

# LES DÉCOUVERTES DE GASTON RAMON ET SA PLACE DANS L'ÉPOPÉE VACCINALE (1922-1926)

## GASTON RAMON'S DISCOVERIES AND HIS PLACE IN THE VACCINE EPIC (1922-1926)

Alain PHILIPPON<sup>1</sup> 

Manuscrit reçu le 28 mai 2024 (communication orale présentée le 27 mai 2024), accepté le 6 juin 2024

### RÉSUMÉ

Ce vétérinaire, après plus de dix ans de production de sérums antidiphtérique, antitétanique ou anti-gangréneux chez le cheval, a découvert la réaction de floculation (1922), les anatoxines dont celles diphtérique et tétanique (1923), les vaccinations antidiphtérique et antitétanique (1923-1926), les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité et leur corollaire, les vaccinations associées (1926). Une telle réussite scientifique a été possible grâce à un travail acharné, un sens aigu de l'observation et l'obsession pour la recherche dans l'isolement d'un « laboratoire » des plus exigus, doté d'un appareillage des plus sommaires. D'autres découvertes 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 plus souvent cité pour un prix Nobel de Physiologie ou de Médecine, sans l'obtenir ; elles perdurent avec succès de nos jours. Curieux destin de la diphtérie, maladie de l'enfance, devenue dans les pays industrialisés une zoonose transmise surtout par le chien et le chat chez des patients âgés de plus de 65 ans.

**Mots-Clés :** Mots-cles : Ramon Gaston, formol, anatoxine, diphtérie, tétanos, adjuvants, immunité, vaccins associés

### ABSTRACT

After more than ten years of producing anti-diphtheria, anti-tetanus or anti-gangrenous equine sera, this veterinarian discovered the flocculation reaction (1922), the principle of toxoids including diphtheria and tetanus (1923), that of anti-diphtheria and anti-tetanus vaccinations (1923-1926), that of adjuvant and immunity-stimulating substances and their corollaries, associated vaccinations (1926). Such scientific success has been possible thanks to hard work, a keen sense of observation and an obsession with research in the isolation of a very cramped "laboratory", fitted with the most basic equipment. Other discoveries could be cited; they were inspired by the first ones and were made possible through collaborations. Such discoveries have led to him being cited most often for a Nobel Prize in Physiology or Medicine without obtaining it; they continue to be successful today. It is a curious fate that diphtheria, a childhood disease, has become a zoonosis in industrialized countries, transmitted mainly by dogs and cats to patients over the age of 65.

**Keywords:** Ramon Gaston, formol, toxoid, diphtheria, tetanus, adjuvants, immunity, associated vaccinations

1- Professeur émérite, Faculté de Médecine Paris Cité. Courriel : [fephillips66@gmail.com](mailto:fephillips66@gmail.com)



## INTRODUCTION

Nous sommes entrés dans le centenaire des découvertes vaccinales de Gaston Ramon, qui fut le plus souvent cité pour le prix Nobel de Physiologie et de Médecine sans en être honoré. Vétérinaire, il est recruté en 1910 à l'annexe de l'Institut Pasteur de Garches pour produire divers sérums antitoxiques chez le cheval, dont l'antidiphthérique, l'antitétanique et l'antigangréneux. Émile Roux, initiateur de la sérothérapie antidiphthérique dès 1894, lui demande en 1915 un moyen de mieux conserver les sérums équins, dont la demande est grande en raison de la Première Guerre mondiale. Il propose le formol, dont l'utilisation avec succès lui permet de bénéficier d'un local exigü, sommairement équipé en 1920. Animé d'un profond désir de recherche, il découvre les anatoxines en 1923, puis les substances adjuvantes en 1925, conduisant par ses travaux à une avancée majeure dans la réalisation des vaccins par anatoxines (Ramon 1957).

## SON ENFANCE, SES DÉBUTS



Figure 1 : Gaston Ramon (<https://phototheque.pasteur.fr>)

Gaston Léon Ramon (Figure 1), d'origine espagnole, est né le 30 septembre 1886 dans la maison familiale, rue Prunelle, maintenant au 13 rue du docteur Roux, à Bellechaume dans l'Yonne, petit village de 500 habitants situé à 30 km au nord d'Auxerre (Barrio 2021). Son père est boulanger à Sens où il passe sa jeunesse, à 35 km de Bellechaume. Ramon est un élève discret, studieux et brillant ; il figure d'ailleurs sur les listes de plusieurs prix : premier prix en histoire et géographie, deuxième prix en français et 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 sort diplômé en 1910. Pendant ses études, il montre son intérêt pour les travaux de laboratoire en effectuant un stage dans le service de Chimie (Pr. Paul-Gabriel Adam) puis dans celui des Maladies contagieuses (Pr. Henri Vallée). Ces deux professeurs l'encouragent à s'engager dans cette voie. Gaston 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 Pr. Vallée à Émile Roux, disciple de Louis Pasteur et directeur de l'Institut Pasteur, il avait besoin d'un vétérinaire pour le service de production des sérums à l'annexe de Garches. Gaston 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 » (Ramon 1957).

## PREMIÈRE DÉCOUVERTE : FORMOL DANS LES SÉRUMS (1915)



Figure 2 : Prélèvement de sang chez un cheval immunisé (<https://phototheque.pasteur.fr>)

Gaston Ramon est alors, tâche ingrate, chargé d'immuniser de nombreux chevaux par injection de plusieurs toxines, puis de récolter le sang afin de préparer les sérums antidiphthérique, antitétanique, et antigangréneux (Figure 2) (Ramon 1957 ; Barrio, 2021). 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 antidiphthériques. 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'autres succès importants contre, par exemple, le tétanos, la gangrène gazeuse, les morsures de serpents. Mais les principales activités de Gaston Ramon se limitent à l'injection des toxines diphtérique, tétanique et gangréneuse aux chevaux, la saignée, l'obtention de sérums et le titrage de la toxine diphtérique par injection au cobaye, selon la technique de Paul Ehrlich utilisée à l'époque. Ce travail est purement technique et astreignant, avec un nombre de chevaux passant de 135 en 1895 à 1 462 en 1916. En 1915, Émile Roux lui demande de chercher un antiseptique efficace pour pallier les contaminations microbiennes des sérums exigés en quantité croissante par la guerre. Gaston Ramon propose, avec succès, l'aldéhyde formique ou formol. En effet, à Alfort, son chef de travaux pratiques 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. Il ajoute le chauffage à 55°C, déjà utilisé plusieurs années auparavant par Louis Pasteur pour la conservation des vins (pasteurisation) (Ramon 1957). Cette découverte anodine aura un rôle très important dans sa future carrière. Car, 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 Gaston 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... ». Cette lampe à photographie jouera un grand rôle dans sa première découverte : la réaction de floculation (Ramon 1957).

## DEUXIÈME DÉCOUVERTE : LA FLOCCULATION (1922)

Disposant de toxines, d'antitoxines, d'un bain-marie, de tubes de verre, de seringues et de pipettes, Gaston 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 sa vieille lampe de projection, apparaissent d'abord uniformément répartis, puis s'agglutinent (Ramon 1957). 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 d'un cheval exige l'utilisation d'une dizaine de cobayes pour mesurer le pouvoir antitoxique (Barrio 2021). La floculation ou forme d'immuno-précipitation est un phénomène d'agrégation de matières en suspension et les flocons sédimentent, permettant 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. Cette méthode est cependant peu satisfaisante pour l'anatoxine tétanique car l'affinité moindre de l'antitoxine tétanique pour l'anatoxine mène à une lecture difficile (Barrio 2021).

## TROISIÈME DÉCOUVERTE : LES ANATOXINES (1923-24)

### Vaccins : les principales étapes

#### La vaccination jennérienne

Si la variolisation est très utilisée à la fin du 18<sup>e</sup> siècle en Angleterre (Sarlangue 2022), à la campagne, 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. 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 (Bazin 2008 ; Sarlangue 2022) (Figure 3). L'enfant, un peu fiévreux, développe une adénite axillaire mais retrouve vite la santé. Edward 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 à l'enfant le 1<sup>er</sup> 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 beaucoup plus tard, a suscité les premières émeutes des « antivax » (Salvadori & Vignaud 2019), mais la variole a disparu des pays industrialisés dont la France dès 1954.



Figure 3 : Edward Jenner inoculant à un jeune garçon le contenu des vésicules de la main d'une trayeuse (E-E Hillmacher – 1884)

#### Les vaccins vivants atténués

Cependant, les grandes découvertes relatives aux vaccins sont effectuées par Louis Pasteur (Figure 4) à partir des années 1880 (Bazin 2008 ; Monteil 2022 ; Perrot & Schwartz 2022). Louis Pasteur, élève de l'École Normale Supérieure en 1843, spécialisé en chimie, effectue des missions d'enseignant, en particulier à la Faculté des Sciences de Lille où, sollicité par plusieurs industriels, il fait la découverte des fermentations. Ayant pris conscience de l'importance de certains microorganismes ou microbes, Louis 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, dont ceux de Bordeaux, Bourgogne ou Champagne, diminuée en raison de la mauvaise qualité de certains d'entre eux, il imagine le chauffage des vins à 56°C, c'est-à-dire la pasteurisation.



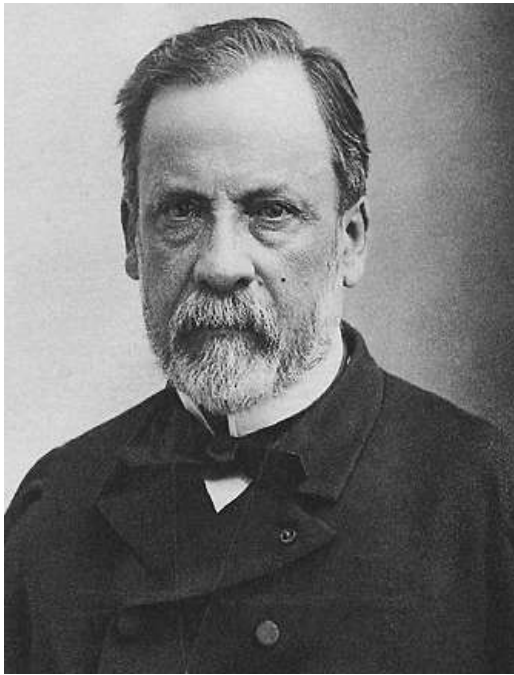


Figure 4 : Louis Pasteur (<https://phototheque.pasteur.fr>)

Son intérêt pour certaines maladies, dont celle des vers à soie, et 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 (Perrot & Schwartz 2022 ; Salvadori & Vignaud 2019). 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 par 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 de rouget du porc et le passage chez le lapin et la dessiccation de la moelle épinière en présence de potasse pour la rage. Ayant vacciné deux jeunes enfants mordus par des chiens, peut-être enragés, et suite à sa première communication à l'Académie des Sciences, Louis Pasteur est honoré du titre de bienfaiteur de l'humanité (Perrot & Schwartz 2022). 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 petit laboratoire, rue d'Ulm, où il avait jusqu'alors effectué ses travaux.

#### Le BCG ou vaccin bilié de Calmette et Guérin



Figure 5 : Le vétérinaire Camille Guérin (à gauche) et le médecin Albert Calmette (à droite) (<https://phototheque.pasteur.fr>)

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 orientent leur choix vers une souche de *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose bovine, adressée par Edmond Nocard, alors directeur d'Alfort. Ils découvrent un peu par hasard le moyen d'atténuer la virulence de ce bacille (Figure 5) (Lagrange 1998 ; Philippon 2022). Les mycobactéries ont tendance à s'agglutiner en amas ou cordes, aussi sera-t-il difficile de standardiser le nombre de bactéries vivantes à injecter ultérieurement, soit pour vacciner, soit pour infecter. Afin de rendre émulsifiables des cultures glycéro-inoculées, ils ajoutent de la bile humaine, puis de bœuf, dont les sels biliaires sont des agents tensioactifs. Résultat inespéré, Calmette et Guérin s'aperçoivent que les cultures, après le 30<sup>e</sup> passage, perdent leur virulence chez les bovins (1909). Ils savent aussi que de jeunes bovins guéris d'une tuberculose expérimentale ne sont pas réinfectés (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 occupée par l'armée allemande, le vaccin vivant atténué n'est testé que le 1<sup>er</sup> juillet 1921, à la crèche de l'hôpital de la Charité de Paris, rue des Saints-Pères, à l'emplacement actuel de la Faculté de médecine de l'Université Paris-Cité (Philippon 2022).

#### 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 appliquée par Daniel Salmon et Théobald Smith aux USA, lors de l'immunisation de pigeons vis-à-vis des salmonelles (Bazin 2008). 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. 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 en France développent une méthode de vaccination à partir de l'inoculation expérimentale du cobaye par des vibriens cholériques (Bazin 2008).



### Les anatoxines ou anavaccins (1923-1926)

Gaston Ramon ouvre une nouvelle voie, celle des anavaccins ou vaccins chimiques, avec la découverte des anatoxines diphtérique et tétanique, puis leur utilisation vaccinale, respectivement en 1923 et 1925 (Ramon 1957). Elle s'inscrit comme une étape majeure de l'histoire des vaccins. Mais elle est le fruit de son expérience passée comme Gaston 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, antigangréneux, 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) permis d'éviter désormais des pertes à la production et des accidents septiques désagréables. Comme le précise Gaston 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'employai 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, Gaston Ramon constate en 1915 que le formol ne modifie pas l'effet protecteur des sérums antitoxiques équin, ni leur interaction avec les protéines telles la toxine diphtérique, ni l'immunogénicité de cette dernière. 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 (Ramon 1923). À la même période, en Angleterre, Alexander-Thomas Glenny 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 (Bazin 2008). Gaston Ramon s'injecte l'anatoxine pour bien montrer son innocuité, puis la propose à quelques condisciples qui 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 devient obligatoire à partir de 1938 pour les enfants âgés d'un an à 14 ans. Elle avait déjà été rendue obligatoire dans l'armée française en 1930. D'autres découvertes vaccinales sont à verser au crédit de Gaston Ramon, telle l'anatoxine tétanique. Son procédé d'inactivation est étendu dès 1924 à la toxine botulique, aux venins, introduisant la notion d'anatoxines, ainsi qu'à d'autres microorganismes comme le bacille de Preisz-Nocard (*Corynebacterium pseudotuberculosis*) (Ramon 1957).

## AUTRES DÉCOUVERTES IMMUNOLOGIQUES

### 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 Gaston 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 : la mie de pain, l'antigène gélosé, gélatiné, glyceriné, les grains d'aleurone, mais sans résultats concluants (Ramon 1957). 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, Ramon démontre que des injections de rappel à intervalles relativement éloignés entraînent une exaltation d'anticorps et un renforcement considérable de l'immunité (Ramon 1957).

En conclusion, Gaston Ramon est le découvreur des adjuvants de l'immunité, dénommés aussi immunostimulants. D'autres adjuvants, ultérieurement découverts, seront couramment utilisés en vaccinologie tels les sels d'aluminium, les liposomes/virosomes, des particules synthétiques polymériques et des émulsions. D'ailleurs, le dernier prix Nobel de Médecine en 2023 honore une nouvelle approche vaccinale combinant l'ARNm avec des nanoparticules lipidiques, qui évite une dégradation trop rapide de ce dernier (Karikó & Weissman 2007 ; Pardi et al. 2015).



## Les vaccinations associées (1926)

Dès 1923-24, Gaston Ramon établit le « principe des vaccinations anatoxiques (diphthérique, tétanique, etc.) », puis, en 1926, celui des « vaccinations associées » en ajoutant l'anatoxine diphthérique aux vaccins bactériens antityphoïdique et antiparatyphoïdique (vaccin T.A.B. = triple associé bactériologique) (Ramon 1957). La pratique séparée de trois vaccinations (antidiphthérique, 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 créée 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 vaccins de chaque vaccin isolé* ». 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* » est-il précisé dans son livre ; il convient de noter 857 publications entre 1922 et 1956 (Ramon 1957). Ses principales découvertes perdurent et expliquent une carrière professionnelle exceptionnelle, reconnue et honorée par la direction de l'annexe Pasteur à Garches (1926-1937), la sous-direction (1937-1940) puis la direction (1940) de l'Institut Pasteur à Paris, enfin la direction de l'OIE (Office International des Épizooties) (1949-1959), dénommée aujourd'hui Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA), dont est fêté cette année le premier centenaire (Galán Torres 2011 ; Barrio 2021). Parmi les nombreux prix, hommages et distinctions qui l'ont honoré, précisons qu'il a été membre de plusieurs Académies (Sciences, Médecine, Vétérinaire), mais aussi Médaille d'or du CNRS en 1959 et Grand Croix de la Légion d'Honneur, remise par le Président René Coty, la même année. 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 l'obtenir. À l'heure actuelle, grâce à Gaston Ramon, il est possible de constater que la diphthérie 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 chez des patients plutôt âgés, propriétaires d'un chat ou d'un chien (Gower *et al.* 2020 ; Elsinga *et al.* 2023 ; Philippon 2023). Ainsi, la diphthérie devient une zoonose, encore fort rare si l'on considère que l'animal peut être porteur non seulement d'une souche de *Corynebacterium diphtheriae* (cheval), mais aussi de *Corynebacterium ulcerans* (chien, chat, rat, lapin) ou, encore plus rarement, de *Corynebacterium pseudotuberculosis* (ovins), grâce à un bactériophage « baladeur » porteur du gène tox+ (Museum *et al.* 2023). La récente loi « Bien vieillir » du 8 avril 2024, qui permet d'héberger son animal de compagnie tels chien, chat ou lapin en Ehpad (Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), ne doit pas ignorer cette nouvelle zoonose, s'agissant de résidents âgés.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

## REMERCIEMENTS

Merci à Jean-Paul Rousseau qui a bien voulu relire ce manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Barrio M. Gaston Ramon (1886-1963), vétérinaire et immunologiste d'hier et de demain : les secrets de la transmission d'un savoir. Thèse Alfort. 2021. 109 pages
- Bazin H. L'histoire des vaccinations. Ed. John Libbey-Eurotext 2008, 471 pages.
- Elsinga J, van Meijeren D, Reubsaet F. Surveillance of diphtheria in the Netherlands between 2000-2021: cutaneous diphtheria supersedes the respiratory form. BMC Infect Dis. 2023 ; 23: 420. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08388-5>
- Galán Torres JA. Gastón Ramón, 1886-1963: el veterinario que i revolucionó la medicina preventiva en los ejércitos. Ed. Ministerio de Defensa. 2011, 184 páginas.
- Gower CM, Scobie A, Fry NK, Litt DJ, Cameron JC, Chand MA *et al.* The changing epidemiology of diphtheria in the United Kingdom, 2009 to 2017. Euro Surveill. 2020; 25: 1900462. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.1900462>
- Kariko 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.
- Lagrange P. Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et de ses controverses. M/S Médecine-Sciences. 1998; 14: 314-9.



- Monteil H. Louis Pasteur bacteriologiste : de l'atténuation de la virulence à la vaccination. *C R Acad Sci.* 2022 ; 25 : 307-13. <https://doi.org/10.5802/crchim.208>
- 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; 6: e0000623. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00006-23>
- Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko 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. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
- Perrot A & Schwartz M. *Pasteur, l'homme et le savant.* Éd Tallandier, Paris, 2022, 239 pages
- Philippon A. Quid du BCG 1921... en 2021 ? *Bull Acad Vét.* 2022; 175: 1-6. <https://doi.org/10.3406/bavf.2022.70972>
- Philippon A. Actualités sur la diphtérie, zoonose, à l'occasion du centenaire des anatoxines par Gaston Ramon. *Bull Acad Vét.* 2023; 176: 1-7. <https://doi.org/10.3406/bavf.2022.70972>
- 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.
- Ramon G. Quarante années de recherches et de travaux. Éd. Impression régionale, Toulouse. 1957, 911 pages.
- Salvadori F & Vignaud LH. *Antivax, la résistance aux vaccins du XVIIIe siècle à nos jours.* Paris : Vendémiaire, 2019 : 352 p.
- Sarlangue J. Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. *Perfectionnement en Pédiatrie.* 2022; 5: 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2022.01.012>

