (antidiphtérique, antitétanique, antityphoïdique) exige sept à neuf injections à espacer d'une quinzaine de jours, sans compter les injections de rappel. Ainsi : « *La méthode des vaccinations associées que nous avons créées avec la collaboration de Chr. Zoeller (médecin militaire à l'hôpital du Val-de-Grâce), au lendemain de l'application des anatoxines aux vaccinations de l'homme contre diverses maladies, [...] a donné la preuve qu'une immunisation polyvalente réalisée au moyen d'un mélange de vaccins est possible et avantageuse. Cette immunisation combinée, polyvalente, apparaissait d'emblée beaucoup plus commode à mettre en pratique que plusieurs immunisations faites successivement à l'aide de chaque vaccin isolé* » (Figure 6). Cette vaccination triple est alors rendue obligatoire dans l'armée française dès 1931.

CONCLUSION

D'autres découvertes de Gaston Ramon pourraient être rapportées, mais : « *elles sont le fruit de diverses collaborations et des applications de ces premières découvertes comme le vaccin par anatoxine botulique* » précise-t-il dans son livre. Il convient de noter 857 publications entre 1922 et 1956 (2). Ses principales découvertes perdurent et expliquent une carrière professionnelle exceptionnelle, reconnue et honorée par la direction de l'annexe Pasteur à Garches (1926-1937), celle de la sous-direction de

l'Institut Pasteur à Paris (1937-1940) et de la direction en 1940, puis celle de l'OIE (1948), dénommée encore Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA) (3,11). Parmi les prix, hommages, distinctions nombreuses qui l'ont honoré, j'aimerais indiquer qu'il est membre de plusieurs Académies (Sciences, Médecine, Vétérinaire), mais aussi Médaille d'or du CNRS en 1959 et Grand Croix de la Légion d'Honneur la même année, remise par René Coty.

Enfin, ce vétérinaire qui meurt le 8 juin 1963 reste le candidat le plus souvent cité (155 fois entre 1930 et 1953) au Prix Nobel de Médecine, sans jamais l'obtenir. À l'heure actuelle, grâce à Gaston Ramon, il est possible de constater que la diphtérie, initialement décrite sous la forme d'une angine pseudo-membraneuse de l'enfant, a pratiquement disparu en France et dans les autres pays pratiquant la vaccination. Néanmoins, quelques cas sont rapportés annuellement avec d'autres localisations, en relation avec l'immigration, ou encore et surtout chez les patients âgés de plus de 60 ans, propriétaires de chats ou de chiens (15,16). Ainsi, la diphtérie est devenue une zoonose si l'on considère que plus de la moitié des cas humains sont en relation avec un animal, porteur non pas d'une souche de *Corynebacterium diphtheriae*, mais de *Corynebacterium ulcerans* et rarement de *Corynebacterium pseudotuberculosis* grâce à un bactériophage « baladeur », porteur du gène *tox+*. La récente proposition ministérielle ou loi « Bien vieillir » du 8 avril 2024, qui permet d'héberger son animal de compagnie (chien, chat, lapin...) en EHPAD, ne doit pas ignorer cette nouvelle zoonose s'agissant de patients, le plus souvent âgés.

Conflit d'intérêts : L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Philippon A. Les découvertes de Gaston Ramon et sa place dans l'épopée vaccinale (1922-1926). *Bull Acad Vét* 2024 ; **177** : 1-7.
- (2) Ramon G. Quarante années de recherches et de travaux d'immunologie, de microbiologie, de pathologie, de prophylaxie des maladies infectieuses de l'homme et des animaux. *Ed. Impression régionale*, Toulouse ; 1957 : 911 p.
- (3) Barrio M. Gaston Ramon (1886-1963), vétérinaire et immunologiste d'hier et de demain : les secrets de la transmission d'un savoir. Thèse pour obtenir le diplôme d'État de Docteur Vétérinaire (109 p.). École nationale vétérinaire d'Alfort, année 2021 ; these@vet-alfort.fr.
- (4) Sarlangue J. Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2022 ; **5** : 72-83.
- (5) Bazin H. L'histoire des vaccinations. *John Libbey-Eurotext*, Arcueil ; 2008 : 471 p.
- (6) Salvadori F, Vignaud LH. Antivax, la résistance aux vaccins du XVIII^e siècle à nos jours. *Vendémiaire*, Paris : 2019 : 352 p.
- (7) Montiel H. Louis Pasteur bactériologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination. *C R Acad Sci* 2022 ; **25** : 305-13.
- (8) Perrot A, Schwartz M. Pasteur, l'homme et le savant. *Ed. Tallandier*, Paris ; 2022 : 239 p.
- (9) Lagrange Ph. Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et de ses controverses. *Med Sci* 1998 ; **14** : 314-9.
- (10) Philippon A. Quid du BCG 1921... en 2021 ? *Bull Acad Vét* 2022 ; **175** : 1-6.
- (11) Ramon G. Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). *C R Acad Sci* 1923 ; **177** : 1338-40.
- (12) Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Karikó K, Mui BL, Tam YK et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* 2015 ; **217** : 345-51.
- (13) Karikó K, Weissman D. Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immuno-stimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007 ; **10** : 523-32.
- (14) Galán Torres JA. Gastón Ramón, 1886-1963: el veterinario que i revolucionó la medicina preventiva en los ejércitos. *Ed. Ministerio de Defensa*, Madrid ; 2011 : 184 p.
- (15) Museux K, Arcari G, Rodrigo G, Hennart M, Badell E, Toubiana J et al. *Corynebacteria* of the *diphtheriae* species complex in companion animals: Clinical and microbiological characterization of 64 cases from France. *Microbiol Spectr* 2023 ; **11** : e0000623.
- (16) Philippon A. Actualités sur la diphtérie, zoonose, à l'occasion du centenaire des anatoxines par Gaston Ramon. *Bull Acad Vét* 2023 ; **176** : 1-7